

# Chapitre V

## Génétique

### PLAN

- I. Le gène VHL dans le cancer du rein familial
- II. Le cancer du rein sporadique
- III. Le génotype des tumeurs est corrélé au type histologique
- IV. Le conseil génétique
- V. En pratique

La majorité des cancers est caractérisée par des modifications du matériel génétique. Dans le tissu tumoral, il existe des anomalies de nombre (perte ou acquisition de matériel génétique) et des anomalies de structure (délétion : perte d'un fragment chromosomique ou translocation : échange de fragments entre deux chromosomes).

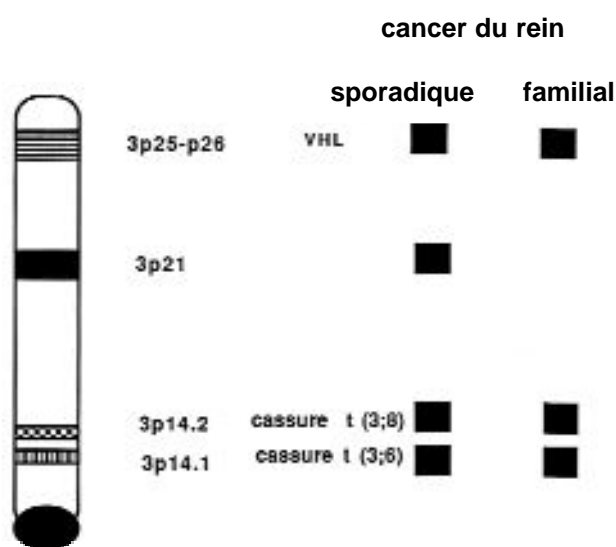


Figure 1. Le bras court du chromosome 3 : 4 régions critiques.

Le cancer du rein de l'adulte n'échappe pas à cette règle. De plus, certains cancers ont une transmission héréditaire : le cancer du rein chez les patients atteints de maladie de von Hippel-Lindau. A partir de ces familles, les généticiens ont pu réaliser des études à la recherche des gènes impliqués dans le cancer du rein. Le gène VHL a été identifié et cloné en 1993.

Ensuite, l'implication de ce gène a été étudiée chez les patients porteurs de cancer du rein sporadique. Une mutation de ce gène a été trouvée dans 30 à 40% des cas.

Mais la génétique s'est aussi intéressée aux aspects des différents types histologiques de cancer du rein, permettant d'établir un génotype plus ou moins spécifique.

En 1979, COHEN observe une famille où sur 3 générations 10 membres ont des cancers du rein bilatéraux, multifocaux et survenant à un âge précoce (40 à 50 ans) [7]. Il observe des mutations génotypiques sur le chromosome 3 avec translocation 3;8 (cassure et déplacement d'un fragment du chromosome 3 sur le chromosome 8) chez 8 membres de cette famille. La cassure est localisée dans la région 3p 13-14.2. Aucun membre de cette famille à caryotype normal n'a développé de cancer du rein. Cette observation initiale a suggéré l'existence d'un gène suppresseur de tumeur sur le bras court du chromosome 3 (Figure 1).

D'autres auteurs ont rapporté des observations concordantes avec des translocations réciproques impliquant le chromosome 3 et d'autres chromosomes (chromosomes 6 et 11) [13, 21].

Ces constatations ont permis d'évoquer l'existence d'un gène suppresseur de tumeur au niveau du chromosome 3 [48].

La théorie émise par KNUDSON en 1971 permet de comprendre le mécanisme d'action des gènes suppresseurs de tumeur [20] (Tableau 1).

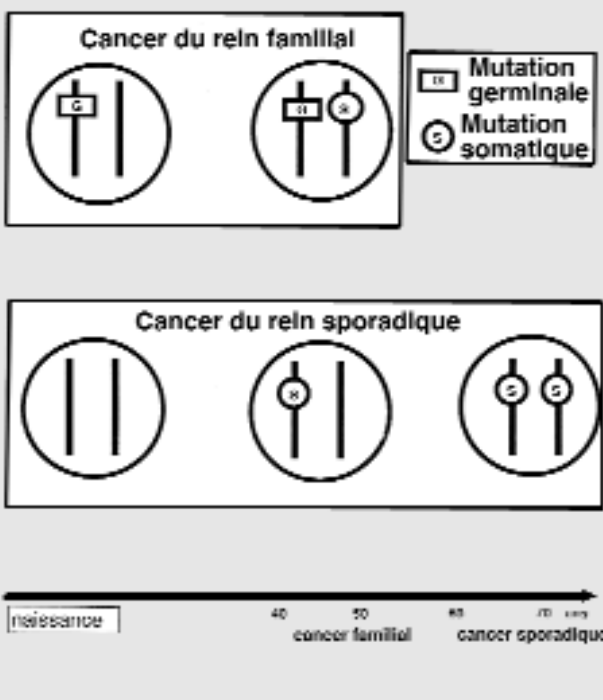
Pour les tumeurs familiales héréditaires, la mutation d'un allèle est héritée d'un des deux parents. Un seul

Tableau 1. Théorie de Knudson :

1. **Le cancer du rein familial** : à la naissance toutes les cellules sont porteuses d'une mutation germinale située au niveau du bras court du chromosome 3. Si une deuxième mutation apparaît au niveau du bras court du chromosome 3 dans une cellule rénale, il existe une perte du gène ou de sa fonction, à l'origine du cancer du rein.

2. **Le cancer du rein sporadique** : à la naissance toutes les cellules possèdent un chromosome 3 normal. Une mutation somatique peut survenir dans l'une d'entre elles. Si une deuxième mutation somatique survient au sein de la même cellule rénale, elle entraînera la perte de fonction du gène à l'origine du cancer sporadique.

La nécessité d'une deuxième mutation somatique explique la survenue plus tardive du cancer sporadique.



événement génétique acquis dit somatique est alors nécessaire pour perdre la fonction du 2ème allèle. Ce fait explique l'âge précoce de survenue des cancers héréditaires.

Dans les tumeurs sporadiques, l'existence de 2 mutations somatiques séparément dans le temps dans la même cellule expliquerait l'âge de survenue plus tardif.

L'hypothèse de Knudson est confirmée par les résultats des travaux effectués à partir de l'observation de la mutation du bras court du chromosome 3 dans les cancers du rein évoluant dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau [41, 48].

## I. Le gène de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) dans le cancer du rein familial

### A. Son identification

Le gène de la maladie de VHL a été isolé puis cloné par les techniques utilisées actuellement de liaison génétique et de clonage positionnel [19, 30, 34]. Ces techniques habituelles en génétique permettent d'isoler puis de cloner un gène par des procédés de cartographie génétique [1, 14, 26, 40, 43, 48].

SEIZINGER a étudié 203 membres de 9 familles de von Hippel-Lindau. Il a démontré par analyse de liaison multi-points l'existence d'un gène impliqué dans le VHL et lié à RAF 1 (oncogène situé sur le bras court du chromosome 3 en 3 p 25) [37].

L'existence de recombinaison entre le gène VHL et RAF 1 indique que les deux gènes sont distincts [31].

HORSOE a étudié 25 familles par cette même technique. Il a montré que le site du gène VHL est situé entre

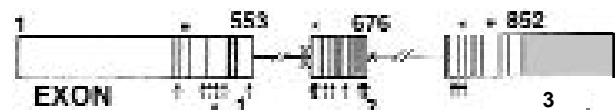


Figure 2. Structure du gène V.H.L.

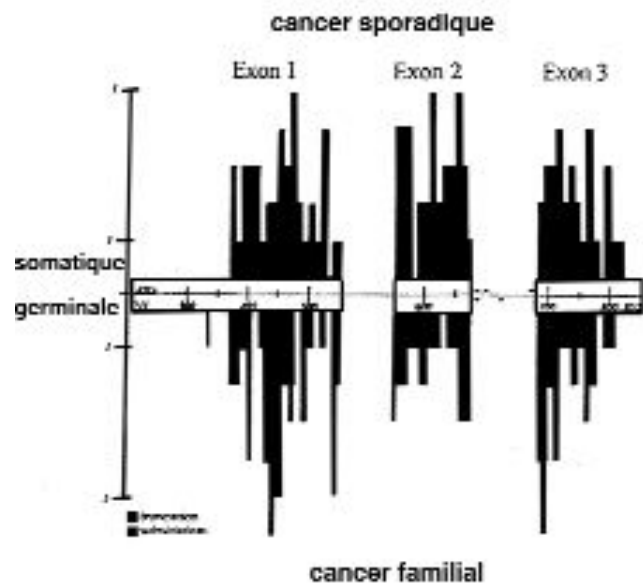


Figure 3. Fréquence de mutations du gène VHL selon ses 3 exons en fonction de la nature sporadique ou familiale du cancer du rein. Decker.

- Etude de 300 cancers du rein sporadique : 40% des mutations siègent sur l'exon 2.
- 360 VHL dont les mutations germinales du gène VHL siègent surtout sur les exons 1 et 3.

**Tableau 2. Le gène V.H.L. : les aspects fondamentaux.**

- La mutation du gène existe dans 1 pour 40 000 naissances.
- La transmission est autosomique dominante.
- La pénétrance est forte : 90% des sujets porteurs de la mutation développeront la maladie VHL à 65 ans.
- Le gène suppresseur est situé sur le bras court du chromosome 3 (3p 25-26).
- La mutation du gène est spécifique du carcinome à cellules claires.
- La perte de matériel du chromosome 3 n'est pas rapporté dans les tumeurs tubulo-papillaires.
- Cette mutation spécifique au carcinome à cellules claires ouvre les portes d'une anatomo-pathologie «assistée» par la biologie moléculaire dans les cas de diagnostic difficile de tumeurs primitives ou les métastases prévalentes.
- Le gène VHL intervient dans le contrôle de la mécanique transcriptionnelle par l'intermédiaire de sa protéine.
- La mutation du gène VHL serait un évènement précoce dans le développement du cancer du rein.

RAF 1 et le marqueur polymorphe D3 S 18 localisé en 3 p 26 [12, 17].

Afin de préciser le siège du gène VHL, LERMAN utilise 2 000 sondes espacées de 100 à 150 kilobases sur le chromosome 3. Le gène VHL est lié au locus D 3 S 601, situé entre RAF 1 et D 3 S 18 [24, 25].

La localisation précise du gène VHL a été réalisée par clonage utilisant des banques de chromosomes artificiels de levure (YACs) (Yeast artificial chromosomes) et de cosmides [22, 23].

### B. Le gène VHL

Le gène VHL a été cloné en 1993 par ZBAR et MAHER [24, 26]. Il comprend 2 introns et 3 exons (séquences codantes) avec un cadre de lecture ouvert de 852 nucléotides, codant pour une protéine de 284 acides aminés (Figure 2).

Dans un contexte de cancer du rein familial de VHL, DECKER, dans une méta-analyse de la littérature (360 patients), a montré que les mutations siègent préférentiellement au niveau des exons 1 et 3 (Figure 3) [8, 14] (Tableau 2).

La fréquence des mutations du gène VHL s'élevait à 70 à 80% des cas étudiés, illustrant les limites technologiques de la génétique actuelle. Ceci explique que l'absence de mutation retrouvée sur le gène VHL ne peut écarter le diagnostic de maladie de von Hippel-Lindau [43].

### C. La fonction du gène VHL

La protéine VHL participe aux mécanismes de la transcription, pendant la phase d'élongation. La protéine VHL

forme un complexe avec 2 des 3 sous unités de l'élongine (A,B,C). Le complexe VHL normal -B-C agit en compétition avec le complexe A-B-C pour freiner l'élongation de la transcription. Une mutation de VHL va donc perturber ces mécanismes de contrôle de la régulation en augmentant la fabrication d'un ARN messager et par voie de conséquence de protéines [8, 27, 43]

D'autre part, les mutations du gène VHL favoriseraient l'angiogénèse par l'intermédiaire de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

### D. L'expression clinique de la maladie VHL est corrélée au génotype VHL

L'expression clinique dépend du type d'altération du gène VHL [4, 6, 8, 10, 16, 28, 33, 35] :

- L'apparition d'une tumeur surrénalienne dépendrait du type de mutation du gène VHL :

- Les mutations faux-sens (remplacement d'un nucléotide) surviendraient dans 96% des VHL avec phéochromocytome.

- Les mutations non-sens (création d'un codon stop à l'origine d'une protéine tronquée) accompagnent les VHL qui n'ont pas de tumeur surrénalienne dans 56% des cas.

- L'apparition du cancer du rein dans la maladie de VHL est indépendante des types de mutation du gène VHL [5].

CHEN a proposé une nouvelle classification de la maladie de von Hippel-Lindau avec 2 types, 1 et 2, caractérisés par l'absence ou la présence de phéochromocytome. D'autres auteurs ont proposé de différencier 2 sous-groupes dans le type 2 : le type 2a correspond à un syndrome de von Hippel-Lindau avec phéochromocytome isolé, le type 2b accompagne les phéochromocytomes avec cancer du rein [5].

Les efforts d'élaboration de telles classifications reposent sur l'intérêt diagnostique chez les patients asymptomatiques afin d'évaluer le risque de survenue de tumeurs des surrénales ou du rein et l'intérêt d'une surveillance adaptée des organes susceptibles d'être atteints par la maladie [11, 32, 36, 38].

## II. Le cancer du rein sporadique

Les études concernant les formes sporadiques du cancer du rein ont fait suite aux descriptions des familles de cancer du rein survenant dans un contexte de maladie de von Hippel-Lindau.

**A. Dans le cancer du rein sporadique**, les mutations du gène VHL ont été aussi retrouvées préférentiellement sur l'exon 2 (Figure 3) [8, 41]. Dans le cancer du

**Tableau 3. Incidence des pertes de matériel chromosomique dans les cancers du rein [39].**

Chromosomes	Carcinome à cellules claires	Tumeur tubulo-papillaire	Carcinome à cellules chromophobes	Oncocytome	Carcinome des tubes collecteurs
<b>1p</b>			<b>100%</b>	<b>57%</b>	
1q			100%		57%
2			95%		
<b>3p</b>	<b>96%</b>		<b>56%</b>		
5q			40%		
6p					45%
8p	22%			44%	41%
9p	33%				33%
14q	41%	36%		46%	
17p			55%		
17q					
19q				43%	
21q				44%	40%
Y	26%	93%			

rein sporadique, il a été détecté 30 à 60 % de mutation du gène VHL. Parmi ces mutations décelées, un pourcentage important correspond à une inactivation du gène par méthylation [15].

Le rôle du gène VHL serait donc déterminant dans l'histoire naturelle d'un cancer du rein sporadique. Mais l'incidence des mutations serait indépendante du stade des tumeurs [8].

Les autres tumeurs du rein sporadiques (oncocytomes, carcinomes à cellules chromophobes, tumeurs tubulo-papillaires) ne s'accompagneraient pas de mutation du gène VHL et possèderaient des spécificités génétiques différentes [41].

**B. La mutation du gène VHL** n'expliquerait pas à elle seule l'ensemble des cancers du rein sporadiques.

Mais de nombreuses études ont montré des altérations constantes du bras court du chromosome 3. Il existerait donc d'autres gènes suppresseurs de tumeur [48] :

- Une mutation dans la région 3 p 21 est fréquente. Celle-ci serait spécifique du cancer du rein à cellules claires [41, 42, 47].
- Il existerait d'autre part des pertes de matériel dans la région 3 p 14 (formes familiales non liées au VHL).

Dans les années à venir, le ou les gènes suppresseurs de tumeur localisés au niveau de ces 2 régions 3 p 21 et 3 p 14 seront définis [9, 13, 44, 45].

### III. Le génotype des tumeurs est corrélé au type histologique

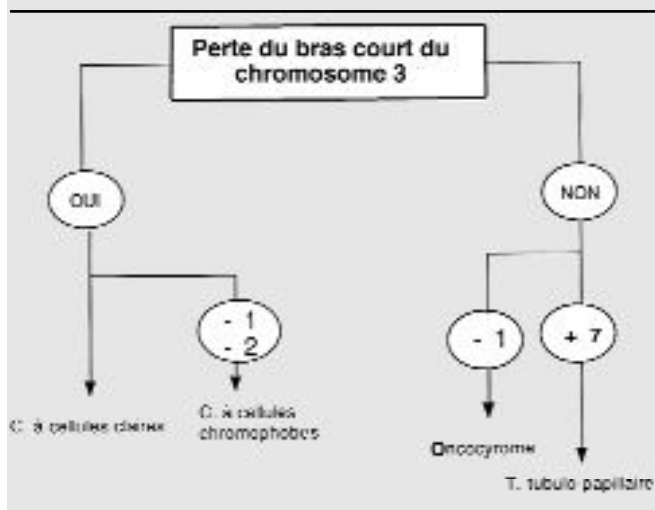
En dehors des carcinomes à cellules claires, il n'a jamais été rapporté de mutation du gène VHL [21, 41, 42, 47].

Les autres types histologiques auraient un génotype différent à l'origine de nouvelles classifications cytogénétiques des cancers du rein [2, 39, 41, 42, 43]. Les différents cancers du rein sont caractérisés par leur origine topographique au niveau des cellules épithéliales et par leur génotype (Tableau 3). Il existerait donc une corrélation entre la cytogénétique et les différentes formes anatomo-pathologiques du cancer du rein. Par exemple, la perte du bras court du chromosome 3 existe dans la majorité des carcinomes à cellules claires et dans 56% des carcinomes à cellules chromophobes.

Nous proposons un algorithme pour le diagnostic des tumeurs du rein selon le génotype, inspiré des travaux de BUGERT [3] (Tableau 4).

**La tumeur tubulo-papillaire du rein** aurait une évolution en 2 phases: l'initiation tumorale serait la perte du chromosome Y et le gain d'un chromosome 7 et/ou 17 ; la progression tumorale serait acquise par le gain d'un chromosome 12, 16 ou 20 et la perte du chromosome 14. Une mutation germinale du gène Met (7-

**Tableau 4. Diagnostic des tumeurs du rein selon leur génotype.**



p31) a été mise en évidence dans les formes familiales des tumeurs tubulo-papillaires du rein [42, 44] (Tableau 5).

**Les carcinomes à cellules chromophobes** sont actuellement caractérisés par la perte du chromosome 1 et du chromosome 2 (Tableau 3) [39, 46].

**Les carcinomes des tubes collecteurs de Bellini** sont actuellement caractérisés par la perte du bras long du chromosome 1 et du bras court du chromosome 8.

**Les cancers du rein multi-focaux** auraient une uniformité cytogénétique avec un génotype comparable pour les tumeurs primaires et les nodules satellites. JUNKER a étudié en cytogénétique et hybridation in situ en fluorescence 14 tumeurs multi-focales et a retrouvé dans 9 cas les mêmes anomalies génétiques dans la tumeur primitive et les nodules satellites [18].

## IV. Le conseil génétique

Du fait des progrès de la génétique, le conseil génétique peut être sollicité chez les patients à risque [23, 26, 32, 44] :

- antécédents familiaux de VHL,
- antécédents familiaux de cancer du rein avant l'âge de 50 ans.
- sujet atteint par la maladie de von Hippel-Lindau pour recherche de mutation du gène VHL (Tableaux 6, 7, 8).

**Tableau 5. La tumeur tubulo-papillaire du rein [42].**

Est un cancer génétiquement distinct du carcinome à cellules claires :

- Absence de délétion ou mutation ch 3.
- VHL hors de cause.
- L'évolution tumorale se fait en 2 phases :
  - -Y, +7, +17.
  - +12, +16, +20, -14.
- Mutation germinale du gène Met (7p31).

**Tableau 6. Le gène V.H.L. : en pratique.**

- Une mutation du gène VHL est spécifique pour un phénotype clinique, offrant les perspectives de dépistage adapté.
- Une mutation du gène VHL est constante au sein d'une même famille.
- 80% de mutation du gène VHL sont observées dans les familles VHL.
- L'absence de mutation VHL retrouvée n'élimine pas le diagnostic de VHL.
- L'étude du gène VHL offre une possibilité de consultation génétique au sein de famille VHL pour des patients asymptomatiques.
- La connaissance du gène VHL offre une perspective d'approche thérapeutique selon le concept de thérapie génique.

**Tableau 7. Quand rechercher une mutation du gène V.H.L.?**

- Sujet informé et demandeur.
- Patient VHL symptomatique :
  - le patient afin de proposer le typage de la mutation et une surveillance adaptée,
  - les descendants et collatéraux asymptomatiques pour dépistage.

**Tableau 8. Intérêts du Conseil Génétique dans le cancer du rein.**

- Dépistage chez les sujets à risque :
  - descendants ou collatéraux asymptomatiques de VHL
  - descendants ou collatéraux asymptomatiques de patients qui ont un cancer du rein découvert avant 50 ans.
- Rassurer les sujets à risque mais indemnes de toute mutation du gène VHL.
- Proposer un protocole de surveillance adaptée selon la mutation du gène.

## V. En pratique

La connaissance moléculaire du cancer du rein a permis d'obtenir :

- une meilleure connaissance des mécanismes de la tumorigénèse
- une caractérisation génotypique des tumeurs
- un dépistage et un suivi des sujets à risque et/ou un conseil génétique
- un espoir thérapeutique avec la thérapie génique

## L'essentiel

- BUGERT P., KOVACS G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 2081-2088.
- DECKER H.J.H., WEIDT E.J., BRIEGER J. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1997, 93, 74-83.
- LATIF F., TORY K., GNARRA J.R., et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 1993, 260, 1317-1320.
- STEINER G., SIDRANSKY D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 1791-1795.
- Van den BERG A., BUYS C.H.C.M. Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell cancer development. *Genes, Chromosomes et cancer*, 1997, 19, 59-76.
- Van den BERG E., DIJKHUIZEN T., OOSTERHUIS J.W., et al. Cytogenetic classification of renal cell cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1997, 95, 103-107.
- WAGNER J.R., LINEHAN W.M. Molecular genetics of Renal cell carcinoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 244-249.

## REFERENCES

1. ANGLARD P., TRAHAN E., LIU S., et al. Molecular and cellular characterization of human renal cell carcinoma cell lines. *Cancer Res.*, 1992, 52, 348-356.
2. BROWN J.A., TAKAHASHI S., ALCARAZ A., BORELL T.J., ANDERL K.L., QIAN J., PERSONS D.L., BOSTWICK D.G., LIEBER M.M., JENKINS R.B. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. *J. Urol.*, 1996, 156, 31-35.
3. BUGERT P., KOVACS G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 2081-2088.
4. CHASSAGNE S., MARTIN X., CLOIX P., DAWAHRA M., BRET P., GIRAUD S., FENDLER J.P., DUBERNARD J.M. Atteintes

rénales et surrenaliennes dans la maladie de von Hippel-Lindau : aspects cliniques et stratégies thérapeutiques. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 878-883.

5. CHEN F., KISHIDA T., YAO M., et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene : correlations with phenotype. *Hum. Mutat.* 1995, 5, 66-75.
6. CHOYKE P.L., GLENN G.M., WALTHER M.M., PATRONAS N.J., LINEHAN W.M., ZBAR B. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology*, 1995, 194, 629-642.
7. COHEN A.J., Li FP, BERG S. Hereditary renal cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N. Eng. J. Med.*, 1979, 301, 592-595.
8. DECKER H.J.H., WEIDT E.J., BRIEGER J. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1997, 93, 74-83.
9. DIETRICH P.Y., DROZ J. P. Cancer à cellules rénales : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. *Rev. Prat. (Paris)*, 1992, 42, 10, 1236-1240.
10. FOURNIER G., VALERI A., CUSSENOT O. Formes familiales des cancers de l'appareil urogénital : aspects cliniques et génétiques. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 343-355.
11. FRANKLIN J.R., FIGLIN R., BELLDEGRUN A. Renal cell carcinoma: Basic biology and clinical behavior. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 4, 208-215.
12. GLENN G.M., LINEHAN W.M., HOSOE S., et al. Screening for von Hippel-Lindau disease by DNA-poly morphism analysis. *J.A.M.A.*, 1992, 267, 1226-1231.
13. GNARRA J.R., GLENN G.M., LATIF F., ANGLARD P., LERMAN M.P., ZBAR B., LINEHAN W.M. Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.*, 1993, 20, 207-216.
14. GNARRA J.R., TORY K., WENG Y., et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Genet.* 1994, 7, 85-90.
15. HERMAN J.G., LATIF F., WENG Y. et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 9700-9704.
16. HORTON W.A., WONG V., ELDRIDGE R. von Hippel-Lindau disease: clinical and pathological manifestations in nine families with 5 affected members. *Arch. Intern. Med.*, 1976, 136, 769-776.
17. HOSOE S., BRAUCH H., LATIF F., et al. Localization of the von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. *Genomics*, 1990, 8, 634-640.
18. JUNKER K., SCHLICHTER A., JUNKER U., KNOFEL B., KOSMEHL H., SCHUBERT J., CLAUSSEN U. Cytogenetic, histopathologic, and immunologic studies of multifocal renal cell carcinoma. *Cancer*, 1997, 79, 975-981.
19. KAPLAN J.C., DELPECH M. : Biologie moléculaire et médecine. Paris: Flammarion, 2ème édition, p. 1, 1993.
20. KNUDSON A.G. Jr, STRONG L.C. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1972, 48, 313-324.
21. KOVACS G. The value of molecular genetic analysis in the diagnosis and prognosis of renal cell tumours. *World J. Urol.*, 1994, 12, 64-68.
22. KUZMIN I., STACKHOUSE T., LATIF F. One-megabase yeast artificial chromosome and 400-kilobase cosmid-phage contigs containing the von Hippel-Lindau tumor suppressor and Ca<sup>2</sup>-transporting adenosine triphosphatase isoform 2 genes. *Cancer Res.*, 1994, 54, 2486-2491.

23. LAMIELL J.M., SALAZAR F.G., HSIA Y.E. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine*, 1989, 68, 1-29.
24. LATIF F., TORY K., GNARRA J.R., et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 1993, 260, 1317-1320.
25. LERMAN M.I., LATIF F., GLENN G.M. Isolation and regional localization of a large collection (2 000) of single-copy DNA fragments on human chromosome 3 for mapping and cloning tumor suppressor genes. *Hum. Genet.*, 1991, 86, 567-577.
26. LINEHAN W.M., SHIPLEY W., PARKINSON D. : Cancer of the kidney and ureter. In : *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Edited by V.T. deVita ,S. Hellman, E. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott, 1989, 979-1007.
27. MAHER E.R. Inherited renal cell carcinoma. *Br. J. Urol.*, 1996, 78, 542-545.
28. MAHER E.R., YATES J.R.W., HARRIES R., et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Quart. J. Med.*, 1990, 77, 1151-1163.
29. MALEK R.S., OMESS P.J., BENSON R.C., ZINCKE H. Renal carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. *Am. J. Med.*, 1987, 82, 232-236.
30. MELONI A.M., BRIDGE J., SANDBERG A.A. Reviews on chromosome studies in urological tumors. I. Renal tumors. *J. Urol.*, 1992, 148, 253-265.
31. NEUMANN H.P.H., WIESTLER O.D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet*, 1991, 337, 1052-1054.
32. OLSCHWANH S., BOISSON C., RICHARD S., RESCHE F., THOMAS G. DNA-based presymptomatic diagnosis for the von Hippel-Lindau disease by linkage analysis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1995, 3, 108-115.
33. POSTON C.D., JAFFE G.S., LUBENSKY I.A., SOLOMON D., ZBAR B., LINEHAN W.M., WALTHER McM.M.. Characterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular genetic implications. *J. Urol.*, 1995, 153, 22-26.
34. PRESTI J.C., MOCH H., REUTER V. E., CORDON-CARDO C., WALDMAN F. M. Renal cell carcinoma genetic analysis by comparative genomic hybridization and restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Urol.*, 1996, 156, 281-285.
35. RICHARD S., CHAUVEAU D., CHRETIEN Y., et al. Renal lesions and pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *Adv. Nephrol.*, 1994, 23, 1-27.
36. RICHARD S., OLSCHWANG S., CHAUVEAU D., RESCHE F. La maladie de von Hippel Lindau. *Médecine / Sciences*, 1995, 11, 43-51.
37. SEIZINGER B.R., ROULEAU G.A., OZELIUS L.J. von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*, 1988, 332, 268-269.
38. SOLOMON D., SCHWARTZ A. Renal pathology in von Hippel-Lindau disease. *Hum. Pathol.*, 1988, 19, 1072-1080.
39. STEINER G., SIDRANSKY D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 1791-1795.
40. SUFRIN G. Biological and therapeutic challenges of renal carcinoma. *J. Urol.*, 1995, 153, 917-918.
41. Van den BERG A., BUYS C.H.C.M. Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell cancer development. *Genes, Chromosomes et cancer*, 1997, 19, 59-76.
42. Van den BERG E., DIJKHUIZEN T., OOSTERHUIS J.W., et al. Cytogenetic classification of renal cell cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1997, 95, 103-107.
43. VAGNER-CAPODANO A.M.: Aspects génétiques des tumeurs rénales de l'adulte. In: *Synthèses et recommandations en Onco-urologie*. Edité par C.C. Abbou et B. Lobel. Paris: Progrès en Urologie, 1993, 2, VI, 202-207.
44. WAGNER J.R., LINEHAN W.M. Molecular genetics of Renal cell carcinoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 244-249.
- 45 - WALTHER M.M., JENNINGS S.B., GNARRA J.R., ZBAR B., LINEHAN W.M.: Molecular genetics of renal cell carcinoma. In: *Comprehensive textbook of Genito-urinary Oncology*. Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, D.S. Coffey. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, III, 10, 160-170.
46. WILHELM M., KRAUSE U., KOVACS G. Diagnosis and prognosis of renal-cell tumors : a molecular approach. *World J. Urol.*, 1995, 13, 143-148.
47. WILLERS C.P., SIEBERT R., BARDENHEUER W. et col. Genetic instability of 3p12-p21-specific microsatellite sequences in renal cell carcinoma. *Br. J. Urol.*, 1996, 77, 524-529.
48. ZBAR B., BRAUCH H., TALMADGE C., et al. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature*, 1987, 327, 721-724.