

trencament implicats en aquesta reorganització. Es tractava de un noi amb retard en el creixement, microcefàlia, quadriplegia espàstica i testicles descendents (Distèche et al. 1986). El nostre pacient és el segon cas en la literatura amb un $der(Y)t(Y;15)$ que afecta el braç llarg del cromosoma 15. Totes aquestes dades ens suggereixen que fenotip anormal del nostre pacient pot associar-se el desequilibri genètic 15q25-qter.

En el pacient 2 es va detectar la presència de la duplicació Xp21-pter acompanyada de la pèrdua de Xq28-qter. Es conegut que les dones que presenten duplicació del braç curt o del braç llarg del cromosoma X (sense delecions significatives) són fèrtils sempre que no s'originin per reordenacions X/X. Per altra banda, si la duplicació es deguda a reordenacions X/X poden o no ser fèrtils (Emery et al. 1996). La nostra pacient, amb una trisomia parcial Xp produïda de novo per reordenacions X/X, presenta esterilitat i menopausa precoç sense alteracions fenotípiques apreciables. Aquesta darrera alteració clínica també s'aprecia en dones 47,XXX i en dones amb duplicació de Xp o Xq (Schinzel, 1984). En el nostre cas, a més de la menopausa prematura i l'esterilitat, no es va trobar cap altra correlació amb fenotips específics.

En el pacient 3 es va detectar una deleció 18p heretada de la mare (cas 4). La transmissió familiar de la síndrome del(18p) és rara i només ha sigut informada prèviament en tres casos, tots ells de transmissió materna (Uchida et al.1965; Velagaleti et al.1996; Tsukahara et al. 2001). La mare, sense historial d'avortaments espontanis, presentava un lleuger retard mental i diverses anomalies congènites menors. Les característiques clíniques dels tres casos prèviament descrits de monosomies parcials heretades, no eren comparables per la diferencia de tamany dels segments cromosòmics delecionats. Uchida et al. [1965] van informar de la pèrdua del braç curt sencer del cromosoma 18 en una dona i els seus dos fills. La mare, un mosaic per 18p-, mostrava retard mental, poca alçada, caries dental i alopecía congènita. El seu primer fill mostrava cebocefàlia i va morir poc després del naixement, mentre que el segon tenia un fenotip similar al de la mare però sense alopecía i addicionalment presentava una anormalitat a la parpella. Velagaleti et al. (1996) van descriure la presència de la deleció del(18)(p11.2), no mosaic, en una nena i en la seva mare. La dona presentava retard mental lleuger, poca alçada i anormalitat ocular (catarates i exotropia). L'estudi físic de la filla va revelar un fenotip similar, que incloïa retard mental, baixa alçada i miopia. Altres troballes significatives van ser cubitus valgus bilateral i una línia capital baixa al clatell amb un coll curt. Tsukahara et al. (2001) van descriure la presència de cara rodona, hipertelorisme, pont nasal ample, paladar alt i microcefàlia en una dona i els seus dos fills, tots ells amb del (18)(p11.2), no mosaic. L'única característica comuna observada en els quatre casos (incloent-hi el nostre cas) és l'associació del

retard mental amb la pèrdua de 18p11.3-pter. Recentment, Gripp et al. (2000) van relacionar el gen que codifica pel TGIF (transforming growth-interacting factor) amb l'holoprosencefàlia. El gen TGIF es localitza a 18p11.3. Això suggereix que el retard mental lleuger present a la pacient 4 podria ser degut a una deleció del TGIF. Cap dels casos publicats a la literatura amb la síndrome de deleció familiar 18p, incloent-hi al nostre cas, tenia historial d'avortaments espontanis. Aquestes troballes recolzen la idea de que els gamets amb 18p- podrien originar descendència viable. Per aquesta raó, el consell genètic és necessari per tots aquests pacients. La manca de correlació entre la pèrdua de la banda cromosòmica 18p11.3 i la presència de cap malformació congènita, sense descartar alguna alteració fenotípica subtil, redueix al risc del fetus a la presència de retard mental lleuger.

El estudi citogenètic realitzat pacient 5 mitjançant citogenètica convencional i FISH multipainting va permetre definir el cariotip com 46,XX,15p+ de novo i la CGH va identificar material addicionat al braç curt del cromosoma 15 com la regió 15q11-q13. S'han descrit pacients amb una gran varietat de retard mental, alteracions del comportament, autisme, i epilèpsia que presentaven duplicació intersticial d'aquesta regió (Schinzel et al. 1994; Gurrieri et al. 1999; Boyar et al. 2001; Borgatti et al. 2001). Recentment, s'ha suggerit que el gen GABRB3 candidat del desordre del desenvolupament estaria dins de la regió 15q11-q13 (Borgatti et al. 2001). El nostre pacient es al primer descrit a la literatura en que la duplicació es troba en el braç curt del cromosoma 15. Comparant les dades clíniques d'aquesta nena amb les d'altres pacients descrits a la literatura, amb la mateixa duplicació, veiem que la presència de retard mental, desordres de comportament (es poc receptiva) a més d'algunes anomalies menors com la presència de ptosis i mans petites serien trets característics associats a la duplicació 15q11-q13.

Al present estudi, com el d'altres autors, confirmen l'utilitat de les tècniques citogenètiques convencionals i moleculars (FISH i CGH) per caracteritzar el material cromosòmic "extra" responsable en la trisomia parcial o "perdut" en la monosomia parcial per establir correlacions genotip-fenotip.

BARONS XX

La condició de l'home 46,XX és genèticament heterogènia, i el fenotip no sempre té correlació amb la presència o absència de seqüències Y (11-15). El nostre propòsit va ésser, determinar si la CGH podia identificar el petit excés de material cromosòmic Y en el cromosoma X (pacient 6, Article3).

L'anàlisi de FISH amb proves de multipainting van mostrar un cromosoma X que contenia al extrem de seu braç curt seqüències del cromosoma Y. Aquesta regió cromosòmica no és visible amb l'anàlisi citogenètic convencional. La PCR va detectar la presència de la seqüència X-derivada del gen AMGX i la seqüència del gen SRY (regió determinant del sexe) del cromosoma Y, però no el gen AMGY. Quan es va realitzar la CGH, fent servir DNA masculí normal de referència (46,XY), vam detectar la pèrdua de la regió Yp11.2-qter i el guany d'un cromosoma X sencer. Després de realitzar la CGH amb DNA femení normal de referència (46,XX), vam identificar el guany que corresponia a la regió Yp11.2-pter (Fig. 1a). Per altra banda, vàrem observar perfils normals per a tot el cromosoma X. En els dos experiments, també s'apreciaren perfils normals per tots els autosomes. Basant-nos en les dades FISH, PCR i CGH, el cariotip del pacient es va definir com 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3; p11.2).

Per tal d'avaluar aquests resultats, es van contrastar amb els d'un altre baró amb cariotip 46,XX i gen SRY positiu (cas 7) obtingut amb posterioritat a la publicació del treball. Els resultat obtingut mitjançant CGH s'indiquen a la figura 1b. En aquest nou cas no es va detectar pèrdua de cap regió del cromosoma Y i els perfils de CGH pel cromosoma X vàrem ésser normals.

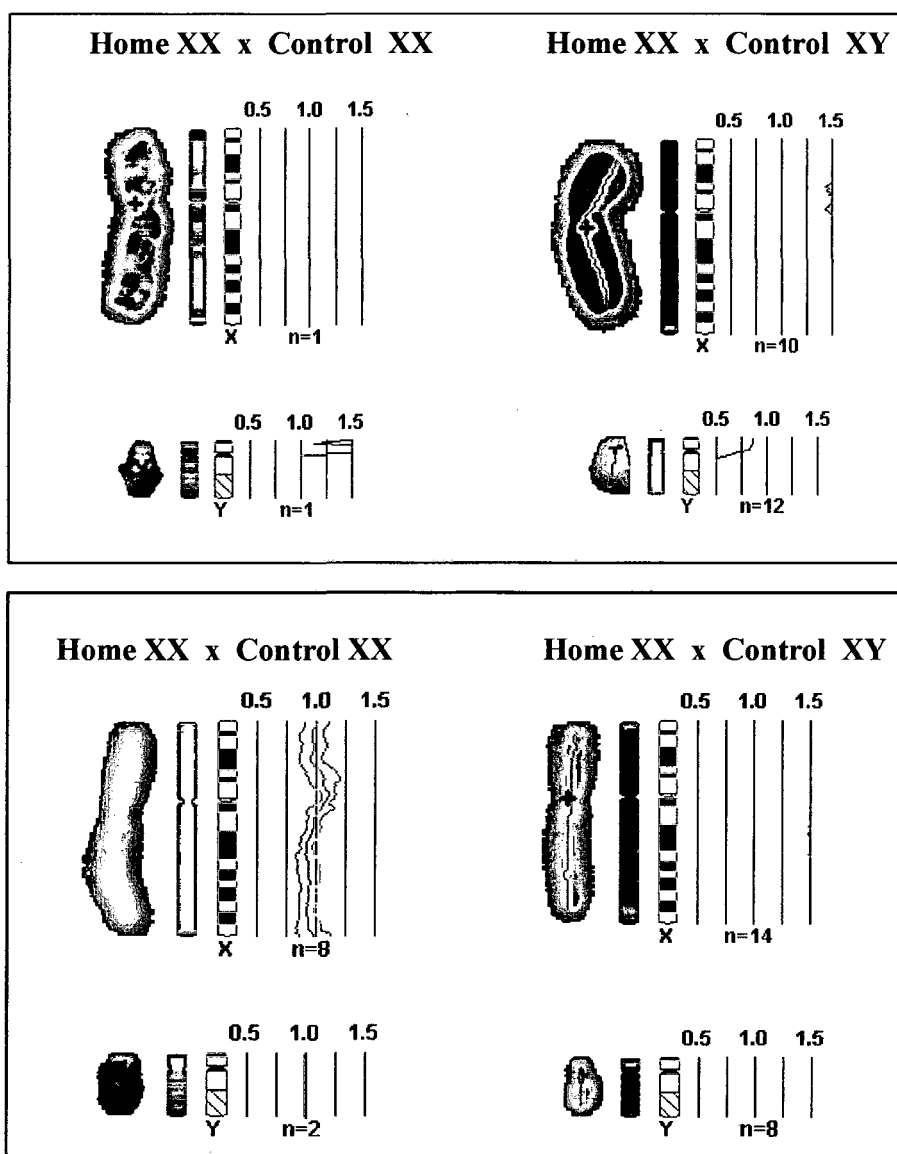


Figura 1. Resultats obtinguts per CGH de dos barons XX al hibridar amb DNA d'un home normal (46,XY), dreta, i DNA de dona normal (46,XX, esquerra, com referència: a) del pacient 6 on es detecta el guany de la regió Yp11.2-pter b) del nou pacient (cas 7) en el que no es detecta cap desequilibri.

La majoria d'individus amb un fenotip masculí, cariotip 46,XY i gen SRY positiu tenen un mateix origen: la existència d'una recombinació meiótica errònia a la gametogènesi paterna. Durant la espermatogènesi es produeix el sobrecreuament o recombinació del extrem del braç curt del cromosoma Y i del extrem del braç curt del cromosoma X. Aquestes regions contenen seqüències de DNA molt semblants que es coneixen com regió pseudoautosòmica del X (XPAR1) i del Y (YPAR1). Immediatament a la regió PAR1, en sentit centromèric, es localitza el gen SRY. Les mutacions de SRY poden originar individus amb un cariotip XY, però amb fenotip femení, fet que constitueix una clara evidència de que el gen SRY es el que inicia la diferenciació sexual masculina en l'embrió. S'ha demostrat que els barons XX tenen un cromosoma X que inclou el gen SRY. L'explicació es la existència d'un sobrecreuament "erroni" de les regions PAR1 durant la meiosi del pare. De manera que el gen SRY en comptes de trobar-se en el cromosoma Y es transferit en el cromosoma X (Fig. 2). La descendència que hereta aquest cromosoma X del pare te consegüentment un fenotip masculí. Pel contrari, un descendent que heredi el cromosoma Y (amb absència de gen SRY) presentarà un fenotip femení.

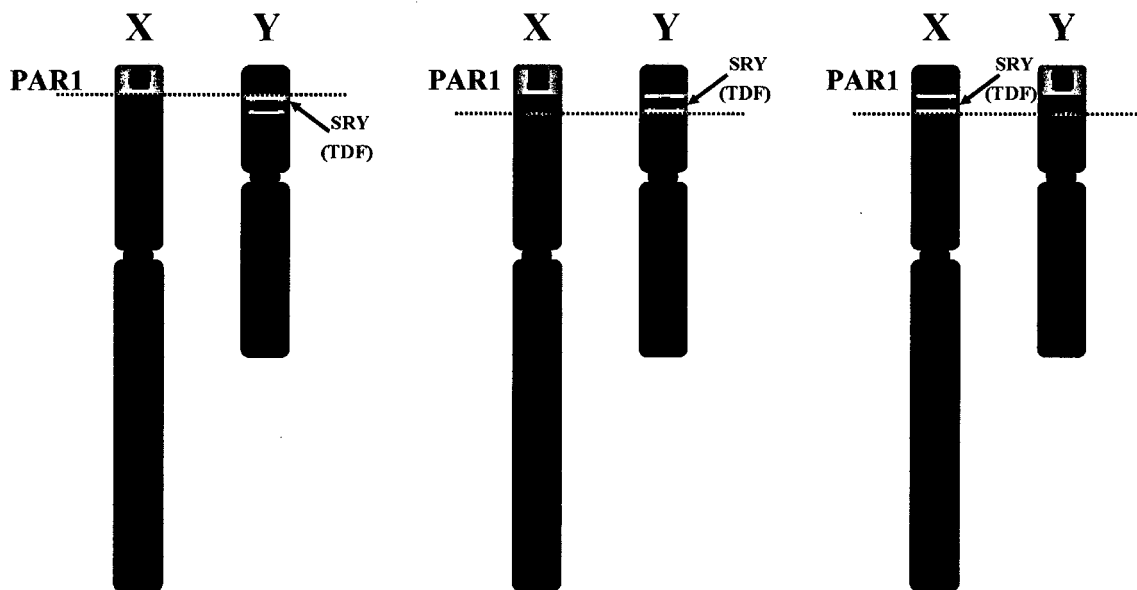


Figura 2. Esquema que representa els intercanvis meiótics entre les regions pseudoautosòmiques dels cromosomes sexuals(PAR1) que originen barons XX..

Els nostres resultats de CGH evidencien que mentre pel pacient 7 el seu origen es podria explicar-se per el mecanisme anteriorment citat, pel pacient 6 deuria tenir un altre

Els nostres resultats de CGH evidencien que mentre pel pacient 7 el seu origen es podria explicar-se per el mecanisme anteriorment citat, pel pacient 6 deuria tenir un altre etiologia. La pèrdua de la regió Yp11.2-qter, i la presència de la regió YPAR1 i de las dues regions XPAR1 es pot explicar per una translocació desequilibrada entre las regions terminals XPAR1 i Yp11.2 que hauria produït el derivatiu der(X)t(X;Y) (p22.3;p11.2) durant la espermatogènesi del pare.

Les nostres troballes suggereixen la necessitat de reavaluar els homes 46,XX fent servir CGH i PCR per determinar la seqüència completa d'un o dos regions PARX1 en aquests individus per tal d'establir possibles correlacions amb diferències fenotípiques observades en homes XX. Els nostres resultats corroboren que la condició d'home XX pot resultar de la presència de segments Xp de diferents llargades al der(X)t(X;Y), com ha estat prèviament suggerit per altres autors (2, 20, 21). A més, els estudis moleculars, en un futur, ens podran aporta dades del possible paper que desenvolupen altres gens no ubicats al cromosoma Y en la variabilitat clí nica en homes XX.

A diferència de les constitucionals, les alteracions cromosòmiques adquirides es troben únicament en algunes cèl·lules somàtiques i pel que fa referència al càncer es limiten al teixit tumoral. A més, donada l'heterogeneïtat característica del tumor, no estan presents a la totalitat de les cèl·lules malignes. La tècnica de la CGH ha aportat dades essencials en l'estudi dels tumors sòlids i de les neoplàsies hematològiques. Aquesta tècnica ha evidenciat desequilibris i amplificacions importants en regions desconegudes

L'objectiu que ens vàrem plantejar va ser el d'aportar noves dades sobre els desequilibris genòmics en tumors urotelials poc estudiats i a més valorar l'eficàcia de la CGH en detectar desequilibris presents en mosaic.

2. ALTERACIONS CROMOSÒMIQUES ADQUIRIDES EN TUMORS UROTELIALS I RENALS

TUMORS RENALS

Tal i com s'ha indicat a la Introducció, la citogenètica permet la classificació dels tumors renals respecte les seves diferències genotípiques. A més, les dades citogenètiques mostren un patró d'evolució en aquests tumors que proporciona informació rellevant sobre el pronòstic de la malaltia. De forma general i pel que fa als tumors estudiats en aquesta Tesi,

Els estudis citogenètics han mostrat els següents resultats:

- *RCC papil·lar (pRCC). Normalment es troben molts canvis numèrics, tals com la pèrdua de cromosomes sexuals, tri/tetrasomia 7, trisomia 17 (Kovacs et al., 1991)*
Altres trisomies com la dels cromosomes 3, 12, 16 i 20, a vegades poden aparèixer associades a comportament més agressiu del tumor. (Kovacs, 1993)
Aquells tumors on es troben reordenacions implicant la regió cromosòmica Xp11.2 i les seves variants, representen un nou subgrup de tipus papil·lar (Meloni et al. 1993, Dijkhuizen et al, 1995).
- *RCCs de cèl·lules clares. La pèrdua de 3p és l'alteració més freqüent. Altres alteracions importants són: guany 5q22qter, delecions de 6q, guanys dels cromosomes 5,7,10 i pèrdues de 8p,9,14q i Y (Kovacs, 1993)*
- *Oncocitomes. Tot i ser un grup heterogeni, la citogenètica permet diferenciar dos subgrups: un caracteritzat per la pèrdua dels cromosomes 1 i Y (en homes), i l'altra caracteritzat per reordenacions estructurals afectant la regió 11q12-q13 (Dobin et al. 1992, Neuhaus et al. 1997).*

Estudis anteriors amb CGH han mostrat els següents resultats:

- En pRCC , a més dels guanys característics detectats per citogenètica, són freqüents les pèrdues de 1p, 4q, 6q, 9p, 13q, X i Y i guany del cromosoma 5q (Bentz et al. 1996, Jiang et al 1998).
- En RCCs de cèl·lules clares: pèrdues a 3p, 9p i 13q, 6q, 8p, 14q i 17p. Guanys de 5q i 7 (Moch et al 1996, Presti et al. 1996, Gronwald et al 1997)
- Oncocitomes . Les pèrdues del cromosoma 1 són el desequilibri més freqüent (Presti et al. 1996).

Els guanys i pèrdues recurrents detectats amb CGH en RCC són consistents amb les troballes citogenètiques convencionals en tumors renals (RCC) de cèl·lules clares i en tumors renals (RCC de tipus papil·lar). Això no obstant, varis guanys o pèrdues cromosòmics, les quals rarament es troben amb estudis citogenètics, han estat detectades més freqüentment amb estudis CGH. Les discrepàncies entre aquests dos mètodes generalment es basen en la seva capacitat per detectar material genètic desequilibrat.

Per tal de comparar resultats citogenètics i de CGH de la mateixa mostra, vam fer servir CGH per analitzar diferents tipus de tumors renals, els quals també havien estat caracteritzats amb anàlisis citogenètics. (article 4. renal)

Els resultat obtinguts s'indiquen a la següent taula 2.

Taula . Resultats obtinguts amb el bandes G i amb CGH

Cas n°	Tipus de tumor	Cariotip	CGH
1	Cèl·lules clares T1 T2 Mucosa Normal	46,XX[cp5] 46,XX[cp18] 43-47,XX,+7[cp6]/46,XX[3]	No es detecten desequilibris No es detecten desequilibris No es detecten desequilibris
2	Cèl·lules clares	45,XX,-3,der(8)t(3;8)(q11;p11)[2]/46,XX[7]	No es detecten desequilibris
3	Cèl·lules clares	47,XY,+7[3]/46,X,idem,-Y[7]/46,XY[7]/ 58-60,X,t(X;?;p11)(q21;?;p11)[3],-Y[3], del(1)(q22q25)[3],t(1;8)(q12;q23)[2], +del(2)(q22)[2],+del(3)(p13)x2[3],t(4;5)(p14;p13)[3], +del(5)(p15.1)[2],t(5;8)(p12;p12)[2],del(7)(p15)[3],+12, +12[2],del(13)(q14)[2],inv(14)(p12q13)[3],+16,+16[3], +t(6;17;17)(p12;p13;q12)[3],+2[2][cp3]	rev ish dim(Y)
4	Cèl·lules clares	46,XY[cp7]	rev ish enh(5q23qter,16), dim(Y,Xp22.3,3p21pter,4q21)
5	Papil·lar	57,XY,+2,+3,+5,+7,+7,+12,+16,+17,+17,+18,+20[3]	rev ish enh(7;17)
6	Papil·lar Adenoma Carcinoma	48,X,-Y,+7,+7,+17[12] 47-99,X,-Y[10],t(2;3)(p25;q12)[4] +7x2[12],-9[5],t(15;17)(q21;q24)[10],+16[10], +mar[4][cp12]	rev ish enh(Xp11p21,7;17),dim(Y) rev ish enh(7,16,17),dim(Y,Xp22.3)
7	Papil·lar	47,X,-Y,+12,t(17;2)(q21.2;p11.2),+20,-21[5]	rev ish enh(12,17q11.2qter,20,18p11.2), dim(Y,Xp22.3)
8	Oncocitoma	55,X,dic(Y;14)(p11;p13)[3]/46,XY[4]	No es detecten desequilibris

Quan es comparen els resultats obtinguts a partir de cultiu primari i posterior anàlisi amb bandes G amb els resultats obtinguts per CGH en el mateix cas, s'observa una estreta relació entre les dades citogenètiques i les de CGH en RCC papil·lars. És destacable que en alguns casos, vam trobar les mateixes regions involucrades fent servir ambdós mètodes. Per exemple en el cas 7, les bandes G van revelar un $t(17; 21)$ amb guany del cromosoma 17q11.2-qter, i la CGH va mostrar un guany exactament a la mateixa regió. Això no obstant, alguns canvis inesperats, com la pèrdua de Xp22.3 en els casos 6 i 7 només van ser detectats amb CGH.

Pel que fa als resultats obtinguts en RCC de cèl·lules clares, es van observar algunes discrepàncies, les quals podien ser degudes a:

- 1) l'anàlisi amb CGH permet detectar guanys i pèrdues no identificades amb l'anàlisi citogenètica (detecció de guany a 5q23-qter en el cas 4)
- 2) en tumors amb anormalitats cromosòmiques numèriques i un nombre cromosòmic quasi triploid, els resultats CGH només detecten clarament aquells cromosomes que mostren guanys i pèrdues per sobre o per sota del complement trisòmic (cas 5).
- 3) Aquelles anomalies cromosòmiques que estan presents en un petit nombre de metafases i en tumors amb poblacions de cèl·lules heterogènies no poden ser detectades amb CGH. Així doncs, es va observar una discrepància en un RCC de cèl·lula clara, on alguns canvis que afecten petites poblacions de cèl·lules van ser observades amb citogenètics però no pas amb CGH. En estudis citogenètics, l'observació d'unes poques cèl·lules portant una anomalia concreta com la pèrdua de 3p per un $t(3;8)$ desequilibrada en dos metafases del cas 2 és el criteri per acceptar la clonalitat. En contrast, un percentatge alt de cèl·lules generalment hauria de mostrar una anomalia concreta per tal de ser detectada amb CGH. En aquest sentit, els resultats de CGH van ser comparables als citogenètics en tumors amb cariotips simples, però van haver-hi varies discrepàncies entre els resultats citogenètics i de CGH en tumors amb varies clons composts. Per exemple, el cas 3 va mostrar un cariotip molt complexa en una petita subpoblació de cèl·lules; però cap anormalitat, excepte la pèrdua del cromosoma Y, va ser detectada amb CGH. Aquesta discrepància pot ser deguda a heterogeneïtat intratumoral. La mateixa discrepància es va observar en un tumor de cèl·lules transicionals de pelvis renal (article 5)

Novament resulta interessant indicar que les dades CGH proporcionen un promig de desequilibris que són representatius d'una major proporció de la població de cèl·lules sota investigació.

L'avantatge és que el risc d'analitzar només un petit clon cel·lular, el qual pot no ser representatiu del tumor resulta minimitzat, però no hi ha cap mesura del grau d'heterogeneïtat

dintre d'un tumor. Per tant un subclon amb alteracions genòmiques addicionals relacionades amb l'agressivitat pot escapar a l'anàlisi. Per altre banda, La CGH evita problemes de la selecció in vitro de certes cèl·lules tumorals. En el cas 3, la CGH va ser incapaç de detectar el guany del cromosoma 7 que apareixia en 10 de 16 metafases analitzades. Segons Meloni et al.(1992), les cèl·lules amb una trisomia 7 poden ser més susceptibles de proliferació anormal in vivo o in vitro. Suggestim que en aquest tumor, les cèl·lules amb trisomia 7 no corresponien a una població gran de cèl·lules, i que van adquirir avantatge proliferatiu durant el cultiu in vitro per l'anàlisi citogenètic. Aquesta possibilitat es veu recolzada pel fet de que en el cas 1, l'anàlisi amb CGH no va detectar el guany del cromosoma 7 que apareixia com a trisòmic en l'estudi amb bandes G de la mucosa renal normal que limitava dels tumors T1 i T2.

S'ha confirmat que la trisomia d'aquest cromosoma està present en teixit normal de ronyó i que no es tracta d'un artefacte in vitro (Johansson et al. 1993), però sembla lògic pensar que cèl·lules amb trisomia 7 no conformen la major població en la mucosa renal normal, i adquireixen avantatges proliferatius en cultiu.

Quatre dels 10 tumors analitzats amb CGH no van mostrar cap desequilibri. Tres d'ells eren tumors en els que les dades citogenètiques indicaven anormalitats a l'atzar (T1 i T2 el cas 1) o bé un cromosoma dicèntric, dic(Y;14), sense canvis cromosòmics nets (oncocitoma, cas 8). Una limitació de la CGH és que no pot detectar translocacions equilibrades, inversions, o cromosomes dicèntrics. En el nostre estudi, la presència d'un dic (Y;14) com a única alteració cromosòmica del tumor, no va ser detectada amb CGH. La presència de cromosomes dicèntrics no és infreqüent en oncocitomes (Neuhaus et al. 1997, DalCin et al. 2000). Suggestim que aquesta alteració cromosòmica semi-inestable podria precedir a la pèrdua dels dos cromosomes involucrats. En aquest cas, és interessant indicar que les pèrdues dels cromosomes Y i 14 han sigut freqüentment detectades en oncocitomes (Neuhaus et al. 1997, Presti et al. 1996).

En resum, els nostres resultats confirmen que la CGH proporciona informació important, que no pot ser obtinguda únicament amb anàlisi de bandes G. No obstant, les tècniques citogenètiques detecten reordenacions equilibrades i variabilitat cariotípica intratumoral que pot tenir també un paper central en el desenvolupament i progressió tumoral.

Alteracions cromosòmiques més característiques

Respecte a les alteracions cromosòmiques més importants, podem dir que, en general, el conjunt dels nostres resultats coincideixen amb els de la literatura (Kovacs et al. 1991, Kovacs, 1993, Meloni et al. 1992, Presti et al. 1996).

Els **tumors renals papil·lars**, tant adenomes com carcinomes, van revelar guany dels cromosomes 7 i 17q sense limitació de mida i grau. En carcinomes es van trobar guany dels cromosomes 12, 16 i 20 i pèrdues de Xp i de Y.

Estudis de lligament realitzats a famílies afectades de RCCp han permès identificar les mutacions del MET com responsables de l'origen d'aquests tumors renals.

El càncer renal papil·lar hereditari és una síndrome de càncer familiar caracteritzat predominantment per la predisposició a tumors renals papil·lars del subtipus 1, tot i que també han sigut descrits tumors de pit, pàncreas, pulmó, pell i estómac. El síndrome està associat a mutacions activades del proto-oncogen c-MET a 7q34. El gen c-MET codifica pell receptor del factor de creixement/extensió de hepatocits (HGF/SF) i és una proteïna tirosina kinasa de membrana que es troba involucrada en un ample nombre de activitats relacionades amb el càncer, com són l'angiogènesi, mobilitat cel·lular, creixement, invasió i diferenciació morfogènica. La sobreregulació del c-MET com una conseqüència de les seves mutacions activades, pot promoure aquests fets.

Els tumors renals tant esporàdics com hereditaris HPRC comunament mostren trisomia 7 i dos d'aquestes còpies cromosòmiques allotgen mutants del c-Met, suggerint que la duplicació és un fenomen no al atzar i pot representar una activació de dos **hits** que és important en la seva tumorigènesi.

En el **tumors renals de cèl·lules clares**, la pèrdua de 3p va ser l'alteració més característica. El guany de 5q es va detectar en 2 dels tres tumors estudiats.

La importància de la pèrdua de 3p en aquests tipus de tumors renals es coneix des de fa uns 20 anys quan es va descriure una translocació constitucional en una família afecta de RCC de cèl·lules clares. La característica més interessant d'aquesta família era la seva associació amb una translocació equilibrada t(3;8)(p14;q24), que suggeria que un gen relacionat amb RCC ha d'estar localitzat al cromosoma 3p14. Avui en dia, tots dos gens de punt de ruptura han estat aïllats. El gen 3p14 de punt de ruptura, que s'anomena FHIT (per triada histidiana fràgil), ha estat trobat alterat en un nombre de càncers, però sorprenentment no en RCC esporàdics. Mentre que el seu paper en RCC genera controvèrsies, un concepte diferent ha aparegut, basat en la troballa de mutacions VHL i pèrdua d'heterozigositat en els tumors d'aquesta família en

particular. Aquest procés anomenat de tres passos, involucra la translocació constitucional inicial, seguida per la pèrdua somàtica del cromosoma 3 i les mutacions VHL. (Figura 2). El mecanisme que es troba darrere la seqüència d'aquests events no es coneix. Fins el moment, s'ha informat d'altres dues CCRCC famílies, però totes dues estaven associades a distintes translocacions constitucionals del cromosoma 3q (enloc del 3p). De nou, la pèrdua del cromosoma 3 i les mutacions VHL van ser identificades en els tumors d'aquestes dues famílies.

Donat que la presència de translocacions desequilibrades implicant la pèrdua de 3p són freqüents en els tumors renals de cèl·lules clares esporàdics, podríem suggerir que un procés de tres passos similar al descrit per les translocacions familiars podria estar també implicat en els esporàdics. En aquest últim cas la seqüència d'esdeveniments seria la que s'indica a continuació:

Tot i que en una freqüència molt més petita, s'han trobat altres neoplàsies en totes aquestes famílies, incloent-hi càncer de tiroides, de bufeta, càncer pancreàtic, i càncer gàstric. Fins ara, les translocacions a la línia germinal que involucren distintes punts de ruptura del cromosoma 3 han estat descoberts en quatre famílies de RCC múltiple i en tres pacients de RCC sense historial familiar, fent de les translocacions del cromosoma 3 un factor de risc per RCC. Resultarà interessant aïllar tots aquests gens de punt de ruptura per tal de veure si comparteixen alguna homologia amb el gen FHIT i tenen un paper funcional directe en les CCRCC.

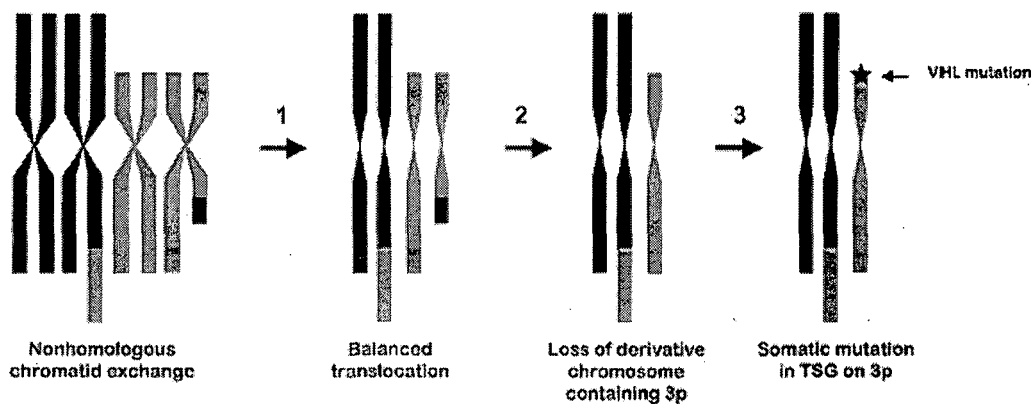
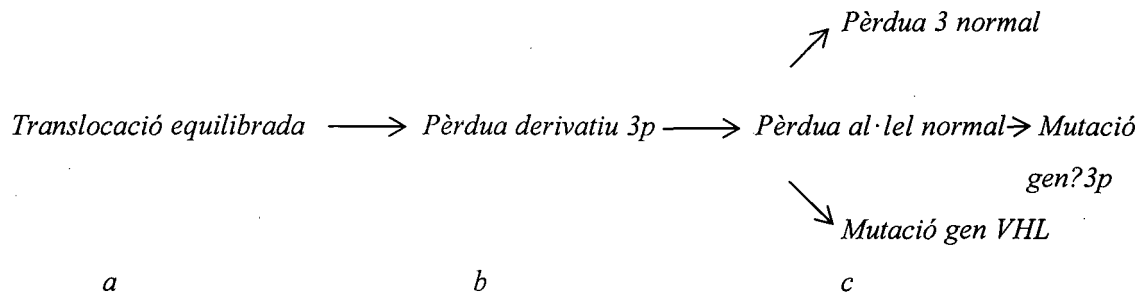


Figura 2. Hipòtesi de tres passos en el procés de tumorigènesi renal relacionada amb translocacions constitucionals afectant al cromosoma 3.

Donat que la presència de translocacions desequilibrades implicant la pèrdua de 3p són freqüents en els tumors renals de cèl·lules clares esporàdics, podríem suggerir que un procés de tres passos similar al descrit per les translocacions familiars podria estar també implicat en els esporàdics. En aquest últim cas, la seqüència d'esdeveniments seria la que s'indica a continuació:



Segons aquest esquema, la translocació implicant el cromosoma 3, seria equilibrada (a). Durant el desenvolupament del tumor es desequilibraria per pèrdua del cromosoma derivatiu portador de 3p (b). El tercer cas implicaria la pèrdua del cromosoma 3 normal, mutació del gen VHL o mutació d'un possible gen supressor localitzat a 3p

En el nostre estudi, la tècnica de CGH va detectar la pèrdua de Xp22.3 en 2 tumors papil·lars i en un RCC cèl·lules clares (cas 4). Resulta interessant que tots tres tumors van mostrar pèrdua del cromosoma Y. S'ha suggerit que els gens supressors tumorals estan localitzats a la regió pseudoautosòmica (PAR) d'Xp i Yp, i que aquests gens poden tenir un paper en la tumorigènesi de càncers papil·lars i en tumors renals oncocítics (Jiang et al.1998, Feder et al. 2000). En el nostre estudi, la pèrdua homozigòtica de la regió PAR en un tumor renal de cèl·lula clara, així com en dos tumors papil·lars, recolzen amb força aquesta hipòtesi. Segons Jiang et al.(1998), les pèrdues de Xp estan associades amb una pobre prognosi en pRCC. En el present estudi, no es va trobar una relació entre les pèrdues de Xp22.3 i una pobre supervivència clínica, en cap dels dos pacients amb seguiment clínic conegut (casos 4 i 7).

TUMORS UROTELIALS DE CÈL·LULES TRANSICIONALS

La citogenètica del tumors d'uroteli és molt complexa. Els cariotips diploides amb una o varies anomalies pertanyen a estadis inicials , i poden evolucionar cap a cariotips complexos pseudo-tetraploids amb força nombre de marcadors en estadis avançats. Les anomalies més freqüents són +7,-9,-11 o del(11p), del(13q), del(17p) i reorganitzacions dels cromosomes 1,5, i 10. (Fadl-Elmula et al. 2000)

La tècnica d'hibridació genòmica comparada ha incrementat de forma considerable la informació sobre alteracions genòmiques desequilibrades en els carcinomes de bufeta. Les alteracions més freqüents corresponen a guanys a 1q, 8q, 20q i 11q així com pèrdues a 9q, 9p, 8p i 11p (Kallioniemi et al. 1995, Voorter et al. 1995, Richter et al. 1998, Koo et al. 1999, Richter et al. 1999, Zhao et al. 1999, Simon et al. 2000)

Hi ha per tant, nombrosos estudis citogenètics i moleculars que han aportat dades interessants sobre les alteracions genètiques que contribueixen al desenvolupament dels carcinomes d'uroteli. Tots ells estan d'acord en confirmar que la pèrdua del cromosoma 9 és l'alteració més important encara que no específica associada als tumors de cèl·lules transicionals de bufeta. Diferents gens d'aquest cromosoma han estat proposats com a possibles candidats a supressors tumorals (veure apartat Introducció).

TUMORS DE CÈL·LULES TRANSICIONALS DE PELVIS RENAL

Dintre dels tumors de cèl·lules transicionals, els de pelvis renal són poc freqüents i representen només un 4% del total. Es coneix que les característiques morfològiques generals, etiologia, i comportament biològic d'aquests tumors són similars als dels TCCs de bufeta [1]. Els tumors de pelvis són però, mes agressius. Per tal d'aportar noves dades sobre el comportament biològic d'aquests tumors, es va aplicar la tècnica de CGH per a realitzar un screening dels desequilibris cromosòmics en 10 carcinomes de cèl·lules transicionals de pelvis renal (article 5)

Els resultats obtinguts s'indiquen a la figura 3:

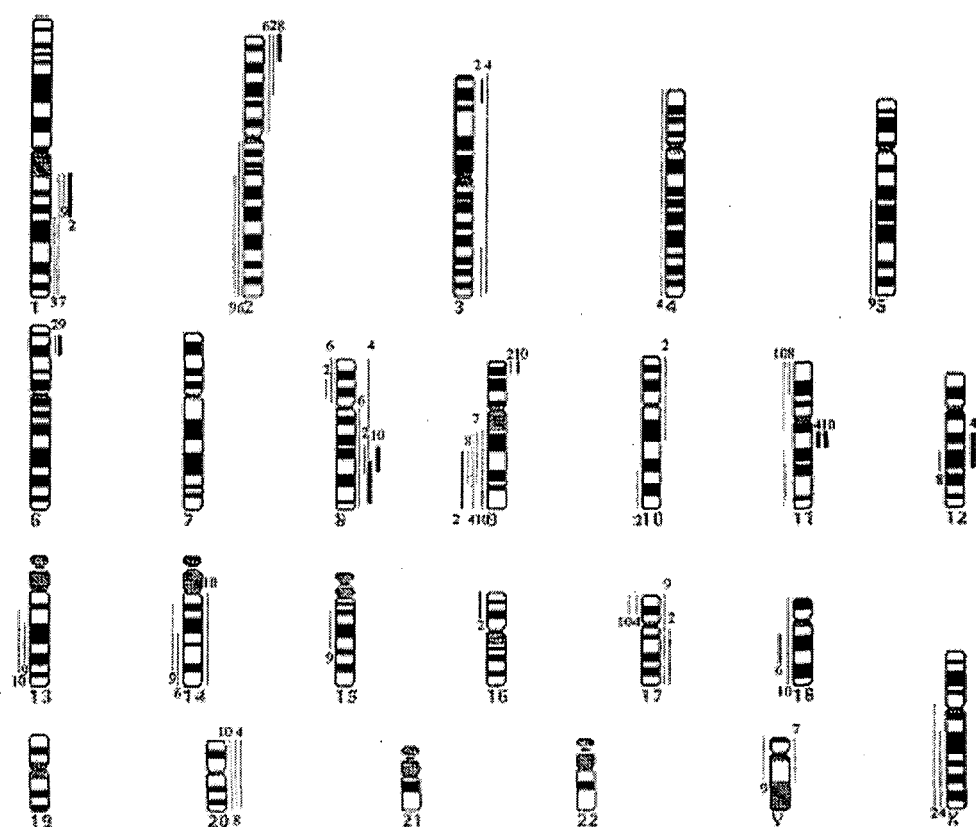


Figura 3. Ideograma de guanys i pèrdues detectades per CGH en 10 TCCs de pelvis renal.

La pèrdua de 9q, trobada en cinc dels 10 casos (50%), va ser l'alteració més freqüent. El predomini de les pèrdues de 9q en tots els estadis i graus argüeix un paper decisiu d'una funció alterada d'un o varis gens del cromosoma 9 per l'inici de carcinomes papil·lars de cèl·lula transicional tant de bufeta com de pelvis renal. Recentment s'ha suggerit que, a més del locus MTS (9p21), el cromosoma 9 allotja com a mínim cinc regions diferents, candidates per gens supressors tumorals involucrats en neoplàsies urotelials humanes; aquests loci van ser identificats entre 9p22p23 i 9p11p13 en el braç p i entre 9q12-q13, 9q21-q22, i 9q34 en el braç q [21].

Cal destacar que els nostres resultats CGH van confirmar els obtinguts amb citogenètica convencional, i van revelar un nombre més extens d'anormalitats cromosòmiques involucrades, incloent-hi amplifacions d'alt nivell a set llocs cromosòmics.

En estudis citogenètics previs s'havien observat del cromosoma 7 no apreciables en el present estudi. Els resultats semblen en contradicció amb els obtinguts en el present estudi. Potser les

anàlisis citogenètiques convencionals no proporcionen suficient informació sobre els desequilibris cromosòmics presents en aquests tumors, o bé les metafases.

En dos dels 10 tumors del present estudi (cases 1 i 5), no es van detectar cap anomalia cromosòmica, indicant que 1) les aberracions genètiques, en cas de ser-hi, poden haver estat per sota del límit de detecció de la CGH o 2) només una minoria de les cèl·lules portaven canvis cromosòmics específics, que novament poden resultar en perfils CGH normals.

Cal destacar, però, que un subgrup de TCC de pelvis renal és caracteritzen per presentar mutacions als gens *MLH* i per tant un fenotip amb inestabilitat de microsatèl·lits que generalment, s'associa a cariotip normal. Potser aquests dos tumors pertanyien a aquests tipus. Aquesta última explicació dona suport a que en la sèrie més llarga de TCCs de pelvis renal estudiada amb citogenètica convencional (Meloni et al.), la majoria del tumors analitzats (12/19) presentin cariotip normal.

Si prenem en consideració les dades obtingudes per Dutrillaux [22] en càncers de colon, es pot suggerir que els carcinomes de pelvis renal, així com altres tipus de tumors sòlids, poden presentar almenys tres models de comportament cromosòmic: un caracteritzat per múltiples canvis cromosòmics estructurals i aneuploidia; un altra amb inestabilitat de microsatèl·lits i cariotip normal i un tercer, caracteritzat per un nombre limitat de anormalitats cromosòmiques numèriques, com són les trisomies dels cromosomes 7 i 20 i la pèrdua del cromosoma Y.

Per tal de determinar si els TCCs de pelvis renal i de bufeta comparteixen els mateixos desequilibris cromosòmics, vam comparar els nostres resultats amb els obtinguts per CGH, en tumors de bufeta amb patró de creixement papil·lar [11–16]. Les nostres comparacions van revelar una estreta concordància respecte de les pèrdues a 2q, 8p, 9q, 11p, 13q, 17p, i 18q i guanys a 1q, 6p, 8q, i 17q.

Podem concloure que la major part dels canvis genètics detectats en el present estudi han estat informats prèviament en càncer de bufeta, confirmant que aquests tumors tenen un comportament biològic comú i anormalitats genètiques similars.

TUMORS DE CÈL·LULES TRANSICIONALS DE BUFETA

La tècnica de CGH ha aportat informació molt important sobre els tumors de cèl·lules transicionals més freqüents que són els que afecten a la bufeta urinària. No obstant, la majoria d'aquests estudis s'han centrat en tumors superficials i poc invasius, essent poques les dades referents a aquells tumors que són invasius ja en el moment del diagnòstic. Per altre banda,

s'ha suggerit que poden haver diferències genètiques entre aquests tumors depenent del patró de creixement de les cèl·lules. Per aquests motius, el següent que ens vàrem proposar va ser aplicar la tècnica de CGH a l'estudi de 24 tumors de bufeta: 16 amb patró de creixement sòlid (S) i 8 amb patró de creixement mixta sòlid-papil·lar (mSP). La majoria d'aquest tumors eren invasius i/o d'alt grau (article 6)

Els resultats obtinguts s'indiquen a la figura 4.



Figura 4. Ideograma dels guanys i pèrdues observats en 24 tumors de cèl·lules transicionals de bufeta.

Per ambdós tipus de tumors, les alteracions cromosòmiques més freqüents van ser, en ordre de freqüència: +20q13, +1q21, +17q11-q22, +8q21-q22, +6p, +10p12-p15, -6q16q22, -5q15-q23, -4q.

En el nostre estudi, els guanys de 19q van ser observats en 19 dels 24 tumors analitzats. Degut a possibles artefactes d'hibridació no vàrem poder tenir en compte aquests desequilibris, Així no obstant, resulta interessant destacar que l'amplificació i sobreexpressió de la ciclina. E1 (locus a 19q13) ha estat recentment descrita en TCC de bufeta així com en altres tumors.

Desafortunadament no disposàvem de prou mostres tumorals que permetessin realitzar FISH anàlisis amb la prova de ciclina E, per tal de confirmar els guanys i/o amplifícacions detectades amb CGH en el nostre estudi.

En base al alt nombre de desequilibris observat, és interessant remarcar que la major part involucrava pèrdues i/o guanys de diferents braços del mateix cromosoma. Així doncs, vàrem observar de forma freqüent guanys a 5p, 6p, 8q, 10p, 17q, 18p i pèrdues a 5q, 6q, 8p, 10q, 17p i 18q. Aquests guanys i pèrdues es donaven de forma simultània en alguns tumors tal i com s'indica a la figura 5. En la figura es pot observar com en alguns dels casos el patró de guany i pèrdua de diferents braços del mateix cromosoma era indicativa de la formació d'un isocromosoma, preo en altres casos, els guanys i les pèrdues afectaven regions petites dels braços del cromosoma, no essent per tant indicatives de isocromosoma. Per altre banda, també es va observar que l'amplificació d'11q13 estava associada a la pèrdua de la resta del cromosoma 11 (figura 5). Tots aquests resultats estan d'acord amb l'implicació preferencial de regions cromosòmiques específiques i suggereixen la presència de mecanismes no a l'atzar responsables dels desequilibris cromosòmics implicats en els tumors.

Amplificacions:

En el nostre estudi es varen detectar amplifícacions afectant a 16 regions diferents del genoma (figura 4).

La progressió del càncer de bufeta sovint està acompanyada d'amplificació gènica, cosa que suggereix que representa un camí comú d'activació oncogènica. Més de 30 loci cromosòmics diferents han estat trobats altament amplifcats en càncer de bufeta, incloent-hi

1p22-p32, 1q21-q24, 2q32, 3pter-p23, 3p11, 3q26, 5p11-p13, 5p15, 5q21, 6p22, 7q21-q31, 7q36, 8p11-p12, 8q21-q22, 8q24,9p21, 9p24, 10p11-p12, 10p13-p15, 10q22-q23, 10q25, 11q13,12q13-q15, 12q14-q21, 13q34, 16q21-q22, 17q11-q21, 17q22-q23,17q24-q25, 18p11, 20q12-q13, 22q11-q13, Xp21, i Xq21 (1-10).

Alguns d'aquests llocs d'amplificació contenen oncogens coneguts com EGFR a 7p13, MYC a 8q24, CCND1 a 11q13, MDM2 i CDK4 a

12q13-15, o ERBB2 a 17q21, però els gens objectiu de la major part de les amplifícacions encara són desconeguts.

Més recentment, Waldman et al (2003) varen analitzar 41 tumors de bufeta primaris fent servir la CGH basada en array (array CGH). Adicionalment a les alteracions prèviament identificades en grans regions cromosòmiques, es van identificar alteracions en moltes regions genòmiques petites, algunes amb amplifícacions d'alt nivell o delecions homozigòtiques. Les amplifícacions

d'alt nivell van ser detectades per 19 clons genòmics; el més freqüent a 6p22.3 (E2F3), 8p12 (FGFR1), 8q22.2 (CMYC), 11q13 (CCND1, EMS1, INT2), and 19q13.1 (CCNE). Les delecions homozigòtiques van ser detectades en 51 clons genòmics, dels que 4 mostraven delecions en més d'un cas: a 9p21.3 (CDKN2A/p16), (9 casos), un a 8p23.1 (tres casos), i un a 11p13 (dos casos). Es van observar correlacions significatives entre el guany de còpies numèriques de clons que contenien CCNE1 i guany de ERBB2; i entre el guany de CCND1 i delecio de TP53. Addicionalment, hi havia una associació complementària significativa entre el guany de CCND1 i el guany de E2F3. Tot i no haver-hi cap relació significativa entre els canvis de nombre de còpies i l'estat o grau dels tumors, el comportament enllaçat entre els loci genòmics suggereix que la CGH array tindrà una importància cada cop major en la comprensió de les vies crítiques de la biologia del tumor de bufeta.

Es interessant destacar la forta relació observada entre les amplificacions de DNA d'alt nivell i la localització cromosòmica dels punts fràgils descrits fins ara a la literatura.

A la figura 6 s'indica la relació entre les amplificacions observades als tumors de cèl·lules transicionals de bufeta i de pelvis renal i la localització de llocs fràgils. Es pot observar que la regió d'amplificació 11q13 esta limitada per dos llocs fràgils, confirmant el seu possible paper en la generació d'amplificacions en cèl·lules tumorals

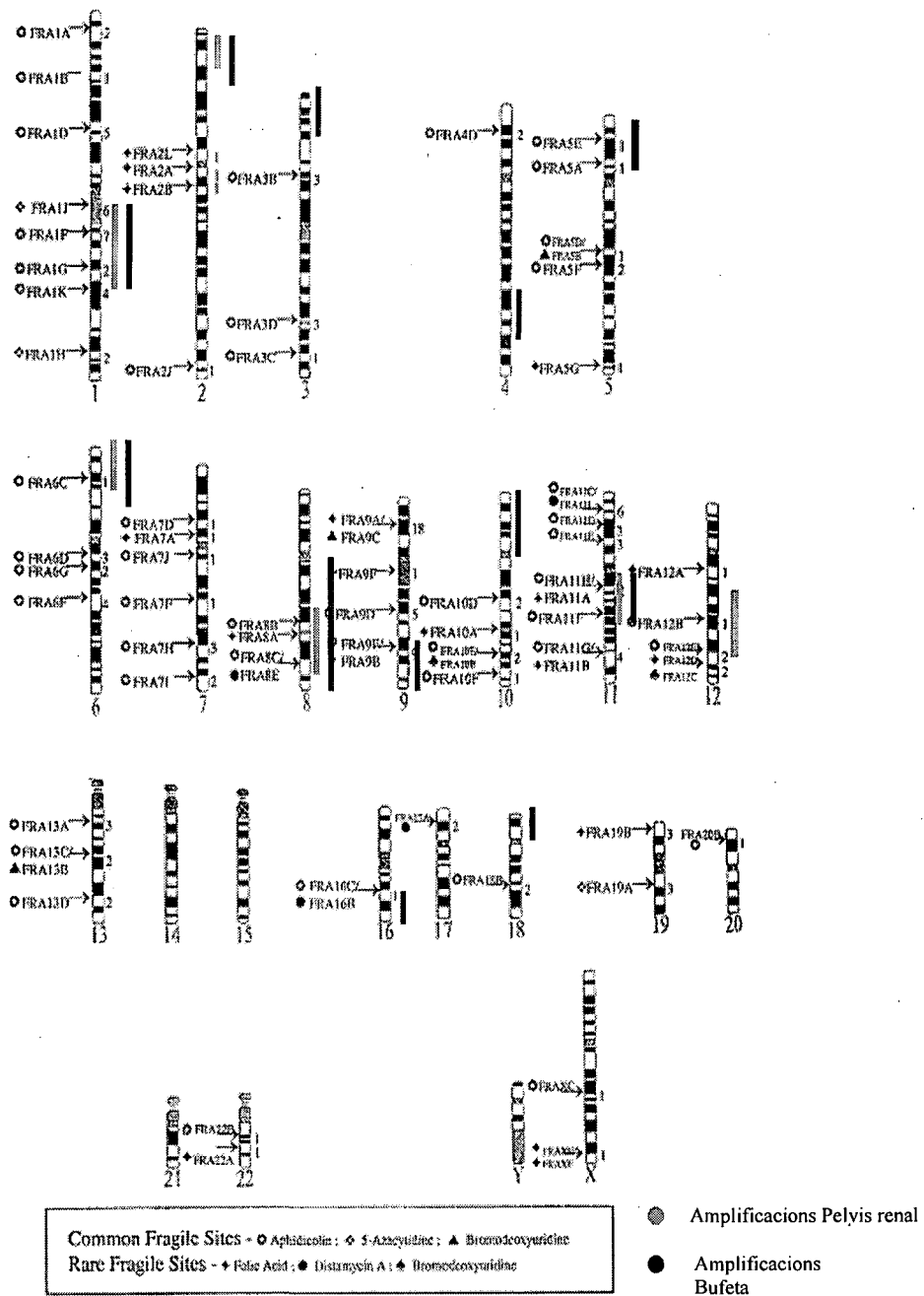


Figura 6. Idiograma on es mostra les amplificacions observades en els tumors de cèl·lules transicionals de bufeta i pelvis renal i la localització de llocs fràgils.

Relació amb el patró de creixement:

S'ha descrit que els tumors de bufeta tenen un comportament biològic diferent depenent del seu patró de creixement (1-5). Estudis duts a terme en el nostre laboratori suggereixen que les pèrdues al·lèliques en 6q21 estaven associades amb tumors amb un patró de creixement sòlid. En aquest tipus de tumor, les pèrdues al·lèliques a 3p estaven associades amb invasió. Per altra banda, estudis realitzats mitjançant la tècnica de CGH (Richter et al 1998), van demostrar una associació de +11q13 i -9q amb patró de creixement papil·lar. Per tal de saber si hi ha canvis genètics enllaçats als patrons de creixement, vàrem comparar els nostres resultats d'acord amb el patró de creixement. Tal i com es pot observar a la figura 6, les diferències més notables corresponen als guanys a 1q, 11q13, 17q i 13q i pèrdues en 11p, 11q i 17p que es van observar més freqüentment en tumors invasius amb patró de creixement mixta Solid-Papil·lar. Els guanys a 2p, 5p i les pèrdues en 13q van ser més freqüents en tumors invasius amb patró de creixement sòlid. El guany a 2p es va observar únicament en tumors amb patró de creixement sòlid. La major freqüència de guanys i amplificacions a 11q13 detectades en els tumors amb patró de creixement mixta concorda amb estudis previs (Richter et al. 1998), suggerint que l'amplificació de la ciclina D1 (locus a 11q13) podria ser una característica associada a un patró de creixement papil·lar. En el nostre estudi, però i contràriament a l'observat per Richter et al (1998), no vàrem trobar una associació entre la pèrdua a 9q i un patró de creixement mixta. Probablement, la pèrdua de 9q és important en estadis inicials però pot desaparèixer en estadis més avançats.

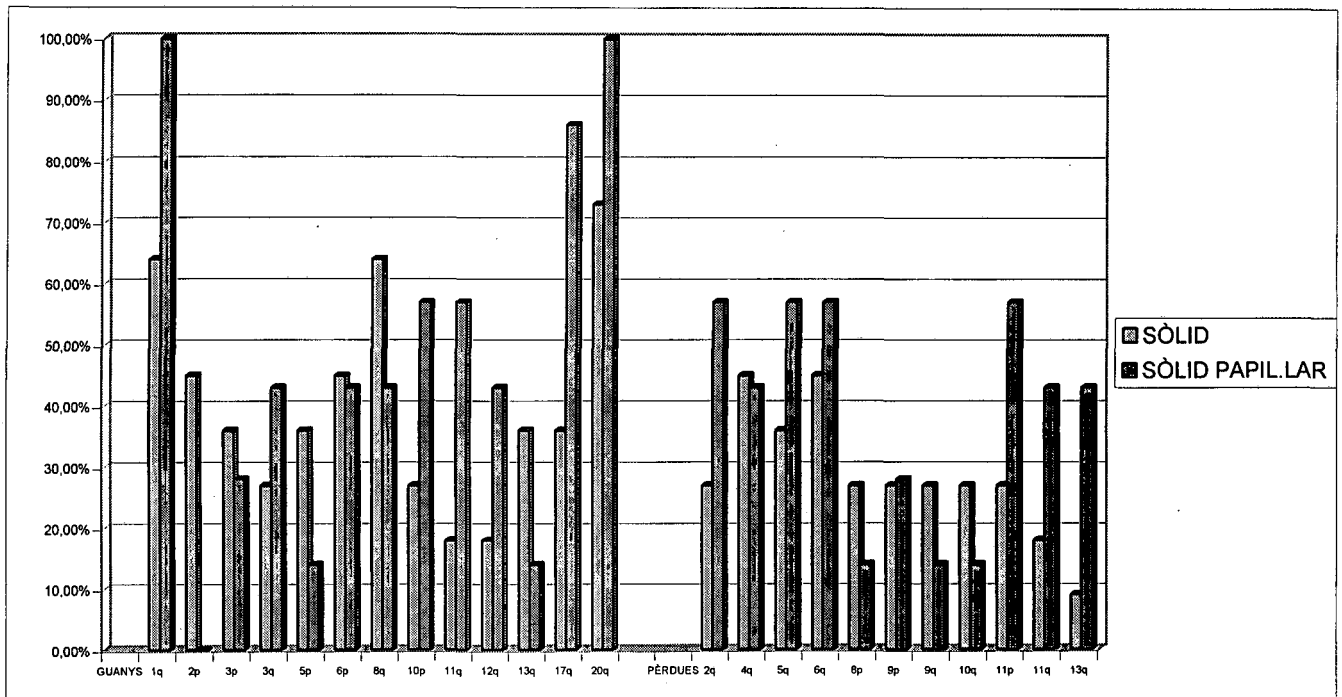


Figura 6. Comparació entre les alteracions més freqüents detectades en tumors invasius amb diferent patró de creixement.

Vies de progressió.

El nombre i l'aparició de les alteracions observades en el nostre estudi (article 6) podia variar de forma ampla en els diferents tumors, tot i així vàrem observar que en alguns casos hi havia una coincidència notable en les regions implicades en pèrdues i guanys. Suggestint un ordre preferent en la seva aparició o millor, una via d'evolució comú.

Per exemple, en comparar els cariotips amb CGH de dos tumors amb patró de creixement sòlid (casos 5 i 12), s'observa que la majoria d'alteracions afectant a regions cromosòmiques o a cromosomes sencers coincideixen (en negreta s'indiquen aquelles que no són coincidents) :

CAS 5. Rev inv enh: (3p21pter,3q29,6p21.3,8p21q12,10,**12p13pter,12q23qter,13,15, 17,20, 21q22**), dim(2q22q33,5q14q23,6q,9,11p12p15,11,11q21qter,14q13q32,18, Y) , amp(5p,8q13qter,11q13,16q22qter)

CAS 12. Rev inv enh: (**1q21,3p21p24,3q13qter,7,8q,10p12pter,14,16q21qter,17p11q21, 18p,20,Xq21qter,Y**),dim(3p12p13,4q,6p21qter,8p,9p21pter,9q12q21,11p,11q25,13q21 qter,18q,Xp22.1p21.2),amp(3p14pter,6p22pter,11q12q13)

Aquest patró de coincidència s'observa també quan es comparen tumors amb diferents patrons de creixement. Així per exemple quan comparem els cariotips de CGH dels tumors 5 i 12 amb el cariotip del tumor 20, amb patró de creixement mixta sòlid-papil·lar, observem una coincidència

amb la majoria de les alteracions detectades en aquest últim (en negreta s'indiquen aquelles regions que no coincideixen amb cap dels tumors anteriors, cas 5 i cas 12).

CAS 20. Rev inv enh: (1q21q25,3q27qter,5p,7p,8q21.3q22,10p22pter,17p12qter,18p,20q, **Xp21.2p22.1**),dim(2q23qter,4,5q,8p12pter,**10q23qter**,11p13pter,**12q14q23**,13q14q21,**16q21qter**),amp(6p21.3p24)

El cas 21, un tumor pT3T4/GIII amb patró de creixement mixta, acumula totes les alteracions, excepte l'amplificació a 9q33qter, detectades en els anteriors. Aquest tumor presenta el següent cariotip amb CGH:

CAS 21. Rev inv enh: (1q21q23,1q32qter,3p21p22,3q26.3qter,6p21.3p23,7p12q11,7q34qter,8q22q24,10p,11q13,17,20q,Xp14q13,Xq25q27),dim(2q21qter,4p15q27,5q15q22,6q15q16,11p,11q22,13q21q32,15q15qter,18q),amp(3p23pter,**9q33qter**,14q23q24)

Aquest resultat estan d'acord amb els obtinguts per Hoglund et al.(2002) i suggereixen un patró comú de desequilibris en les últimes etapes del desenvolupament dels tumors de bufeta i per tant una via convergent en la progressió tumoral que es independent del patró de creixement (fig. 7).

Podem concloure que els tumors de bufeta invasius i d'alt grau es caracteritzen per una elevada inestabilitat genòmica i per la presència de desequilibris genòmics que inclouen, en ordre de freqüència: +20q13, +1q21, +17q11-q22, +8q21-q22, +6p, +10p12-p15, -6q16q22, -5q15-q23, -4q. Aquest resultat concorden, en gran part, amb els obtinguts per Richter et al (1998) (Figura 8)

Per altre banda, tot i que hi ha diferències, el patró de guanys i pèrdues detectat per CGH sembla molt similar en tumors invasius independentment del seu patró de creixement. Aquest resultat suggereixen una evolució convergent en els últims estadis de desenvolupament del tumor tal i com ha estat suggerit per Hoglund et al (2001) aplicant les tècniques de citogenètica convencional.

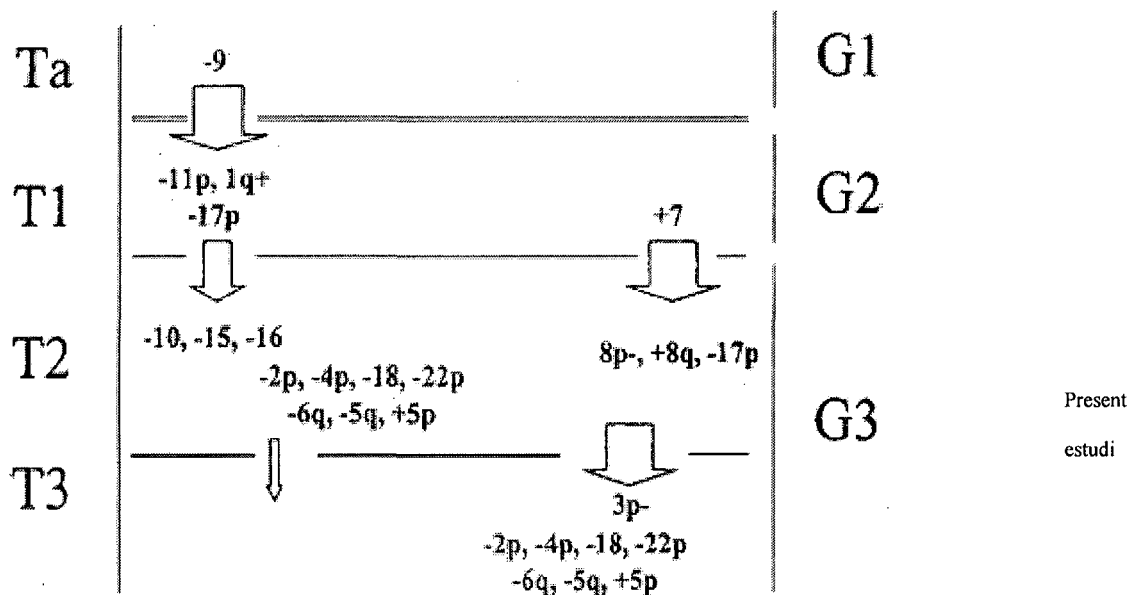


Figura 7. Vies de progressió dels tumors de cèl·lules transicionals de bufeta proposades per Hoglund et al. (2001)

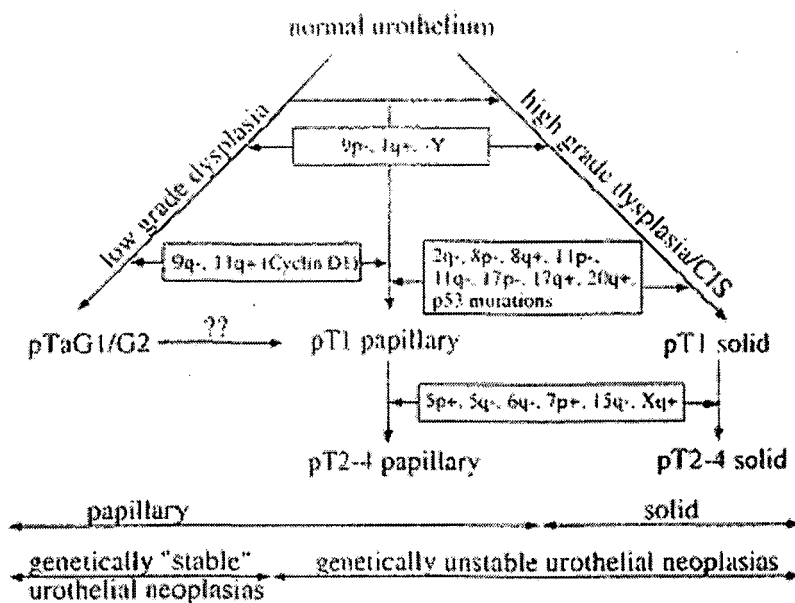


Figura 8. Vies de progressió dels tumors de cèl·lules transicionals de bufeta proposades per Richter et al. (1998)

ABREVIACIONS

ADN	<i>Àcid desoxirribonucleic</i>
ARN	<i>Àcid ribonucleic</i>
CGH	<i>Hibridació Genòmica Comparada</i>
dUTP	<i>Deoxiuridina 5' trifosfat</i>
ISCN	<i>International System for Human Cytogenetic Numenclature</i>
Dm	<i>dm doble minutes</i>
DOT-PCR	<i>Primers oligonucleotids degenerats-reacció en cadena de la polimerasa</i>
FISH	<i>Hibridació in situ fluorescent</i>
FITC	<i>Fluoresceïna isotiocianat</i>
H-CGH	<i>Hibridació Genòmica Comparada de Alta resolució.</i>
LA	<i>Líquid amniòtic</i>
M-FISH	<i>Multi painting-Hibridació in situ fluorescent</i>
PCR	<i>Reacció en cadena de la polimerasa</i>
Pb	<i>pb Parells de bases</i>
QF-PCR	<i>Reacció en cadena de la polimerasa- quantitativa</i>
SP	<i>Sang perifèrica</i>
Tas	<i>tas associacions telomèriques</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

6. CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. *La tècnica de CGH, inicialment descrita per l'estudi d'alteracions cromosòmiques adquirides en neoplàsies humanes, pot ser aplicada a la caracterització d'alteracions cromosòmiques constitucionals tant en estudis a partir de limfòcits com a partir d'amniòcit.*
2. *La combinació de les tècniques de citogenètica convencional, FISH i CGH és útil per la identificació i caracterització de trisomies i monosòmies parcials facilitant l'establiment de les associacions genotip-fenotip.*
3. *La CGH ha permès identificar el petit excés de material cromosòmic del Y en un home 46,XX. L'existència de dues regions PARX1 en aquest individu suggereix la necessitat de reavaluar els homes 46,XX, utilitzant CGH i PCR, per determinar si la presència d'una o dues regions PARX1 podria explicar les diferències fenotípiques observades en aquest pacients.*
4. *CGH proporciona informació important, que no pot ser obtinguda exclusivament per l'anàlisi amb bandes-G. No obstant, la citogenètica detecta reordenacions equilibrades i variabilitat cariotípica intratumoral que també pot tenir un paper central en el desenvolupament i progressió dels tumors.*
5. *L'alteració més freqüents en TCC de pelvis renals és la pèrdua del cromosoma 9q. La major part dels canvis genètics detectats en l'estudi present han estat prèviament informats en càncers de bufeta, confirmant que aquests tumors tenen un comportament biològic comú i anormalitats genètiques similars.*
6. *Dins dels TCC de bufeta, els tumors invasius i no invasius d'alt grau poden representar un grup distint de càncer de bufeta caracteritzat per un alt grau d'instabilitat genètica i per l'existència freqüent de canvis genètics, incloent-hi +20q13, +1q21, +17q11-q22, +8q21-q22, +6p, +10p12-p15, -6q16q22, -5q15-q23, -4q. Aquests tumors poden aparèixer de novo i no mitjançant la progressió d'un precursor pTa de grau baix.*

7. *El patró de guanys i pèrdues detectades per CGH en tumors de bufeta invasius i d'alt grau és molt similar i sembla independent del seu patró de creixement. Aquests resultats suggereixen una via de progressió convergent en els últims estadis del desenvolupament del càncer de bufeta.*

7. BIBLIOGRAFIA

A

Aaltonen V, Bostrom PJ, Soderstrom KO, Hirvonen O, Tuukkanen Nurmi M, Laato M, Peltonen J. (1999). Urinary bladder transitional cell carcinogenesis is associated with down-regulation of NF1 tumor suppressor gene in vivo and in vitro. *Am J Pathol* 154(3), 755-65.

Adinolfi M, Pertl B, Sherlock J. (1997). Rapid detection of aneuploidies by microsatellite and the quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Prenat. Diagn.* 17, 1299-1311

Adshead JM, Ogden CW, Penny MA, Stuart ET, Kessling AM. (1999). The expression of PAX5 in human transitional cell carcinoma of the bladder: relationship with de-differentiation. *BJU Int* 83(9), 1039-44.

Algaba F, Moreno A, Trias I. *Uropatología Tumoral*. Libro. Pulso ediciones, Barcelona, 1996.

Anzick SL, Kononen J, Walker RL, Azorsa DO, Tanner MM, Guan X-Y, Sauter G, Kallioniemi O-P, Trent JM, Meltzer PS (1997) AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science* 277:965-968.

Alimov A, Kost-Alimova M, Liu J, Li C, Bergerheim U, Imreh S, Klein G, Zabarovsky ER. (2000). Combined LOH/CGH analysis proves the existence of interstitial 3p deletions in renal cell carcinoma. *Oncogene* 19(11), 1392-9.

Aveyard JS, Skilleter A, Habuchi T, Knowles MA. (1999). Somatic mutation of PTEN in bladder carcinoma. *Br J Cancer* 80(5-6), 904-8.

Awata S, Sakagami H, Tozawa K, Sasaki S, Ueda K, Kohri K. (2000). Aberration of chromosomes 8 and 11 in bladder cancer as detected by fluorescence in situ hybridization. *Urol Res* 3, 185-190.

Aviram-Goldring A, Fritz B, Bartsch C, Steuber E, Daniely M, Lev D, Chaki R, Barkai G, Frydman M, Rehder H. (2000). Molecular cytogenetic studies in three patients with partial trisomy 2p, including CGH from paraffin-embedded tissue. *Am J Med Genet.* 91:74-82.

B

Babu VR, Lutz MD, Miles BJ, Farah RN, Weiss L, Van Dyke DL. (1987). Tumor behavior in transitional cell carcinoma of the bladder in relation to chromosomal markers and histopathology. *Cancer Res* 47, 6800-5.

Baithum SI, Naase M, Blanes A, Diaz-Cano SJ. (2001). Molecular and kinetic features of transitional cell carcinomas of the bladder: biological and clinical implications. *Virchows Arch* 438(3), 289-97.

Batista DAS, Tuck-Muller CM, Martinez JE, Kearns WG, Pearson PL, Stetten G (1993). A complex chromosomal rearrangement detected prenatally and studied by fluorescence in situ hybridisation. *Hum Genet* 62:117-121

Bardi G, Johansson B, Pandis N, Mandahl N, Bak-Jensen E, Andrén-Sandberg A, Mitelman F, Heim S (1993) Karyotypic abnormalities in tumours of the pancreas. *Br J Cancer* 67:1106-1112.

Bartlett JM, Watters AD, Ballantyne SA, Going JJ, Grigor KM, Coe TG. (1998). Is chromosome 9 loss a marker of disease recurrence in transitional cell carcinoma of the urinary bladder?. *Br J Cancer* 77(12), 2193-8.

- Barton CM, Staddon SL, Hughes CM, Hall PA, O'Sullivan C, Kloppel G, Theis B, Russell RC, Neoptolemos JP, Williamson RCN, Lane DP, Lemoine NR (1991) Abnormalities of the p53 tumour suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 64:1076-1082.
- Baud E, Catilina P, Bignon YJ. (1999). P16 involvement in primary bladder tumors: analysis of deletions and mutations. *Int J Oncol* 14(3), 441-5.
- Baud E, Catilina P, Boiteux JP, Bignon YJ. (1998). Human bladder cancers and normal bladder mucosa present the same hot spot of heterozygous chromosome-9 deletion. *Int J Cancer* 77(6), 821-4.
- Benedict WF, Lerner SP, Zhou J, Shen X, Tokunaga H, Czerniak B. (1999). Level of retinoblastoma protein expression correlates with p16 (MTS-1/INK4A/CDKN2) status in bladder cancer. *Oncogene* 18(5), 1197-203.
- Bentz M, Bergerheim U.S.R, Joos S, Werner C.A, Baudis M, Gnarra J, Merino MJ, Zbar B, Linehan W.M, Lichter P. (1996). Chromosome imbalances in papillary renal cell carcinoma and first cytogenetic data of familial cases analyzed by comparative genomic hybridization. *Cytogenet. Cell Genet* 75, 17.
- Benz M, Plesch A, Stilgenbauer S, Dölner M, Litcher P (1998). Minimal sizes of deletions detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chrom Cancer* 21:175-175
- Bergerheim U, Nordenskjöld M, Collins P. (1989). Chromosomal deletions in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 49, 1390-96.
- Berns EMJJ, Klijn JGM, van Staveren IL, Portengen H, Foekens JA (1992) Sporadic amplification of the insulin-like growth factor 1 receptor gene in human breast tumors. *Cancer Res* 52:1036-1039.
- Bernues M. Estudi Citogenètic i de pèrdues d'heterozigositat en tumors urotelials i renals humans. 1998. Tesi doctoral. Publicacions de la UAB.
- Bernues M, Casadevall C, Caballin MR, Miro R, Ejarque MJ, Chechile G, Gelabert A, Egozcue J. (1999). Study of allelic losses on 3p, 6q, and 17p in human urothelial cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 112(1), 42-5.
- Bernues M, Casadevall C, Miró R, Caballin MR, Gelabert A and Egozcue J. (1993). A case of transitional cell carcinoma of the bladder with a del 9, q11q21.2. *Cancer Genet Cytogenet* 69, 76-7.
- Bernues M, Casadevall C, Miró R, Caballin M.R, Villavicencio H, Salvador J, Zamarrón A, Egozcue J. (1995). Cytogenetic characterization of a familial papillary renal cell carcinoma. *Cancer Genet. Cytogenet* 84, 123.
- Bérout C, Fournet J.C, Jeanpierre C, Droz D, Bouvier R, Froger D, Chrétien Y, Maréchal J.M, Weissenbach J, Junien C. (1996). Correlation of allelic imbalance of chromosome 14 with adverse prognostic parameters in 148 renal cell carcinomas. *Genes Chrom. Cancer* 17, 215.
- Bezrookove V, Hansson K, van der BM, van der Smagt JJ, Hilhorst-Hofstee Y, Wiegant J, Beverstock GC, Raap AK, Tanke H, Breuning MH, Rosenberg C (2000). Individuals with abnormal phenotype and normal G-banding karyotype: improvement and limitations in the diagnosis by the use of 24 colour FISH. *Hum Genet* 106: 392-398.
- Berrozpe G, Caballin MR, Miro R, Gelabert A, Egozcue J. (1990). Centromere splitting in bladder cancer. *Hum. Genet* 85, 184-6.
- Berrozpe G, Miro R, Caballin MR, Salvador J, and Egozcue J. (1990). Trisomy 7 may be a primary change in non invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Genet Cytogenet* 50, 9-14.

- Betz J, Meloni AM and Sandberg AA. (1996). FISH studies on the Y chromosome in male urinary cell. *Cancer Genet Cytogenet* 88, 155-7.
- Bishop JM (1987) The molecular genetics of cancer. *Science* 235:305-311.
- Blanes A, Rubio J, Martinez A, Wolfe HJ, Diaz-Cano SJ. (2002). Kinetic profiles by topographic compartments in muscle-invasive transitional cell carcinomas of the bladder : role of TP53 and NF1 genes. *Am J Clin Pathol* 118(1), 93-100.
- Bodmer D, Eleveld M, Kater-Baats E, Janssen I, Janssen B, Weterman M, Schoenmakers E, Nickerson M, Linehan M, Zbar B, van Kessel AG. (2002). Disruption of a novel MFS transporter gene, DIRC2, by a familial renal cell carcinoma-associated t(2;3)(q35;q21). *Hum Mol Genet* 11(6), 641-9.
- Bodmer D, Janssen I, Jonkers Y, Van den Berg E, Dijkhuizen T, Debiec-Rychter M, Schoenmakers E, van Kessel AG. (2002). Molecular cytogenetic analysis of clustered sporadic and familial renal cell carcinoma-associated 3q13 approximate q22 breakpoints. *Cancer Genet Cytogenet* 136(2), 95-100.
- Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, Eleveld MJ, Martens GJ, Weterman MA, van Kessel AG. (2002). Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 11(20), 2489-98.
- Böhm M, Kleine-Besten R, Wieland I. (2000). Loss of heterozygosity analysis on chromosome 5p defines 5p13-12 as the critical region involved in tumor progression of bladder carcinomas. *Int.J.Cancer* 89, 194-7.
- Braga E, Senchenko V, Bazov I, Loginov W, Liu J, Ermilova V, Kazubskaya T, Garkavtseva R, Mazurenko N, Kisseljov F, Lerman MI, Klein G, Kisselev L, Zabarovsky ER. (2002). Critical tumor-suppressor gene regions on chromosome 3p in major human epithelial malignancies: allelotyping and quantitative real-time PCR. *Int J Cancer* 100(5), 534-41.
- Brauers A, Jakse G. (2000). Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 126(10), 575-83.
- Breen CJ, Barton Carey A, Dunlop A, Glacy M, Hall K, Hegarty AM, Khokhar MT, Power M, Ryan K, Green AJ, Stallings RI (1999) Applications of comparative genomic hybridization in constitutional chromosome studies. *J Med Genet* 36: 511-517
- Brennan P, Boguillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez Abente G, Tzonou A, Chang Claude J, Bolm Audorff U, et al. (2000). Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86, 289-94.
- Brewer C, Holloway S, Zawalynski P, Schinzel A, FitzPatrick D (1998). A chromosomal deletion map of human malformations, *Am J Hum Genet* 63:1153-1159.
- Brewer C, Holloway S, Zawalynski P, Schinzel A, FitzPatrick D (1999). A chromosomal duplication map malformations: regions of suspected haplo- and triplolethality- and tolerance of segmental aneuploidy. In humans. *Am J. Hum Genet* 64:1702-1708
- Brisset S, Joly G, Ozilou C, Lapierre JM, Gosset P, LeLorç h M, Raoul O, Turleau C, Vekemans M, Romana SP. (2002). Molecular characterization of partial trisomy 16q24.1-qter: Clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet* 113(4), 339-45.
- Bruch J, Wöhr G, Hautmann R, Mattfeldt T, Brüderlein S, Möller P, Sauter S, Hameister H, Vogel W, Paiss T. (1998). Chromosomal changes during progression of transitionnal cell carcinoma of the bladder

and delineation of the amplified interval on chromosome arm 8q. *Genes Chromosomes Cancer* 23, 167-174.

Bruch J, Schulz WA, Haussler J, Melzner I, Bruderlein S, Moller P, Kemmerling R, Vogel W, Hameister H. (2000). Delineation of the 6p22 amplification unit in urinary bladder carcinoma cell lines. *Cancer Res* 60(16), 4526-30.

Bryndorf T, Kirchhoff M, Rose H, Maahr J, Gerdes T, Karthu R, Kallioniemi A, Christensen B, Lundsteen C, Phillip J (1995). Comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics. *Am J Hum Genet*: 57: 1211-1220

Bugge M, Bruun-Petersen G, Brondum-Nielsen K, Friedrich U, Hansen J, Jensen G, Jensen PKA, Kristoffersson J, Lundsteen C, Niebuhr E, Rasmussen KR, Rasmussen K, Tommerup N (2000). Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype-phenotype delineation in man. *J Med Genet* 37:858-865.

C

Cairns P, Proctor AJ, Knowless MA. (1991). Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder carcinoma. *Oncogene* 6(12), 2305-9.

Cairns P, Shaw ME, Knowles MA. (1993). Preliminary mapping of the deleted region of chromosome in bladder cancer. *Cancer Res* 53(6), 1230-2.

Cairns P, Evron E, Okami K, Halachmi N, Esteller M, Herman JG, Bose S, Wang SI, Parsons R, Sidransky D. (1998). Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC in primary bladder cancers. *Oncogene* 16(24), 3215-8.

Casadevall C. Estudi citogenètic i molecular dels tumors epitelials del'escorça renal humana.(1998).Tesi doctoral. Publicacions a la UAB.Barcelona

Casalone R, Granata P, Minelli E, Portentoso P, Righi R, Meroni E, Giudici A, Donati D, Riva C, Salvatore S and Bono AV. (1992). Significance of the clonal and sporadic chromosome abnormalities in non-neoplastic renal tissue. *Hum Gen* 90, 71-8.

Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsson E, Wagh U, Zech L (1968) Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res* 49:219-226.

Caspersson T, Zech L, Johansson C, Modest EJ (1970) . Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. *Chromosoma*. 30: 215-27.

Cirigliano V, Ejarque M, Cañadas MP, Lloveras E, Plaja A, Pérez MM, Fuster C, Egozcue J. (2001). Clinical application of multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for the rapid prenatal detection of common chromosome aneuploidies. *Molecular Human Reproduction* 7: 1001-1006.

Chow NH, Cairns P, Eisenberger CF, Schoenberg MP, Taylor DC, Epstein JJ, Sidransky D. (2000). Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder cancer. *Int J Cancer* 89(6), 514-8.

Christiaens GC; Vissers J; Poddighe PJ; de Pater JM. (2000). Comparative genomic hybridization for cytogenetic evaluation of stillbirth. *Obstet Gynecol*. 96: 281-286

- Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, Brown RS. (1979). Hereditary renal cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N. Engl. J. Med* 301, 592-5.
- Coombs LM, Pigott DA, Sweeney E, Proctor AJ, Eydmann ME, Parkinson C, Knowles MA. (1991). Amplification and over-expression of c-erbB-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 63(4),601-8.
- Cordon-Cardo C, Cote RJ, Sauter G. (2000). Genetic and molecular markers of urothelial premalignancy and malignancy. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (205), 82-93.
- Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, Dalbagni G, Fair WR, Fuks Z, Reuter VE. (1992). Altered expression of the retinoblastoma gene product:prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 84(16), 1251-6.
- Crist WM, Kun LE (1991). Common solid tumors of childhood. *New Eng J Med* 324:461-471.
- Crolla JA (1996). Cytogenetics 40 years on. *J Clin Pathol* 49:619.
- Crolla JA (1998). FISH and molecular studies of autosomal supernumerary marker chromosomes excluding those derived from chromosomes 15. II. Review of the literature. *Am. J. Med Genet* 75: 367-381.
- Czerniak B, Li L, Chaturvedi V, Ro JY, Johnston DA, Hodges S, Benedict WF. Genetic modeling in human urinary bladder carcinogenesis. *Genes Chrom Cancer* 27, 392-402.
- Czerniak B, Chaturvedi V, Li L, Hodges S, Johnston D, Roy JY, Luthra R, Logothetis C, Von Eschenbach AC, Grossman HB, Benedi WF, Batsakis JG. (1999). Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 9 in progression of human urinary bladder neoplasia: implications for a genetic model of multistep urothelial carcinogenesis and early detection of urinary bladder cancer. *Oncogene* 18(5), 1185-96.
- Chang WY, Cairns P, Schoenberg MP, Polascik TJ, Sidransky D. (1995). Novel supressor loci on chromosome 14q in primary bladder cancer. *Cancer Res* 55(15), 3246-9.
- Chaturvedi V, Li L, Hodges S, Johnston D, Ro JY, Logothetis C, von Eschenbach AC, Batsakis JG, Czerniak B. (1997). Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 17 alterations in human urinary bladder neoplasia. *Oncogene* 14(17), 2059-70.
- Chen X-N, Knauf JA, Gonsky R, Wang M, Lai EH, Chisoe S, Fagin JA, Korenberg JR (1998) From amplification to gene in thyroid cancer: a high-resolution mapped bacterial-artificial-chromosome resource for cancer chromosome aberrations guides genes discovery after comparative genome hybridization. *Am J Hum Genet* 63:625-637.
- Cheuk W, Lo ES, Chan AK, Chan JK. (2002). Atypical epithelial proliferations in acquired renal cystic disease harbor cytogenetic aberrations. *Hum Pathol* 33(7), 761-5.
- Chi SG, Chang SG, Lee SJ, Lee CH, Kim JI, Park JH. (1999). Elevated and biallelic expression of p73 is associated withprogression of human bladder cancer. *Cancer Res* 59(12), 2791-3.
- Choi C, Kim MH, Juhng SW, Oh BR. (2000). Loss of heterozygosity at chromosome segments 8p22 and 8p11.2-21.1 in transitionnal-cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Cancer* 86, 501-5.
- Chow NH, Cairns P, Eisenberger CF, Schoenberg MP, Taylor DC, Epstein JI, Sidransky D. (2000). Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder cancer. *Int J Cancer* 89(6), 514-8.

D

Daniely M, Aviram-Goldring A, Barkai G, Goldman B. (1998) Deletion of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization. *Human Reproduction* 13: 805-809

Daniely M., Barkai G., Goldman B. and Aviram-Goldring A. (1999a). Detection of Numerical Chromosome Aberrations by Comparative Genomic Hybridization. *Prenat. Diagn.* 19: 100-104

Daniely M., Barkai G., Goldman B. and Aviram-Goldring A. (1999b) Structural unbalanced chromosome rearrangements resolved by comparative genomic hybridisation. *Cytogenet Cell Genet* 86:51-55

Dagan Wells and Joy D.A.Delhanty.(2000). Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridisation. *Molecular Human Reproduction* 6: 1055-1062

Dal Cin P, Gaeta J, Huben R, Li FP, Prout GR, Sandberg AA. (1989). Renal cortical tumors. *Am J. Clin. Pathol* 92, 408-14.

Dal Cin P, Stas M, Sciot R, De Wever I, Van Damme B, Van den Berghe H. (1998). Translocation (X;1) reveals metastasis 31 years after renal cell carcinoma. *Cancer genet Cytogenet* 101, 58-61.

Dal Cin P, Van Poppel H, Van Damme B, Baert L, Van den Berghe H. (1996). Cytogenetic investigation of synchronous bilateral renal tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 89, 57-60.

Dalbagni G, Presti J, Reuter V, Fair WR, Cordon-Cardo C. (1993). Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 342(8869), 469-71.

Decker HJ, Neuhaus C, Jauch A, Speicher M, Ried T, Bujard M, Brauch H, Storkel S, Stockle M, Seliger B, Huber C. (1996). Detection of a germline mutation and somatic homozygous loss of the von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene in a family with a de novo mutation. A combined genetic study, including cytogenetics, PCR/SSCP, FISH, and CGH. *Hum Genet* 97(6), 770-6.

Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, Kovar H, Joubert I, deJong P, Rouleau G, Aurias A, Thomas G (1992) Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 359:162-165.

Desper R, Jiang F, Kallioniemi OP, Moch H, Papadimitriou CH, Schaffer AA. (1999). Inferring tree models for oncogenesis from comparative genome hybridization data. *J Comput Biol* 6(1), 37-51.

Dib C, Faur S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, Millasseau P, Marc S, Hazan J, Seboun E, Lathrop M, Gyapay G, Morissette J, Weissenbach J (1996) A comprehensive genetic map of the human genome based on 5264 microsatellites. *Nature* 380:152-154.

Dijkhuizen T, Van den Berg E, Wilbrink M, Weterman M, Geurts van Kessel A, Storkel S, Folkers RP, Braam A, de Jong B. (1995). Distinct Xp11.2 breakpoints in two renal cell carcinomas exhibiting X; autosome translocations. *Genes Chromosomes Cancer* 14(1), 43-50.

Droller MJ. (1995). New efforts to stage bladder cancer. *J Urol* 154, 385-6.

Du Manoir S, Speicher M, Joos S, Schröck E, Popp s, Döhner H, Kovacs G, Robert-Nicaud M, Lichter P, Cremer T (1993) Detection of complete and partial chromosome gains and losses by comparative genomic in situ hybridization. *Hum Genet* 90:590-610.

Du Manoir S, Schröck E, Bentz M, Speicher M, Joos S, Ried T, Lichter P, Cremer T (1995) Quantitative analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 19:27-41.

E

Edwards J, Duncan P, Going JJ, Watters AD, Grigor KM, Bartlett JM. (2002). Identification of loci associated with putative recurrence genes in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Pathol* 196(4), 380-5.

Elder PA, Bell SM, Knowles MA. (1994). Deletion of two regions on chromosome 4 in bladder carcinoma: definition of a critical 750kB region at 4p16.3. *Oncogene* 9(12), 3433-6.

Engler-Blum G, Meier M, Frank J, Müller GA (1993) Reduction of background problems in nonradioactive northern and southern blot analyses enables higher sensitivity than ³²P-based hybridizations. *Anal biochem* 210:235-244.

Erbersdobler A, Friedrich MG, Schwaibold H, Henke RP, Huland H. (1998). Microsatellite alterations at chromosomes 9p, 13q, and 17 in nonmuscle-invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Oncol Res* 10(8), 415-20.

Erdel M, Duba HC, Verdorfer I et al. (1997) Comparative genomic hybridization reveals a partial de novo trisomy 6q23-qter in an infant with congenital malformations: delineation of the phenotype. *Hum Genet*:99: 596-601

Escudero T, Fuster C, Coll MD, Egozcue J. (1998). Cytogenetic analysis using simultaneous and sequential fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1998: 100: 111-113

F

Fadl-Elmula I, Gorunova L, Mandahl N, Elfving P, Lundgren R, Mi F, Heim S. (2000). Karyotypic characterization of urinary bladder transition carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 29(3), 256-65.

Fadl-Elmula I, Kytola S, Leithy ME, Abdel-Hameed M, Mandahl N, Elagib A, Ibrahim M, Larsson C, Heim S. (2002). Chromosomal aberrations in benign and malignant bilharzia-associated bladder lesions analyzed by comparative genomic hybridization. *BMC Cancer* 2(1),5.

Fiegler H, Carr P, Douglas EJ, Burford DC, Hunt S, Scott CE, Smith J, Vetrie D, Gorman P, Tomlinson IP, Carter NP. (2003). DNA microarrays for comparative genomic hybridization based on DOP-PCR amplification of BAC and PAC clones. *Genes Chromosomes Cancer* 36(4), 361-74.

Flint J, Wilkie AOM, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. (1995). The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 9:132-139

Forozan F, Karhu R, Kononen J, Kallioniemi A, Kallioniemi O-P (1997) Genome screening by comparative genomic hybridization. *Trends Genet* 13(10):405-409.

Forus A, Weterman MAJ, van Kessel AG, Berner J-M, Fodstad O, Myklebost O (1996) Characterization of 1q21-q22 amplifications in human sarcomas by CGH and molecular analysis. *Cytogenet Cell Genet* 72:148.

Frazer C, Sullivan LD, Kalousek DK. (1987). A routine method for cytogenetic analysis of small urinary bladder tumor biopsies. *Cancer Genet Cytogenet* 29, 103-8.

Fukunaga K, Wada T, Matsumoto H, Yoshihiro S, Matsuyama H, Naito K. (2002). Renal cell carcinoma: allelic loss at chromosome 9 using the fluorescent multiplex-polymerase chain reaction technique. *Hum Pathol* 33(9), 910-4.

Fuster C, Miguez L, Miró R, Rigola MA, Perez A, Egozcue J. (1997). Familial complex chromosome rearrangement ascertained by in situ hybridisation. *Journal of Medical Genetics* 34:164-166.

G

Gall JG, Pardue ML. (1969). Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 63(2), 378-83.

Gardner RJM, Sutherland GR (1996). *Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford monographs on medical genetics n ° 29.* Oxford, UK : Oxford University Press.

Gemmill RM, Bemis LT, Lee JP, Sozen MA, Baron A, Zeng C, Erickson PF, Hooper JE, Drabkin HA. (2002). The TRC8 hereditary kidney cancer gene suppresses growth and functions with VHL in a common pathway. *Oncogene* 21(22), 3507-16.

Ghaffari SR, Boyd E, Connor JM, Jones AM, Tolmie JL (1998). Mosaic supernumerary ring chromosome 19 identified by comparative genomic hybridization. *J Med Genet* 35:836-840.

Gibas Z, Prout GR Jr, Connolly JG, Pontes JE, Sandberg AA. (1984). Non random chromosomal changes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 44,1257-64.

Gibas Z, Gibas L. (1997). Cytogenetics of bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 95, 108-15.

Glukhova L, Goguel AF, Chudoba I, Angevin E, Pavon C, Terrier-Lacombe MJ, Meddeb M, Escudier B, Bernheim A. (1998). Overrepresentation of 7q31 and 17q in renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 22(3),171-8.

Gnarra J.R, Tory K, Weng Y, Schimdt L, Wei M.H, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh F.M, Lubensky I, Duan D.R, Florence C, Pozzatti R, Walther M.M, Bander N.H, Grossman H.B, Brauch H, Pomer S, Brooks J.D, Isaacs W.B, Lerman I, Zbar B, Linehan W.M. (1994). Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Gen* 7, 85.

Gronwald J, Baur AS, Holtgreve-Grez H, Jauch A, Mosimann F, Jichlinski P, Wauters JP, Cremer T, Guillou L. (1999). Chromosomal abnormalities in renal cell neoplasms associated with acquired renal cystic disease. A series studied by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *J Pathol* 187(3), 308-12.

Guschmann M, Tonnies H, Buhner C, Mau H, Vogel M. (2002). Myoid differentiation in mesoblastic nephroma: clinicopathologic and cytogenetic findings of a rare case. *J Pediatr Surg* 37(8), E22.

Guttenbach M, Engel W, Schmid M (1997). Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal and carriers of constitutional chromosome aberrations. A review. *Hum Genet* 100:1-21.

H

Habuchi T, Yoshida O, Knowles MA. (1997). A novel candidate tumour suppressor locus at 9q32-33 in bladder cancer: localization of the candidate region within single 840 kb YAC. *Hum Mol Genet* 6(6), 913-9.

Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, Ogura K, Koshiba M, Hamazaki S, Takahashi R, Sugiyama T and Yoshida O. (1993). Accumulated allelic losses in the development of invasive urothelial cancer. *Int J Cancer* 53, 579-84.

Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, daCosta LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE (1996) DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 271:350-353.

Halachmi S, Madjar S, Moskovitz B, Nativ O. (1998). Genetic alterations in bladder cancer. *Cancer J* 11,86-8.

Harding MA, Arden KC, Gildea JW, Gildea JJ, Perlman EJ, Viars C, Theodorescu D. (2002). Functional genomic comparison of lineage-related human bladder cancer cell lines with differing tumorigenic and metastatic potentials by spectral karyotyping, comparative genomic hybridization, and a novel method of positional expression profiling. *Cancer Res* 62(23), 6981-9.

Hemstreet GP, Rollins S, Jones P, Rao JY, Hurst RE, Bonner RB, Hewett T, Smith BG. Identification of a high risk subgroup of grade 1 transitional cell carcinoma using image analysis based deoxyribonucleic acid analysis of tumor tissue. *J Urol* 146, 1525-29.

Herman J.G, Latif F, Weng Y, Lerman M.I, Zbar B, Liu S, Samid D, Duan D.R, Gnarr J.R, Linehan W.M, Baylin S.B. (1994). Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *P.N.A.S. USA* 91, 9700.

Herr HW. (1994). Uncertainty, stage and outcome of invasive bladder cancer. *J Urol* 152, 401-2.

Herr HW, Bajorin DF, Scher HI, Cordon-Cardo C, Reuter VE. (1999). Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation. *J Urol* 161, 20-2.

Herrera GA. (1991). C-ERBB-2 amplification in cystic renal disease. ? 40, 509-13.

Hopman AH, Moesker O, Smeets AW, Pauwels RP, Vooijs GP, Ramaekers FC. (1991). Numerical chromosome 1, 7, 9, and 11 aberrations in bladder cancer detected by in situ hybridization. *Cancer Res* 51(2), 644-51.

Hopman AH, Poddighe PJ, Smeets AW, Moesker O, Beck JLM, Vooijs GP, Ramaekers FCS. (1989). Detection of numerical chromosome aberrations in bladder cancer by in situ hybridization. *Am J Pathol* 135, 1105-17.

Hornigold N, Devin J, Davies AM, Aveyard JS, Habuchi T, Knowles MA. (1999). Mutation of the 9q34 gene TSC1 in sporadic bladder cancer. *Oncogene* 18(16), 2657-61.

Hornigold N, Devlin J, Davies AM, Aveyard JS, Habuchi T, Knowles AA. (1999). Mutation of the 9q34 gene TSC1 in sporadic bladder cancer. *Oncogene* 18, 2657-61.

Hovey RM, Chu L, Balazs M, De Vries S, Moore D, Sauter G, Carroll PR, Waldman FM. (1998). Genetic alterations in primary bladder cancers and their metastases. *Cancer Res* 58, 3555-60.

Hsu LYF (1992). Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In genetic disorders and fetus. Fourth edition. Milunsky A. New York. Plenum Press

Hsu LYF (1994). Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet*: 53: 108-140

Hugson MD, Johnson LD, Silva FG, Kovacs G. (1993). Nonpapillary and papillary renal cell carcinoma: a cytogenetic and phenotypic study. *Modern Pathol* 6, 449-56.

Hughson M.D, Meloni A.M, Dunn T, Silva F.G, Sandberg A.A. (1991). Analysis of 3p allelic loss of papillary and nonpapillary renal cell carcinomas: a correlation of PCR and Southern blotting techniques. *Mod. Pathol* 8, 77A.

Hughson M.D, Meloni A, Dougherty S, Silva F.G, Sandberg A.A. (1996). Analysis of 3p allelic loss of papillary and nonpapillary renal cell carcinomas. Correlation with tumor karyotype. *Cancer Genet. Cytogenet* 87, 133.

I

ISCN (1991). Guidelines for cancer cytogenetics . Supplement to An International system for human cytogenetic nomenclature. Mitelman F. (ed.). S. Karger, Basel .

Izumi H, Hara T, Oga A, Matsuda K, Sato Y, Naito K, Sasaki K. (2002). High telomerase activity correlates with the stabilities of genome and DNA ploidy in renal cell carcinoma. *Neoplasia* 4(2), 103-11.

J

Jacobs PA (1992). The chromosome complement of human gametes. *Oxford Rev. Reprod Biol.* 14:48-72

Jaffray JY, Giollant M, Perissel B, Vago P. (2002). [From "monocolor" karyotype to "multicolor" karyotype: applications of M-Fish in hematology and oncology]. *Bull Cancer* 89(2), 174-80.

Jalal SM, Law ME. (1999) Utility of multicolor fluorescent in situ hybridization in clinical cytogenetics. *Gen Med* Jul-Aug;1(5):178-80.

Jie Xu, Zhong Chen. (2003). Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet Part C (Semin. Med. Genet.)* 117 : 15-24.

Jolly G, Lapierre JM, Ozilou C, Gosset, Aurias A, de Blois MC, Prieur M, Raoul O, Colléaux L, Munnich A, Romana S, Vekemans M, Turleau C. (2001). Comparative genomic hybridisation in mentally retarded patients with dysmorphic features and a normal karyotype. *Clin Genet* 60:212-219.

Joyce CA, Ross FM, Dennis NR, Wyre ND, Barber JC. (1999). Multipoint FISH: a rapid and reliable way to define cryptic and complex abnormalities. *Clin Genet. Sep*;56(3): 192-9.

Junker K, Moravek P, Podhola M, Weirich G, Hindermann W, Janitzky V, Schubert J. (2000). Genetic alterations in metastatic renal cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization: correlation with clinical and histological data. *Int J Oncol* 17(5), 903-8.

Junker K, Werner W, Mueller C, Ebert W, Schubert J, Claussen U. (1999). Interphase cytogenetic diagnosis of bladder cancer on cell from urine and bladder washing. *Int J Oncol* 14, 309-13.

Junker K, Hindermann W, Schubert J, Schlichter A. (1999). Differentiation of multifocal renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. *Anticancer Res* 19(2C), 1487-92.

Junker K, Sanger J, Schmidt A, Hindermann W, Presselt N, Helfritzsch H, Schubert J. (2003). Genetic characterization of lung metastases in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 10(4), 1035-8.

K

Kakizoe T, Tobusi KI, Takai K, Tanaka Y, Kishi K and Teshima SI. (1988). Relationship between papillary and nodular transitional cell carcinoma in the human urinary bladder. *Cancer Res* 48, 2293-2303.

Kallioniemi A, Kallioniemi O-P, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman FM, Pinkel D (1992) Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258:818-821.

Kallioniemi O-P, Kallioniemi A, Piper J, Isola J, Waldman FM, Gray JW, Pinkel D (1994) Optimizing comparative genomic hybridization for analysis of DNA sequence copy number changes in solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 10:231-243.

Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Citro G, Sauter G, DeVries S, Kerschmann R, Carroll P, Waldman F. (1995). Identification of gains and losses of DNA sequences in primary bladder cancer by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 12(3), 213-9.

Kanayama H, Lui WO, Takahashi M, Naroda T, Kedra D, Wong FK, Kuroki Y, Nakahori Y, Larsson C, Kagawa S, The BT. (2001). Association of a novel constitutional translocation t(1q;3q) with familial renal cell carcinoma. *J Med Genet* 38(3), 165-70.

Kavaler E, Landman J, Chang Y, Droller MJ, Liu BCS. (1998). Detecting human bladder carcinoma cell in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* 82, 708-14.

Kiemeny LA, Schoenberg M. (1996). Familial transitional cell carcinoma (see comments). *J Urol* 156(3), 867-72.

Kirchhoff M, Rose H, Maahr J, Gerdes T, Bugge M, Tommerup N, Turner Z, Lespinasse J, Jensen PK, Wirth J, Lundsteen C (2000). High resolution comparative genomic hybridization analysis reveals imbalances in dyschromosomal patients with normal or apparently balanced conventional karyotypes. *Eur J Hum Genet* 8:661-668.

Kirchhoff M, Rose H, Lundsteen C. (2001) High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics. *J Med Genet.* 38: 740-744.

- Knight SJ, Regan R, Nicod A, Hordsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J (1999). Subtle chromosomal rearrangements in children with unexpected mental retardation. *Lancet* 354:1676-1681.
- Knight SJ, Lese CM, Pretch KS, Kuc J, Ning Y, Lucas S, Regan R, Brenan M, Nicod A, Lawrie NM, Cardy DL, Nguyen H, Hudson TJ, Reithman HC, Ledbetter DH, Flint J. (2000). An optimized set of human telomere clones for studying telomere integrity and architecture. *Am J Hum Genet* 67:320-332.
- Knowles MA, Shaw ME, Proctor AJ. (1993). Deletion mapping of chromosome 8 in cancers of the urinary bladder using restriction fragment length polymorphisms and microsatellite polymorphisms. *Oncogene* 8(5), 1357-64.
- Knowles MA, Elder PA, Williamson M, Cairns JP, Shaw ME and Law MG. (1994). Allelotype of human bladder cancer. *Cancer Res* 54, 531-8.
- Knudson AG Jr (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820-823.
- Knuutila S, Armengol G, Björkqvist A-M, El-Rifai W, Larramendy M, Monni O, Szymanska J (1998) Comparative genomic hybridization study on pooled DNAs from tumors of one clinical-pathological entity. *Cancer Genet Cytogenet* 100:25-30.
- Kondo K, Yao M, Yoshida M, Kishida T, Shuin T, Miura T, Moriyama M, Kobayashi K, Sakai N, Kaneko S, Kawakami S, Baba M, Nakaigawa N, Nagashima Y, Nakatani Y, Hosaka M. (2002). Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 34(1), 58-68.
- Koo SH, Kwon KC, Ihm CH, Jeon YM, Park JW, Sul CK. (1999). Detection of genetic alteration in bladder tumors by comparative genomic hybridization and cytogenetic analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 110(2), 87-93.
- Korkolopoulou P, Konstantinidou AE, Thomas-Tsagli E, Christodoulou P, Kapralos P, Davaris P. (2000). WAF1/p21 protein expression is an independent prognostic indicator in superficial and invasive bladder cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 8(4), 285-92.
- Kovacs G. (1989). Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am. J. Pathol* 134, 27.
- Kovacz G. (1993). Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv Cancer Res* 62, 89-124.
- Kovacs G, Brusa P. (1989). Clonal chromosome aberrations in normal kidney tissue from patients with renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 37, 289-90.
- Kovacs G, Brusa P, De Riese W. (1989). Tissue-specific expression of a constitutional 3;6 translocation: development of multiple bilateral renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer* 43, 422-7.
- Kovacs G, Emanuel A, Neumann H.P.H, Kung H.F. (1991). Cytogenetics of renal cell carcinomas associated with van Hippel-Lindau disease. *Genes, Chrom & Cancer* 3, 256.
- Kovacs G, Erlandsson R, Boldog F, Ingvarsson S, Muller-Brechlin R, Klein G, Sumegi J. (1988). Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 1591-5.

Kovacs G, Frisch S. (1989). Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. *Cancer Res* 49, 651-9.

Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A and Kung HF. (1991). Cythogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes, Chrom & Cancer* 3, 249-55.

Kovacs G, Szucs S, De Riese W, Baumgartel H. (1987). Specific chromosome aberration in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 40(2), 171-8.

Kovacs G, Wilkens L, Papp T, De Riese W. (1989). Differentiation between papillary and nonpapillary renal cell carcinomas by DNA analysis. *J. Natl. Cancer Inst* 81, 527.

Kuukasjärvi T, Karhu R, Tanner M, Kahkonen M, Schaffer A, Nupponen N, Pennanen S, Kallioniemi A, Kallioniemi O-P, Isola J (1997) Genetic heterogeneity and clonal evolution underlying development of asynchronous metastasis in human breast cancer. *Cancer Res* 57: 1597-1604.

L

Lapierre JM, Cacheux V, Collot N, Da Silva F, Hervy N, Rivet D, romana s, Wiss J, Benzaken B, Aurias A, Tachdjian G (1998). Comparison of comparative genomic hybridization with conventional karyotype and classical fluorescence in situ hybridization for prenatal and postnatal diagnosis of unbalanced chromosome abnormalities. *Ann Génét*: 41: 133-140.

Lapierre JM, Cacheux V, Luton D, Collot N, Oury JF, Aurias A, Tachdjian G (2000). Análisis of uncultured amniocytes by comparative genomic hybridization: a prospective prenatal study. *Prenat Diagn*: 20: 123-131.

Larin Z, Fricker MD, Maher E, Ishikawa-Brush Y, Southern EM (1994). Fluorescence in situ hybridization of multiple probes on a sin microscope slide. *Nucleic Acids Res* 22:3689-3692

Lee SH, Shin MS, Park WS, Kim SY, Dong SM, Pi JH, Lee HK, Kim HS, Jang JJ, Kim CS, Kim SH, Lee JY, Yoo NJ. (1999). Alterations of Fas (APO-1/CD95) gene in transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer Res* 59, 3068-72.

Lee C, Gisselsson D, Jim C, Nordgren A, ferguson DO, Biennow E, Fletcher JA, Morton CC (2001). Limitations of chromosome classification by multicolor karyotyping. *Am. J. Hum Genet*. 68:1043-1047.

Lee NY, Lee CH, Shim SH, Seo HK, Kyhm JH, Cho S, Cho YH (2002). Molecular cytogenetic analysis of the monoblastic cell line U937 karyotype clarification by G.banding, whole chromosome painting, microdissection and reverse painting, and comparative genomic hybridization . *Cancer Genet Cytogenet* 137:124-132.

Lestou VS, Lomax BL, Barret IJ, Kalousek DK (1999). Screening of human placentas for chromosomal mosaicism using comparative genomic hybridization. *Teratology* 59:325-330.

Lestou VS, Desilets V, Lomax BL , Barret IJ, wilson RD, Langlois S, Kalousek DK (2000). Comparative genomic hybridization: a new approach to screening for intrauterine complete or mosaic aneuploidy. *Am J Med Genet*: 92: 281-384.

Levy B, Dunn TM, Kaffe S, Kardon N, Hirschhorn K (1998). Clinical applications of comparative genomic hybridization. *Genet Med* 1:4-12.

Levy B and Hirschhorn K (2002). Characterization of constitutional chromosome abnormalities by comparative genomic hybridization. *Methods Mol Biol* 204:121-132.

Li F.P, Decker H.J.H, Zbar B, Stanton V.P, Jr , Kovacs G, Seizinger B.R, Aburatani H, Sandberg A.A., Berg S, Hosoe S, Brown R.S. (1993). Clinical and genetic studies of renal cell carcinomas in a family with a constitutional chromosome 3;8 translocation. *Ann. Int. Med* 118, 106.

Li MM, Howard-Peeblers PN, Killos LD, Fallon L, Listgarten E, Stanley WS (2000). Characterization and clinical implications of marker chromosomes identified at prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 20:138-143

Lichter P, Boyle AL, Cremer T, Ward DC (1991) Analysis of genes and chromosomes by nonisotopic in situ hybridization. *Gene Anal Tech* 8:24-35.

Ligon AH, Beaudet AL, Shaffer LG. (1997). Simultaneous, multilocus FISH analysis for detection of microdeletions in the diagnostic evaluation of developmental delay and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 61:51-59

Limon J, Mrozek K, Heim S, Elfving B, Nedoszytko B, Babinska M, Mandahl N, Lundgren R, Mitelman F. (1990). On the significance of trisomy 7 and sex chromosome loss in renal cell carcinoma. *Cancer Genet. Cytogenet* 49, 259-63.

Lippman A, Tomkins J, Shime J, Hamerton JL (1992). Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. *Prenat. Diagn.* 12:385-476.

Louhelainen J, Wijkström H, Hemminki K. (2000). Allelic losses demonstrate monoclonality of multifocal bladder tumors. *Int J Cancer* 87-522-27.

Louhelainen J, Wijkström H, Hemminki K. (2000). Initiation-development modelling of allelic losses on chromosome 9 in multifocal bladder cancer. *Eur J Cancer* 36, 1441-51.

M

MacGarvey TW, Nguyen T, Tomaszewski JE, Monson FC, Malkowicz SB. (2001). Isolation and characterization of the TERE1 gene, a gene down-regulated in transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncogene* 20(9), 1042-51.

Mahdy E, Pan Y, Wang N, Malmstrom PU, Ekman P, Bergerheim U. (2001). Chromosome 8 numerical aberration and C-MYC copy number gain in bladder cancer are linked to stage and grade. *Anticancer Res* 21(5), 3167-73.

Mahdy E, Yoshihiro S, Zech L, Wester K, Pan Y, Busch C, Dohner H, Kallioniemi O, Bergerheim U, Malmstrom PU. (1999). Comparison of comparative genomic hybridization, fluorescence in situ hybridization and flow cytometry in urinary bladder cancer. *Anticancer Res* 19, 7-12.

Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ and Blath RA. (1976). Papillary renal cell carcinoma . A Clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 38, 2469-80.

Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, Erozan YS, Merlo A, Schwab D, Sidransky D. (1996). Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 271, 659-62.

- Marilyn M. Li, Patricia N. Howards-Peebles, Lillian D. Killos, Lee Fallon, Eileen Listgarten and Wayne S. Stanley. (2000) Characterization and clinical implications of marker chromosomes identified at prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 20: 138-143
- Meloni AM, Dobbs RM, Pontes JE and Sandberg AA. (1993). Translocation (X;1) in papillary renal cell carcinoma. A new cytogenetic subtype. *Cancer Genet Cytogenet* 65, 1-6.
- Meloni AM, Peier AM, Haddad FS, Powell IJ, Block AMW, Huben RP, Todd I, Potter W, Sandberg AA. (1993). A new approach in the diagnosis and follow-up of bladder cancer. FISH analysis of urine, bladder washing and tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 71, 105-118.
- Meltzer PS, Guan XY, Burgess A, Trent JM. (1992). Rapid generation of region specific probes by chromosome microdissection and their application. *Nat Genet* 1:24-28
- Meltzer PS, Guan XY, Trent JM. (1993). Telomere capture stabilizes chromosome breakage. *Nat Genet* 4: 252-255.
- Milasin J, Micic S. (1992). Cytogenetic evidence of gene amplification in urothelial cancer- a possible mechanism of tumor invasiveness. *Urol Int* 48(3). 258-60.
- Mitelman, F (1994) Catalog of chromosome aberrations in cancer, cinquena edició. New York: Wiley-Liss.
- Mitelman.(1998).Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer. New-York: Wiley-Liss.
- Mitelman F, Mertens F, Johansson B (1997) A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia. *Nature Genetics* 15:417-474.
- Mitsumori K, Kittleson JM, Itoh N, Delahunt B, Heathcote RW, Stewart JH, McCredie MR, Reeve AE. (2002). Chromosome 14q LOH in localized clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 198(1), 110-4.
- Moch H, Sauter G, Moore D, Mihatsch MJ, Gudat F, Waldman F. (1993), p53 and erbB-2 protein overexpression are associated with early invasion and metastasis in bladder cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 423(5), 329-34.
- Moore LE, Titenko-Holland N, Smith MT. (1993). Use of fluorescence in situ hybridization to detect chromosome specific changes in exfoliated human bladder and oral mucosa cells. *Environ Mol. Mutagen* 22, 130-7.
- Morgar RW and Jain MG. (1974). Bladder cancer, Smoking, beverages and artificial sweeteners. *CMAJ* 111, 1067.
- Moriyama M, Akiyama T, Yamamoto T, Kawamoto T, Kato T, Sato Watanuki T, Hikage T, Katsuta N, Mori S. (1991). Expression of c-erbB-2 gene product in urinary bladder cancer. *J Urol* 145(2), 423-7.
- Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. (1973). Histological typing urinary bladder tumors. In:International histological classification of tumors.No. 10 Geneva:WHO.
- Muller R (1995) Transcriptional regulation during the mammalian cell cycle. *Trends Genet* 11:173-178.
- Munné, S., Magli, C., Bahce, M. et al. (1998) Preimplantation diagnosis of the aneuploidies most commonly found in spontaneous abortions and live births: X, Y, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22. *Prenat. Diagn.* 18:1459-1466

Muscheck M, Sukosd F, Pesti T, Kovacs G. (2000). High density deletion mapping of bladder cancer localizes the putative tumor suppressor gene between loci D8S504 and D8S264 at chromosome 8p23.3. *Lab Invest* 7, 1089-93.

N

Nederlof PM, van der Flier S, Wiegant J, Raap AK, Tauke HJ, Ploen JS, van der Ploeg M (1990) Multiple fluorescence in situ hybridization. *Cytometry* 11:126-131.

Nemoto R, Nakamura I, Uchida K, Harada M. (1995). Numerical chromosome aberrations in bladder cancer detected by in situ hybridization. *Br J Urol* 75(4), 470-6.

Ness GO, Lybaek H, Houge G (2002). Usefulness of high-resolution comparative genomic hybridization (CGH) for detecting and characterizing constitutional chromosome abnormalities. *Am J. Med. Genet.* 113: 125-136.

Neuhaus M, Wagner U, Schmid U, Ackermann D, Zellweger T, Maurer R, Alund G, Knongel H, Rist M, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G. (1999). Polysomies but not Y chromosome losses have prognostic significance in pTa/pT1 urinary bladder cancer. *Hum Pathol* 30, 81-6.

Nickerson M, Warren M, Toro J, Matrosova V, Glenn G, Turner M, Duray P, Merino M, Choyke P, Pavlovich C, Sharma N, Walther M, Munroe D, Hill R, Maher E, Greenberg C, Lerman M, Linehan W, Zbar B, Schmidt L. (2002). Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2(2), 157.

O

Obermann EC, Junker K, Stoehr R, Dietmaier W, Zaak D, Schubert J, Hofstaedter F, Knuechel R, Hartmann A. (2003). Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *J Pathol* 199(1), 50-7.

Ohgaki K, Lida A, Ogawa O, Kubota Y, Akimoto M, Emi M. (1999). Localization of tumor suppressor gene associated with distant metastasis of urinary bladder cancer to a 1-Mb interval on 8p22. *Genes Chromosomes Cancer* 25, 1-5.

Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, Skinner DG, Cain DR, Bender LI, Jones PA. (1990). Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res* 50(21), 7081-3.

Orlow I, Lacombe L, Hannon GJ, Serrano M, Pellicer I, Dalbagni G, Reuter VE, Zhang ZF, Beach D, Cordon-Cardo C. (1995). Deletion of the p16 and p15 genes in human bladder tumor. *J Natl Cancer Inst* 87(20), 1524-9.

Ozcan T, Burki N, Parkash V, Huang X, Pejovic T, Mahoney MJ, Ward DC (2000). Cytogenetical diagnosis in paraffin-embedded fetoplacental tissue using comparative genomic hybridisation. *Prenat Diagn* . 20:41-44.

P

Pathak S, Strong LC, Ferrel LC, Trindade A. (1982). Familial renal cell carcinoma with a 3;11 translocation limited to tumor cells. *Science* 217, 939-41.

Pardue ML, Gall JG. (1969). Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 64(2), 600-4.

Pavlovich CP, Padilla-Nash H, Wangsa D, Nickerson ML, Matrosova V, Linehan WM, Ried T, Phillips JL. (2003). Patterns of aneuploidy in stage IV clear cell renal cell carcinoma revealed by comparative genomic hybridization and spectral karyotyping. *Genes Chromosomes Cancer* 37(3), 252-60.

Perucca D, Szepietowski P, Simon MP, Gaudray P. Molecular genetics of human bladder carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 49, 143-56.

Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, Gray J. (1988). Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85(23), 9138-42.

Piper J, Rutovitz D, Sudar D, Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Waldma FM, Gray JW, Pinkel D. (1995). Computer image analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry*. Jan 1;19(1):10-26.

Phillips JL, Ghadimi BM, Wangsa D, Padilla-Nash H, Worrell R, Hewitt S, Walther M, Linehan WM, Klausner RD, Ried T. (2001). Molecular cytogenetic characterization of early and late renal cell carcinomas in von Hippel-Lindau disease. *Genes Chromosomes Cancer* 31(1), 1-9.

Presti JC Jr, Moch H, Reuter VE, Cordon-Cardo C, Waldman FM. (1996). Renal cell carcinoma genetic analysis by comparative genomic hybridization and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Urol* 156(1), 281-5.

Presti JC Jr, Reuter V.E, Galan T, Fair WR, Cordon-Cardo C. (1991). Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res* 51(19), 5405-9.

Presti J.C, Jr, Reuter V.E, Cordon-Cardo C, Mazumdar M, Fair W.R, Jhanwar S.C. (1993). Allelic deletions in renal tumors: histopathological correlations. *Cancer Res* 53, 5780.

Proctor AJ, Coombs LM, Cairns JP, Knowles MA. (1991). Amplification at chromosome 11q13 transitional cell tumours of the bladder. *Oncogene* 6(5), 789-95.

Pycha A, Mian C, Hofbauer J, Brossner C, Haitel A, Wiener H, Marberger M. (1999). Multifocality of transitional cell carcinoma results from genetic instability of entire transitional epithelium. *Urology* 53, 92-7.

R

Rakozy C, Schmahl GE, Bogner S, Storkel S. (2002). Low-grade tubular-mucinous renal neoplasms: morphologic, immunohistochemical, and genetic features. *Mod Pathol* 15(11), 1162-71.

Ramp U, Caliskan E, Ebert T, Karagiannidis C, Willers R, Gabbert HE, Gerharz CD. (2002). FHIT expression in clear cell renal carcinomas: versatility of protein levels and correlation with survival. *J Pathol* 196(4), 430-6.

Reutzel D, Mende M, Naumann S, Storkel S, Brenner W, Zabel B, Decker J. (2001). Genomic imbalances in 61 renal cancers from the proximal tubulus detected by comparative genomic hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 93(3-4), 221-7.

Reznikoff CA, Sarkar S, Julicher KP, Burger MS, Puthenveetil JA, Jarrard DF, Newton MA. (2000). Genetic alterations and biological pathways in human bla cancer pathogenesis. *Urol. Oncol* 5(5), 191-203.

Richter J, Wagner U, Scharmi P, Maurer R, Alund G, Knönagel H, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G. (1999). Chromosomal imbalances are associated with a high risk of progression in early invasive (pT1) urinary bladder cancer. *Cancer Res* 59, 5687-91.

Richter J, Jiang F, Görög JP, Sartorius G, Egenter C, Gasser TC, Moch H, Mihatsch MJ, Sauter G. (1997). Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 57, 2860-8.

Ricol D, Cappellen D, El Marjou A, Gil-Diez-de Medina S, Girault JM, Yoshida T, Ferry G, Tucker G, Poupon MF, Chopin D, Thiery JP, Radvanyi F. (1999). Tumour suppressive properties of fibroblast growth factor receptor 2-IIIb in human bladder cancer. *Oncogene* 18(51), 7234-43.

Ried T, Baldini A, Rand TC, Ward DC (1992) Simultaneous visualization of seven different DNA probes by in situ hybridization using combinatorial fluorescence and digital imaging microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1388-1392.

Rigola MA, Casadevall C, Bernues M, Caballin MR, Fuster C, Gelabert A, Egozcue J, Miro R. (2002). Análisis of kidney tumors by comparative genomic hybridization and convetional cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 137(1), 49-53.

S

Salem C, Liang G, Tsai Y C, Coulter J, Knowles MA, Feng AC, Groshen S, Nichols PW, Jones PA. (2000). Progressive increases in de novo methylation of CpG islands in bladder cancer. *Cancer Res* 60, 2473-76.

Sandberg AA, Berger CS. (1994). Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 151(3), 545-60.

Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG. (2002). Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 fro type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 161(3), 997-1005.

Saran KK, Gould D, Godec CJ, Verma RS. (1996). Genetics of bladder cancer. *J Mol Med* 74, 441-5.

Sarkar S, Roy BC, Hatano N, Aoyagi T, Gohji K, Kiyama R. (2002). A novel ankyrin repeat-containing gene (Kank) located at 9p24 is a growth suppressor of renal cell carcinoma. *J Biol Chem* 277(39), 36585-91.

Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fai WR, Herr HW, Reuter VE. (1993). Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 85(1), 53-9.

Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, Schultz PK, Cordon-Cardo C, Scher HI. (1995). Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 13(6), 1384-90.

Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, Schultz PK, Cordon-Cardo C, Scher HI. (1995). Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 13(6), 1384-90.

Sauter G, Carroll P, Moch H, Kallioniemi A, Kerschmann R, Naraya P, Mihatsch MJ, Waldman FM. (1995). c-myc copy number gains in bladder cancer detected by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 146(5), 1131-9.

Sauter G, Moch H, Carroll P, Kerschmann R, Mihatsch MJ, Waldman FM. (1995). Chromosome-9 loss detected by fluorescence in situ hybridization in bladder cancer. *Int J Cancer* 64(2), 99-103.

Sauter G, Moch H, Wagner U, Novotna H, Gasser TC, Mattarelli G, Mihatsch MJ, Waldman FM. (1995). Y chromosome loss detected by FISH in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 82 (2), 163-9.

Sauter G, Moch H, Moore D, Carroll P, Kerschmann R, Chew K, Mihatsch MJ, Gudat F, Waldman F. (1993). Heterogeneity of erbB-2 gene amplification in bladder cancer. *Cancer Res* 53(10 Suppl), 2199-203.

Savelieva E, Belair CD, Newton MA, DeVries S, Gray JW, Waldman F, Reznikoff CA. (1997). 20q gain associates with immortalization:20q13.2 amplification correlates with genome instability in human papillomavirus 16 E7 transformed human uroepithelial cells. *Oncogene* 14(5), 551-60.

Scelfo RA, Schwienbacher C, Veronese A, Gramantieri L, Bolondi L, Querzoli P, Nenci I, Calin GA, Angioni A, Barbanti-Brodano G, Negrini M. (2002). Loss of methylation at chromosome 11p15.5 is common in human adult tumors. *Oncogene* 21(16), 2564-72.

Schalken JA, Van Moorselaar RJA, Bringuier PP, Debruyne FMJ. (1992). Critical review of the models to study the biologic progressin of bladder cancer. *Sem Surg Onc* 8, 274-8.

Schapers RFM, Ploem-Zaaijer JJ, Pauwels RPE, Smeets WGB, van den Brandt PA, Tanke HJ, et al. (1993). Image cytometric DNA analysis in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 72, 182-89.

Schmidt L, Duh F-M, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJM, Walther MM, Tsui L-C, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H, Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B. (1997). Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nature Gen* 16, 68-73.

Schröck E, du Manoir S, Veldman T, schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, Ning Y, Ledbetter DH, Bar-Am I, Soenksen D, Garini Y, Ried T. (1996). Multicolor spectral karyotyping of human chromosome. *Science* Jul 26:273 (5274):430.

Seizinger B.R, Rouleau G.A, Ozelius L.J, Lane A.H, Farmer G.E, Lamiell J.M, Haines J, Yuen J.W.M, Collins D, Majoor-Krakauer D, Bonner T, Mathew C, Rubenstein A, Halperin J, McConkie-Rosell A, Green S.J, Trofatter J.A, Ponder B.A, Eierman L, Bowmer M.I, Schimke R, Oostra B, Aronin N, Smith D.I, Drabkin H, Waziri M.H, Hobbs W.J, Martuza R.L, Conneally P.M, Hsia Y.E, Gusella J.F. (1988). Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 332, 268.

Shackney SE, Berg G, Simon Sr, Cohen J, Amina S, Pommersheim Yakulis R, Wang S, Uhl M, Smith CA, et al. (1995). Origins and clinical implications of aneuploidy in early bladder cancer. *Cytometry* 22(4), 307-16.

Schaffer LG, Lupski R (2000). Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Ann Rev Genet* 34:297-329

Schaffer LG, Dracopoli NC, Haines JL, Korf BR, Moir DT, Morton CC, Seidman CE, Seidman JG, et al (1995). Diagnosis of microdeletion syndromes by fluorescence in situ hybridization. *Current protocols in human genetics*. Wiley & Sons, New York, pp 8.10.1- 8.10.13

Schraml P, Zhaou M, Richter J, Bruning T, Pommer M, Sauter G, Mihatsch MJ, Moch H. (1999). [Analysis of kidney tumors in trichloroethylene exposed workers by comparative genomic hybridization and DNA sequence analysis]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 83, 218-24.

Seizinger B.R, Rouleau G.A, Ozelius L.J, Lane A.H, Farmer G.E, Lamiell J.M, Haines J, Yuen J.W.M, Collins D, Majoor-Krakauer D, Bonner T, Mathew C, Rubenstein A, Halperin J, McConkie-Rosell A, Green S.J, Trofatter J.A, Ponder B.A, Eierman L, Bowmer M.I, Schimke R, Oostra B, Aronin N, Smith D.I, Drabkin H, Waziri M.H, Hobbs W.J, Martuza R.L, Conneally P.M, Hsia Y.E, Gusella J.F. (1988). Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 332, 268.

Shackney SE, Berg G, Simon Sr, Cohen J, Amina S, Pommersheim Yakulis R, Wang S, Uhl M, Smith CA, et al. (1995). Origins and clinical implications of aneuploidy in early bladder cancer. *Cytometry* 22(4), 307-16.

Shipman R, Schraml P, Colombi M, Raefle G, Ludwig CU. (1993). Loss of heterozygosity on chromosome 11p13 in primary bladder carcinoma. *Hum Genet* 91, 455-8.

Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, Nagashima Y, Kitamura H, Latif F, Zbar Z, Lerman M.I, Yao M. (1994). Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the van Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 54, 2852.

Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, Jones P, Summerhayes I, Marshall F, Paul M, Green P, Hamilton SR, Frost P, Vogelstein B. (1991). Identification of p53 gene mutation in bladder cancer and urine samples. *Science* 252, 706-9.

Simon R, Bürger H, Brinkschmidt C, Böcher W, Hertle L, Terpe HJ. (1998). Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. *J Pathol* 185, 345-51.

Simon R, Burger H, Semjonow A, Hertle L, Terpe HJ, Bocker W. (2000). Patterns of chromosomal imbalances in muscle invasive bladder cancer. *Int J Oncol* 17(5), 1025-9.

Simoneau AR, Spruch CH 3 rd, Gonzalez-Zulueta M, Gonzalgo ML, Chan MF, Tsai YC, Dean M, Steven K, Horn T, Jones PA. (1996). Evidence for two tumor suppressor loci associated with proximal chromosome 9p to q and distal chromosome 9q I bladder cancer and the initial screening for GAS1 and PT mutations. *Cancer Res* 56(21), 5039-43.

Simoneau M, Aboukassim TO, LaRue H, Rousseau F, Fradet Y. (1999). Four tumor suppressor loci on chromosome 9q in bladder cancer: evidence for two novel candidate regions at 9q22.3 and 9q31. *Oncogene* 18, 157-163.

Smeets W, Pauwels R, Geraedts J. (1985). Chromosomal analysis of bladder cancer :technical aspects. *Cancer Genet Cytogenet* 16, 259-68.

Smeets W, Pauwels R, Laarakkers L, Debruyne F, Geraedts J. (1987). Chromosomal analysis of bladder cancer. III. Nonrandom alterations. *Cancer Genet Cytogenet* 29, 29-41.

Smeets W, Schapers R, Hopman A, Pauwels R, Ramaekers F. (1993). Concordance between karyotyping and *in situ* hybridization procedures in the detection of monosomy 9 in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 7, 97-9.

Solinas-Toldo S, Wallrapp C, Müller-Pillasch F, Bentz M, Gress T, Lichter P (1996) Mapping of chromosomal imbalances in pancreatic carcinoma by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 56:3803-3807.

Speicher MR, Gwyn Ballard S, Ward DC. (1996). Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nat Genet* 12(4), 368-75.

Speicher MR, Ward DC. (1996). The coloring of cytogenetics. *Nat Med* 2(9), 1046-8.

Spruck CH 3rd, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, Esrig D, Miyao Tsai YC, Lerner SP, Schmutte C, Yang AS, Cote R, et al. (1994). Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 54(3), 784-8.

Stadler WM, Olopade OI. (1996). The 9p21 region in bladder cancer cell lines: large homozygous deletion inactivates the CDKN2, CDKN2B and MTAP genes. *Urol Res* 24(4), 239-44.

Stacey M, Matas N, Drake M, Payton M, Fakis G, Greenland J, Sim. (1999). Arylamine N-acetyltransferase type 2 (NAT2), chromosome 8 aneuploidy, and identification of a novel NAT1 cosmid clone: an investigation in bladder cancer by interphase FISH. *Genes Chromosomes Cancer* 25(4), 376-83.

Sweeney P, El-Naggar AK, Lin SH, Pisters LL. (2002). Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 168(1), 51-5.

T

Tabet AC, Aboura A, Dauge MC, Audibert F, Coulomb A, Batallan A, Couturier-Turpin MH, Feldmann G, Tachdjian G. (2001) Cytogenetic analysis of trophoblasts by comparative genomic hybridization in embryo-fetal development anomalies. *Prenat Diagn* 21: 613-618

Takahashi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terrachi T, Kato T, O, Habuchi T. (2001). Distinct microsatellite alterations in upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. *J Urol* 165(2), 672-7.

Takle LA, Knowles MA. (1996). Deletion mapping implicates two tumor suppressor genes on chromosome 8p in the development of bladder cancer. *Oncogene* 12(5), 1083-7.

Tanaka M, Mullauer L, Ogiso Y, Fujita H, Moriya S, Furuuchi K, Harabayashi T, Shinohara N, Koyanagi T, Kuzumaki N. (1995). Gelsolin: a candidate for suppressor of human bladder cancer. *Cancer Res* 55(15), 3228-32.

Tanner MM, Tirkkonen M, Kallioniemi A, Collins C, Stokke T, Karhu R, Kowbel D, Shadravan F, Hintz M, Kuo W-L, Waldman FM, Isola JJ, Gray JW, Kallioniemi O-P (1994) Increased copy number at 20q13 in breast cancer: defining the critical region and exclusion of candidate genes. *Cancer Res* 54:4257-4260.

Tarkkanen M, Kaipainen A, Karaharju E, Böhling T, Szymanska J, Heliö H, Kivioja A, Elomaa I, Knuutila S (1993) Cytogenetic study of 249 consecutive patients examined for a bone tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 68:1-21.

Terrecciano L, Richter J, Tornillo L, Beffa L, Diener PA, Maurer R, Gasser TC, Moch H, Mihatsch MJ, Sauter G. (1999). Chromosomal imbalances in small cell carcinomas of the urinary bladder. *J Pathol* 189, 230-5.

Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. (1986). Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 181(2), 125-43.

Thrash-Bingham C.A, Greenberg R.E, Howard S, Bruzel A, Bremer M, Goll A, Salazar H, Freed J.J, Tartof K.D. (1995). Comprehensive allelotyping of human renal cell carcinomas using microsatellite DNA probes. *P.N.A.S. USA* 92, 2854.

Thrash-Bingham CA, Salazar H, Freed JJ, Greenberg RE, Tartof KD. (1995). Genomic alterations and instabilities in renal cell carcinomas and their relationship to tumor pathology. *Cancer Res* 55, 6189-95.

Thygesen P, Risch A, Stacey M, Giannoulis F, Takle L, Knowles M, Sim E. (1999). Genes for human arylamine N-acetyltransferases in relation to loss of the short arm of chromosome 8 in bladder cancer. *Pharmacogenetics* 9, 1-8.

Tsutsumi M, Tsai YC, Gonzalgo ML, Nichols PW, Jones PA. (1998). Early acquisition of homozygous deletions of p16/p19 during squamous cell carcinogenesis and genetic mosaicism in bladder cancer. *Oncogene* 17(23), 3021-7.

U

Uhrig S, Schuffenhauer S, Fauth C, Wirtz A, Daumer-Haas C, Apaci, Cohen M, Muller-Navia J, Cremer T, Murken J, Speicher MR. (1999). Multiplex-FISH for pre-and postnatal diagnostic applications. *Am J Hum Genet* Aug; 65(2): 448-62.

Ulrich S, Wagner U, Moch H, Richter J, Wegmann W. (1999). Renal oncocytomatosis. *Pathologie* 20(3), 189-94.

V

Van den Berg A, Hulsbeek M.M.F, De Jong D, Kok K, Veldhuis M.J.F, Roche J, Buys C.H.C.M. (1996). Major role for a 3p21 region and lack of involvement of the t(3;8) breakpoint region in the development of renal cell carcinoma suggested by loss of heterozygosity analysis. *Genes, Chrom & Cancer* 15, 64.

Van de Hout A.H, Van den Berg E, Van der Vlies P, Dijkhuizen T, Störkel S, Oosterhuis J.W, De Jong B, Buys C.H.C.M. (1993). Loss of heterozygosity at the short arm of chromosome 3 in renal-cell cancer correlates with the cytological tumour type. *Int J. Cancer* 53, 353.

Vanni R, Scarpa RM, Nieddu M, Usai E. (1988). Cytogenet investigation of 30 bladder carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 30, 35-42.

Vecchione A, Ishii H, Baldassarre G, Bassi P, Trapasso F, Alder H, Pagano F, Gomella LG, Croce CM, Baffa R. (2002). FEZ1/LZTS1 is down-regulated in high-grade bladder cancer, and its restoration suppresses tumorigenicity in transitional cell carcinoma cells. *Am J Pathol* 160(4), 1345-52.

Velickovic M, Delahunt B, McIver B, Grebe SK. (2002). Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod Pathol* 15(5), 479-85.

Veltman JA, Fridlyand J, Pejavar S, Olshen AB, Korkola JE, DeVries S, Carrol P, Kuo WL, Pinkel D, Albertson D, Cordon-Cardo C, Jain AN, Waldman FM. (2003). Array-based Comparative Genomic Hybridization for Genome-Wide Screening of DNA Copy Number in Bladder Tumors. *Cancer Res* 63(11), 2872-80.

Vieillefond A, Quillard J, Ladouch-Badre A, Meduri G, Nenert M, Matani A, Martin E. Tumors of the bladder. The pathologist's point of view. *Ann Pathol* 9, 249-64.

Visscher DW, Wallis T, Awussah S, Mohamed A, Crissman JD (1997) Evaluation of MYC and chromosome 8 copy number in breast carcinoma by interphase cytogenetics. *Genes Chromosom Cancer* 18:1-7.

Vogelstein B, Kinzler K (1993) The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 9:138-141.

Voorter C, Joos S, Binguier PP, Vallinga M, Poddighe P, Schalken du Manoir S, Ramaekers F, Lichter P, Hopman A. (1995). Detection of chromosomal imbalances in transitional cell carcinoma of the bladder by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 146(6), 1341-54.

Voorter CE, Ummelen MI, Ramaekers FS, Hopman AH. (1996). Loss of chromosome 11 and 11 p/q imbalances in bladder cancer detected by fluorescence in situ hybridization. *Int J Cancer* 65(3), 301-7.

Voullaire L, Slater H, Williamson R, Wilton L. (2000). Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridisation. *Hum Genet.* 106:210-217

W

Wagner U, Bubendorf L, Gasser TC, Moch H, Gorog JP, Richter J, Mihatsch MJ, Waldman FM, Sauter G. (1997). Chromosome 8p deletions are associated with invasive tumor growth in urinary bladder cancer. *Am J Pathol* 151(3), 753-9.

Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, Cohen MB, Field FG, Mayall BH. (1991). Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and labelin index in human bladder cancer. *Cancer Res* 51(14), 3807-13.

Wang MR, Perissel B, Taillandier J, Kemerny JL, Fonck Y, Lautier A, Benkhalifa M, Malet P. (1994). Nonrandom changes of chromosome 10 in bladder cancer. Detection by FISH to interphase nuclei. *Cancer Genet Cytogenet* 73, 8-10.

Warburton D. (1991). De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 49: 995-1013

Ward H, Rodeck C (1993). Comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 341: 186-187.

Wells D, Escudero T, Levy B, Hirschhorn K, Delhanty JD, Munne S. (2002) First clinical application of comparative genomic hybridization and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertil Steril.* 78:543-749

Weterman MA, Wilbrink M, Geurts van Kessel A. (1996). Fusion of the transcription factor TFE3 gene to a novel gene, PRCC, in t (X;1)(p11;q21)-positive papillary renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(26), 15294-8.

Wieczorek D, Engels H, Viersbach R, Henke B, Schawanitz G, Passarge E (1998) . Analysis of familial three way translocation involving chromosomes 3q, 6q, and 15q by high resolution banding and fluorescent in situ hybridisation (FISH) shows two different unbalanced karyotypes in sibs. *J Med Genet* 35:545-553.

Wijkström H, Granberg-Ohman I, Tribukait B. (1984). Chromosomal and DNA patterns in transitional cell bladder carcinoma. A comparative cytogenetic and flow-cytofluorometric DNA study. *Cancer* 53, 1718-23.

Wilhelm M, Veltman JA, Olshen AB, Jain AN, Moore DH, Presti JC Jr, Kovacs G, Waldman FM. (2002). Array-based comparative genomic hybridization for the differential diagnosis of renal cell cancer. *Cancer Res* 62(4), 957-60.

X

Xu HJ, Cairns P, Hu SX, Knowles Ma, Benedict WF. (1993). Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression. *Int J Cancer* 53(5), 781-4.

Y

Yamakawa K, Morita R, Takahashi E, Hori T, Ishikawa J, Nakamura Y. (1991). A detailed deletion mapping of the short arm of chromosome 3 in sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 51, 4707.

Yang CC, Chu KC, Chen HY, Chen WC. (2002). Expression of p16 and Cyclin D1 in bladder cancer and correlation in cancer progression. *Urol Int* 69(3), 190-4.

Yang ZQ, Yoshida MA, Fukuda Y, Kurihara N, Nakamura Y, Inazawa J. (2000). Molecular cytogenetic analysis of 17 renal cancer cell lines: increased copy number at 5q31-33 in cell lines from nonpapillary carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 91(2), 156-63.

Yeager TR, DeVries S, Jarrard DF, Kao C, Nakada SY, Moon TD, Bruskewitz R, Stadler WM, Meisner LF, Gilchrist KW, Newton MA, Waldman FM, Reznikoff CA. (1998). Overcoming cellular senescence in human cancer pathogenesis. *Genes Dev* 12(2), 163-74.

Yokomizo A, Mai M, Tindall DJ, Cheng L, Bostwick DG, Natio S, Smith DI, Liu W. (1999). Overexpression of the wild type p73 gene in human bladder cancer. *Oncogene* 18(8), 1629-33.

Yu LC, Moore DH, II, Magrane G, Cronin J, Pikel D, Lebo RV, Gray JW (1997). Objective aneuploidy detection for fetal and neonatal screening using comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Cytogenetic Cell Genet*: 76: 68-71

Z

Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan M. (1987). Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature* 327, 721.

Zbar B, Tory K, Merino M, Schimdt L, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Lerman M, Linehan M. (1994). Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J. Urol* 151, 561-6.

Zhang Q, Chen L, Liang L, Xi Z, Ding Y, Tong M, Zhang Z, Lee C, Guo Y. (2002). Renal cell carcinoma related novel gene, GYLZ-RCC18: cloning and functional studies. *Chin Med J (Engl)* 115(5), 746-9.

Zhao J, Richter J, Wagner U, Roth B, Schraml P, Zellweger T, Ackermann D, Schmid U, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G. (1999). Chromosomal imbalances in noninvasive papillary bladder neoplasms (pTa). *Cancer Res* 59, 4658-61.

Zhao W.P, Gnarr J.R, Liu S, Knutsen T, Linehan W.W, Whang-Peng J. (1995). Renal cell carcinoma. Cytogenetic analysis of tumors and cell lines. *Cancer Genet. Cytogenet* 82, 128.

Zhuang Z, Park WS, Pack S, Schmidt L, Vortmeyer AO, Pak E, Pham T, Weil RJ, Candidus S, Lubensky IA, Linehan WM, Zbar B, Weirich G. (1998). Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 20(1), 66-9.