جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ژنتیک سرطان سلولهای جنسی در بیضه

کریم نیرنیا[۱]، **ساناز مهمازی**[۲].

۱- دانشیار ژنتیک مولکولی انسانی، مدیر گروه پژوهشی ژنتیک، بیوتکنولوژی و جنین شناسی پژوهشکده ابن سینا.

۲- M.Sc. ژنتیک، عضو گروه پژوهشی ژنتیک، بیوتکنولوژی و جنین شناسی پژوهشکده ابن سینا.

چکیده

سرطان سلولهای جنسی یا ژرمینال بیضه حدود ۹۵٪ کل سرطان بیضه را به خود اختصاص میدهد. این سرطان رایج‌ترین سرطان سفت در مردان بین ۲۰ تا ٤٠ سال میباشد. لذا این سرطان در دوران فعال در زندگی مردان امکان بروز دارد و لذا تحقیق ژنتیکی بر روی این سرطان و ارائه روشهای تشخیص برای آن میتواند در معالجه بموقع آن بسیار مفید واقع گردد. علاوه بر این خصوصیت این نوع سرطان دارای خصوصیات دیگری است که تحقیقات ژنتیکی بر روی آن را جالب و حائز اهمیت میسازد. یکی از خصوصیات این نوع سرطان شباهت زیاد آن با سلولهای جنینی میباشد به طوریکه در مواردی تمایز آن به سلولهای جنینی دیده شده است با وجودی که این سلولها سالیان متمادی دوران جنین را پشت سر گذاشته‌اند، لذا تحقیق بر روی ژنتیک این سرطان میتواند در فهم رشد و تکامل سلولهای جنینی موثر واقع شود. خصوصیات مهم دیگر این نوع سرطان، حساسیت بالای آن در مقابل شیمی و پرتو درمانی میباشند بطوریکه بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به این سرطان حتی در مراحل پیشرفته آن قابل مداوا میباشد. لذا بررسی فاکتورهای ژنتیکی که این حساسیت را ایجاد می‌نمایند و کاربرد آن در انواع دیگر سرطان که در مقابل شیمی و پرتو درمانی مقاوم میباشد میتواند در ارائه روشهای ترکیبی ژن درمانی و شیمی و پرتو درمانی در معالجه این نوع سرطانها کمک قابل توجه‌ای بنماید. خصوصیت دیگر سرطان سلولهای جنسی بیضه تغییرات ژنتیکی و کروموزومی یکنواخت و همگونی میباشد که تقریباً در تمامی انواع آن یکسان میباشد. بدین سبب بررسی و تحقیقات ژنتیکی بر روی آن میتواند در فهم فرایندهای اساسی بوجود آمدن و رشد سرطان و تومور کمک زیادی بنماید. در مقاله مروری حاضر سعی بر آن است با بکارگیری منابع معتبر، خلاصه‌ای از تغییرات ژنتیکی و اختلالات کروموزومی که در سرطان سلولهای جنسی رخ میدهد، ارائه داده شود.

واژه‌های کلیدی: ژنتیک سرطان، سرطان بیضه، سلولهای جنسی.

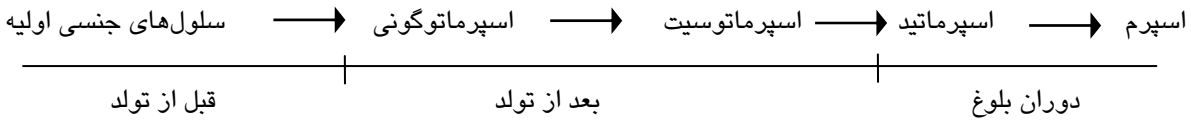
آدرس مکاتبه: تهران، اوین، دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده ابن‌سینا، صندوق‌پستی۱۷۷-۱۹۸۳۵.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

بیضه بافتی است که از سلولهای متفاوتی تشکیل یافته است. وظیفه اصلی بیضه ساخت سلولهای جنسی است که قادرند اطلاعات ژنتیکی را از نسلی به نسل دیگر منتقل سازند. سلولهای جنسی در داخل بیضه در مراحل جنینی بصورت سلولهای اولیه بوجود آمده و در قبل و بعد از تولد ابتدا به اسپرماتوگونی و سپس به اسپرماتوسیت، اسپرماتید و نهایتاً سلولهای بالغ جنسی یعنی اسپرم تمایز میابند(شکل۱)

سرطان از سلولهای جنسی بوجود می‌آید، دارای رشدی سریع بوده و به غدد لنفاوی و ششها متاستاز مینماید. خصوصیت دیگر این نوع تومور آن است که درمقابل شیمی درمانی بسیار حساس میباشد بطوریکه بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به این تومور معالجه میشوند(۲).
اما نکته جالب توجه این است که چه عواملی این نوع تومور را در مقابل شیمی درمانی حساس میسازد و آیا میتوان این نوع عوامل را در بقیه انواع سرطانها که به شیمی درمانی حساس نمی باشند تحریک و تقویت نمود.



شکل۱- مراحل تمایز سلول‌های جنسی در بیضه

اما علاوه بر سلولهای جنسی سلولهای دیگری در بیضه این وظیفه را پشتیبانی مینماید. سلولهای سرتولی علاوه بر تغذیه سلولهای جنسی، تکیه گاهی برای رشد سلولهای جنسی میباشند. سلولهای لایدیک کار ترشح هورمون‌های مختلف را بر عهده دارند و بدین وسیله فرایند ساخت و تمایز سلولهای جنسی را کنترل و تنظیم مینمایند. علاوه بر این سلولها، سلولهای خونی و عصبی و... وجود دارند که متابولیسم پایه سلولی را عهده دار میباشند. با وجود اینکه تمامی سلولهای بیضه توانایی آن را دارند تا از حالت عادی خود خارج شده و به سمت سرطانی شدن تغییر یابند، اما در عمل این سلولهای جنسی بیضه میباشند که بیشتر تغییر یافته و سرطان سلولهای جنسی بیضه (Testicular Germ Cell Tumor: TGCT) را تشکیل میدهند. به همین لحاظ TGCT ۹۵٪ سرطانهای بیضه را تشکیل میدهد(۱). این نوع سرطان در مقابل انواع سرطانها نادر بوده اما چند خصوصیت این نوع سرطان را دارای اهمیت ساخته است. برخلاف بقیه انواع سرطانها که معمولاً در سنین بالا بوجود می‌آیند، این نوع سرطان در مردان جوان بین ۲۰ تا ۴۰ سال بیشترین نوع تومور را تشکیل میدهد و این نشانگر آن است که این نوع سرطان در سنین جوانی بوجود می‌آید. از آنجا که این

هیستولوژی

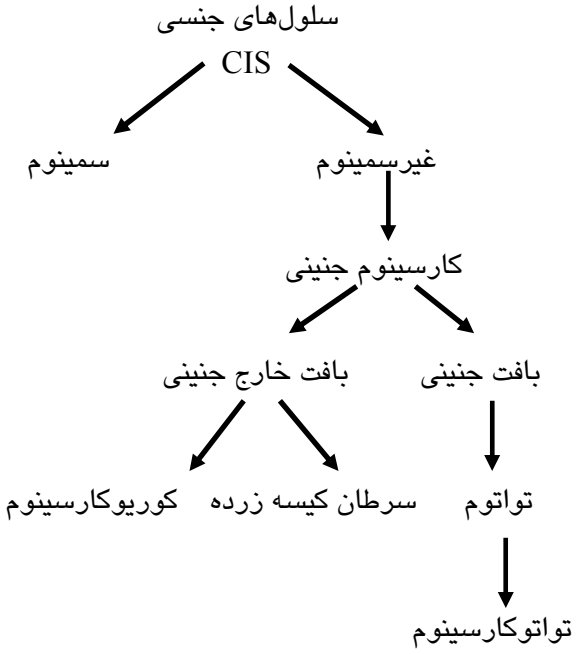
مبدا سلولی، سرطان سلولهای جنسی بیضه مشخص نمیباشد. از آنجا که این نوع سرطان در سن بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی بوجود می‌آید و در این سنین در بیضه تمامی انواع سلولهای جنسی وجود دارند. این احتمال وجود دارد که تغییرات قبل از سرطانی شدن در دوران قبل از بلوغ و حتی در دوران جنینی رخ داده باشد و در دوران بلوغ بوسیله تحریک و یا تکمیل عوامل دیگر (مانند عوامل هورمونی) این سلولها سرطانی گردند. حالت قبل از سرطانی شدن سلولهای جنسی را CIS (Carcinoma In Situ) مینامند. سلولهای جنسی تغییر شکل یافته‌ای تحت عنوان CIS مطرح هستند که در داخل بافت از لحاظ ایمونوهیستوشیمیایی نیز تغییر یافته اند(۱). این سلولها از لحاظ هیستولوژیک با سلولهای جنسی کاملاً متفاوت میباشند. اینکه CIS چه زمانی از رشد در بیضه پدید می‌آید هنوز کاملاً مشخص نگردیده است. در مراحل بعدی بعد از CIS انواع و اقسام سلولها مشاهده میشوند که دارای هیستولوژی بسیار متفاوتی هستند و هر کدام شبیه فرم تمایزی خاصی از سلولهای جنینی میباشند(شکل۲).

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول۲- لیست مهمترین تغییرات ژنتیکی در سرطان سلولهای جنسی بیضه

Oncongenes	Tumour suppressor gens
Cyclin D2(CCDN2)	DCC
Bcl-2	NME
N-RAS	Pten
KIT	NBI
n-myc	CMM
c-mos	APC
c-erb BI	

به طور کلی سلولهای CIS میتوانند به سمینوم و غیرسمینوم تغییر یابند، در حالیکه تغییرات به سمت غیرسمینومی با بالا رفتن سن افزایش می یابد. البته ممکن است که در سرطان سلولهای جنسی بیضه هر دو نوع سلولهای سرطانی یعنی سمینوم و غیر سمینوم یافت گردند. سمینومها دارای تمایز بسوی سلولهای جنینی نداشته و معمولاً دارای سلولهائی هم شکل هستند که بزرگتر از بقیه سلولها میباشند. در حالی که غیرسمینومها، تمایز بسوی سلولهای جنینی نشان میدهند. این نوع سلولها میتوانند به کارسینوم جنینی تغییر یابند(شکل ۲). این سلولها میتوانند به سمت بافت جنینی و یا بافت غیرجنینی تغییر یابند. که در حالت اول به سمت سلولهای سرطانی تراتوکارسینومها تغییر می یابند (شکل۲) . در حال دوم که تمایز به سمت سلولهای



سرطانی پرده خارجی جنینی (choriocarcinoma) و یا سلولهای سرطانی کیسه زرده (Yolk-Sac tumor) تغییر یابند(۳).

اغلب سرطانهای غیر سمینوم مخلوطی از سلولهای نامبرده بالا میباشند. علاوه بر سرطان سلولهای جنسی داخل بیضه، در خارج بیضه نیز این نوع سرطان یافت میگردد. گرچه مبدا سلولی هیچکدام از انواع سرطان سلولهای جنسی مشخص نمیباشد اما فرض بر این است که اکثر این نوع سرطانها از سلولهای اولیه جنسی در دوران جنینی و از اسپرماتوگونی ناشی میگردند(٤).

سرطانهای خارج از بیضه نیز میتوانند از سلولهای جنسی ناشی شده باشند که در دوران جنینی از جابجا شدن بسوی بیضه باز مانده اند(٤).

سیتوژنتیک

بر خلاف بقیه انواع تورمورهای سفت, تومورهای سلولهای جنسی هیپردیپلوئید میباشند. این بدین معنی است که این نوع تومور دارای کروموزوم های بیشتر از حالت معمولی سلولهای انسانی یعنی ٤٦ کروموزوم میباشند. در اغلب موارد این نوع تومورها تری پلوئید و یا تتراپلوئید (دارای ٦٩ یا ٩٢ کروموزوم) میباشند(٥) در مورد اینکه این تغییرات کروموزومی در چه مرحله ای بوجود می‌آید دو مدل متفاوت وجود دارد. مطابق مدل اول سلول جنسی معمولی که دارای ٤٦ کروموزوم است به حالت سرطانی تغییر یافته و پس از دوتائی شدن کروموزومها در داخل سلول، این سلولهابه مرحله بعدی فرآیند انتقال سلولهای توموری وارد میشوند(٦) (شکل۳).

دوم سلول جنسی در فرآیند اسپرماتوژنز تمایز یافته و تعداد کروموزومها در این فرایند تکثیر یافته و سپس سلول به سمت سرطانی شدن میرود و تمایز وارد نمیگردد(شکل۳) و بدین خاطر سلول سرطانی دارای هر دو کروموزوم X,Y میباشد(۷). بنابراین تقریباً تمامی سلولهای سرطانی سلولهای جنسی دارای کروموزومهای بیش از حدمعمول بوده، اما مطلب قابل بحث اینجاست که

آیا این هیپرپلوئیدی علت سرطانی شدن بوده و یا اینکه در نتیجه سرطانی شدن سلول حاصل میگردد.

آنالیز کاریوتایپیک تومورهای سلولهای جنسی بیضه نشانگر این مطلب میباشند که این نوع تومور دارای کروموزوم نشانگر خاصی یعنی ایزوکروموزوم p ۱۲ و یا i(12p) میباشند(۸). این کروموزوم غیر عادی از جوش خوردن دو قسمت از بازوی p ی کروموزوم ۱۲ بوجود می‌آید. تقریباً در تمامی انواع سرطان‌های سلولهای جنسی بیضه صرف نظر از مرحله و یا محل متاستاز آن دیده میشود. این مطلب نشانگر آن است که اکتساب ایزوکروموزوم ۱۲p در مراحل اولیه فرآیند ایجاد تومورهای سلول جنسی در بیضه رخ میدهد.

ایزوکروموزوم i(12p) در انواع دیگر تومورها بندرت یافت شده و فقط مختص تومور سلولهای جنسی در بیضه میباشد که در تشخیص این نوع تومور بکار میرود(۹). احتمال میرود ژنهایی که بر روی این ناحیه قرار دارند تکثیر یافته و در فرآیند ایجاد این نوع تومورها نقشی اساسی را بازی کنند(۸). البته علاوه بر این تغییر خاص تغییرات کروموزومی دیگری نیز در کروموزوم‌های بیضه دیده شده که در جدول ۱ نشان داده شده است (۲۰-۱۰).

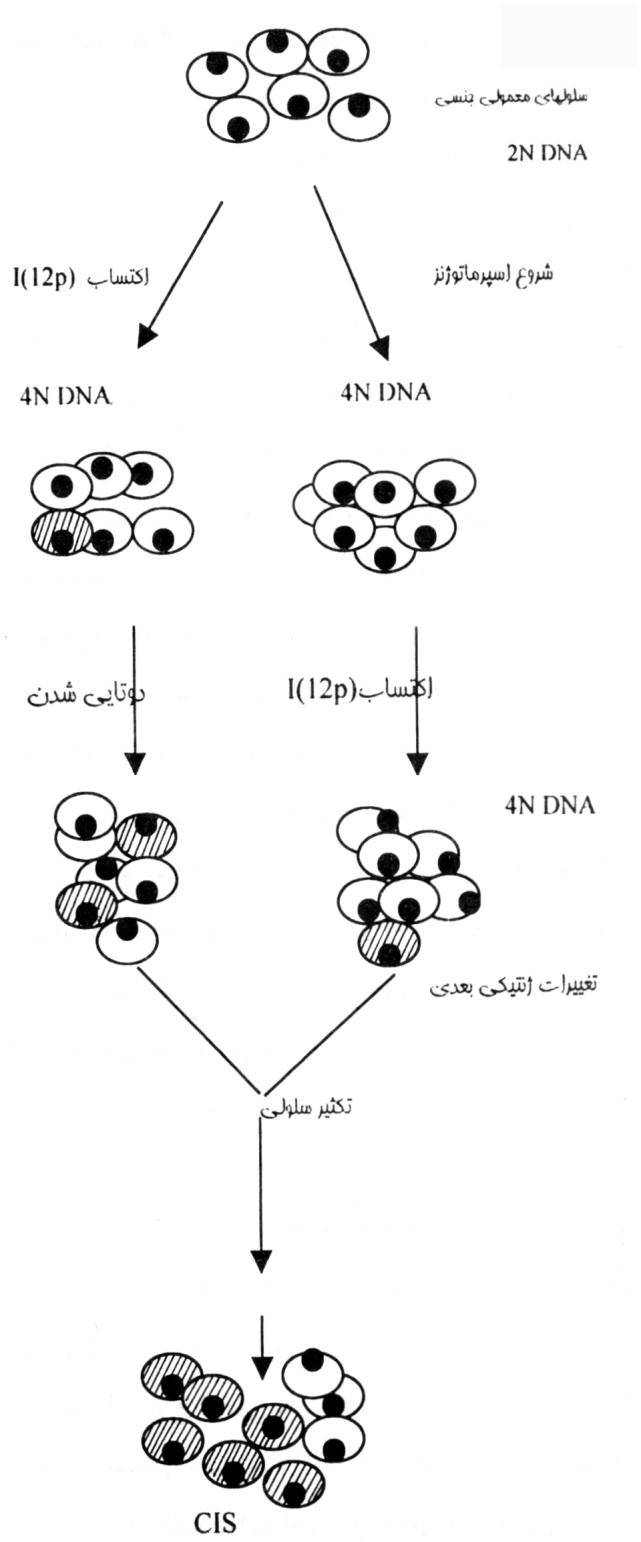
تغییرات ژنی

در ایجاد و رشد سرطان دو گروه از ژنها یعنی «انکوژنها» و «ژنهای مهار کننده تومور» شناخته شده‌اند. تفاوت اساسی این دو نوع ژنها در آن است که انکوژنها بیان بیش از حد آنها باعث تومورزایی و بر عکس در ژنهای مهار کننده تومور, بیان کمتر از حد آنها و یا از کار افتادن کلی آنها باعث ایجاد تومور میشود. از کار افتادن ژن Rb(Retinoblastoma) که یک ژن مهار کننده تومور میباشد، در اغلب تومورها دیده شده است. از دست دادن یک آلل (LOH=Loss of Rb Heterozygosity) در تقریباً ۳۰ تا ۳۹٪ از سرطان سلولهای جنسی دیده شده است. تحقیقاتی که در رابطه با ژنRb صورت پذیرفته, نشان میدهد که این ژن در سرطان سلولهای جنسی بیضه دچار جهشی و یا حذفی نگشته، گرچه بیان این ژن در این

جدول شماره۱- لیست تغییرات کروموزومی در سرطان سلول‌های جنینی بیضه (۲۴-۱۴)

Chromosomal location	Type and number of TGCT found with abberation in this region
1p32-36	36% commonly lost in NS and SE
1p35-36	12% LOH
1q	33%Gains of material from whole chromosome arm or part
1q24-q31	50% regional gain in both NS and SE
2p16-Pter	41% regional gain in both NS and SE
2p22-q32	45% regional gain in both NS and SE
4p.q	33% losses(50%)
5p.q	33% losses(36%)
5q14-q23	Gain differ in NS and SE
5q23-33	25%LOH
6q21-q24	Gain differ in NS and SE
6q21-q24	Gain observed in samples Obtained after chemotherapy
7p.q	33% gains of material from whole chromosome arm or part
7	>70% regional gain in both NS and SE
33% gains of material from whole chromosome or part 8 p.q	Ga% commonly lost in NS and SE in obesrved in samples
8	> 70% regional gain in both NS and SE
9q33-qter	36% commonly lost in NS and SE
11p13	47% SE complete LOH 33% NS complete LOH out of 30 studied in total
11 p15.5 (HRASI locus)	21% SE complete LOH 41% NS complete LOH out of 30 studied in total
11p.q	33% losses
11q14qter	50% commonly lost in NS and SE
12q22	51% LOH
12p.q	33% gains of material from whole chromosome arm or part
12q	100% regional gain in both NS and SE
13q	33% losses
113q	Loss in SE gain in NS
14q D12S20	13%LOH
14q	33% gains of material from whole chromosome arm or part
15q	Loss differ in NS and SE
16p	36% commonly lost in NS and SE
17P	23% commonly lost in NS and SE
18q21	25% LOH
18q21.2 -quter	38%LOH
18q	33%losses
19p	45% commonly lost in NS and SE
19	Gain differ in NS and SE
21q	33% gains of material from whole chromosome arm or part
22q	33%gains of material from whole chromosome arm or part
22q	Gain in SE, loss in SE
Xq11-q21	50% regional gain in both NS and SE

سلولها نسبت به سلولهای معمولی بطور محسوسی تغییر یافته است(۲۱و۲۲). در این رابطه با ژنRb، ژن سیکلین D2 نیز قابل بحث میباشد. این ژن در اکثر سرطان‌های سلولهای جنسی بیضه دارای بیانی بیش از حد معمول میباشد. این سیکلین باعث فعال شدن کینازهای وابسته به سیکلین CDK4,CDK6 شده که این دو پروتئین نیز باعث فسفوریله‌شدن Rb می‌گردد. فسفوریله شدنRb نیز موجب میشود، Rb از فاکتور بیانE2F جدا گشته و فعال گردد. این فاکتور جهت ورود سلول به فازS حائز اهمیت میباشد. در نتیجه تکثیر سلولی افزایش میابد. قرار داشتن ژن سیکلین D2 در ناحیه i(12p) و بیان بیش از حد این ژن باعث شده بعنوان یکی از کاندیداهای اصلی در ایجاد و رشد تومورهای سلولهای جنسی مطرح گردد (۲۳و۲٤). یکی دیگر از ژنهای مهارکننده تومور که در حدود۵۰٪ از تومورهای سفت مانند ششی ها، پستان و روده موثر میباشند، P53 است(۲۵). در تحقیقات متعددی بر روی سمینوم هاو غیر سمینومها جهشی خاص در سطح DNA که باعث تغییر در توالی اسیدهای آمینه P53 گردد، جز در موارد بسیار نادر مشاهده نشده است(۲۸-۲٦). در مقابل در تحقیقاتی که بر روی سطح بیان این ژن صورت پذیرفته است نشان داده‌اند که بیان این ژن در تومور سلولهای جنسی بیضه بطور محسوسی بالا رفته است(۲۸). پروتئین P53 یک فاکتور بیانی میباشد که بیان ژن های دیگر را کنترل مینماید. اینکه چرا بیان این ژن در سلولهای سرطانی بیضه بالا میرود هنوز نامشخص میباشد. رابطه بیان بالای ژن P53 در سرطان سلولهای جنسی بیضه و حساس بودن این سرطان در مقابل شیمی درمانی و پرتو درمانی قابل توجه میباشد. چنانچه تاکنون مشخص شده است بعد از آنکه در سلول DNA خسارت وارد شد سطح بیان ژن P53 بالا رفته (۲۹) وسلول در این هنگام دو راه پیش روی دارد. راه اول این است که خسارت وارده به DNA مرمت یابد و راه دوم این که اگر خسارت وارده به DNA مرمت نیافت سلول دچار مرگ برنامه‌ریزی شده و یا آپوپتوز گردد. احتمال دارد سطح بالای P53 در سلولهای سرطانی سلولهای جنسی بیضه



این سلولها را مستعد آپوپتوزیس گرداند که بعد از شیمی درمانی و پرتو درمانی رخ میدهد. البته ژن‌های دیگری نیز در اپوپتوز نقش دارند که در سرطان سلولهای جنسی تومورال بیضه پروتئین BAX را که یک پروتئین تقویت کننده آپوپتوزیس میباشد، در سطح بالایی تولید می‌نمایند

و در عوض در این سلولها سطح بسیار پایینی بیان ژن Bcl-2 یک پروتئین تضعیف کننده آپوپتوز میباشد، دیده شده است(۳۰). البته تحقیقات دیگری لازم میباشد تا علت حساس بودن این نوع تومور را به شیمی درمانی و پرتو درمانی مشخص نماید. علاوه بر ژن‌های نامبرده در بالا، انکوژنها و ژن های مهار کننده دیگری در سرطان سلولهای جنسی بیضه نقش بازی مینمایند که در جدول ۲ بطور خلاصه ذکر گردیده اند. البته غیر از انکوژنها و ژنهای مهارکننده، سطح بیان ژنهای دیگری در سرطان سلولهای جنسی بیضه بالا میرود. این ژنها پروتئینهای hCG, AFP (human choriogonadotrpin) (αFetoprotein) و (lacental alkaline plosphatase) PLAP را کد مینماید(۳۱). از این پروتئینها به عنوان نشانگر این نوع سرطان استفاده میشود. بنابراین به چهار علت اساسی زیر سرطان سلولهای جنسی بیضه از لحاظ تحقیقات سرطانی و کاربرد آن در بخش بالینی قابل اهمیت میباشد. دلیل اول آن است که این نوع سرطان بیشترین نوع سرطان سفت در مردان بین ۲۰ تا ٤٠ سال میباشد. دلیل دوم این است که تغییر کروموزومی که در این نوع سرطان رخ میدهد در تمامی انواع و مراحل آن یکسان بوده و آن بوجود آمدن ایزوکروموزوم I(12P) میباشد. لذا ارتباط دادن این تغییر کروموزومی با بوجود آمدن در رشد سرطان میتواند نه تنها این نوع سرطان را روشن نماید بلکه میتواند بطور کلی فرایند بوجود آمدن و رشد سرطان های دیگر را توضیح دهد. سومین علت این است که این نوع سرطان در مقابل شیمی درمانی و ژن درمانی بسیار حساس میباشد بطوریکه بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به این سرطان مداوا میابند. لذا مطالعه بر روی تغییرات ژنتیکی که این حساسیت را ایجاد نموده است و کاربرد آن در بقیه انواع سرطانها بسیار قابل توجه میباشد. علت چهارم این است که این نوع سرطان میتواند تمایز یابد و به سلولهای جنینی تبدیل گردد. مطالعه و تحقیق بر روی تشابه این نوع سرطان و سلولهای جنینی از لحاظ ژنتیک جنین شناسی بسیار حائز اهمیت میباشد. لذا جهت روشن شدن نکات ذکر شده در بالا، تحقیقات کروموزومی و ژنتیکی بیشتری مورد نیاز است که دارای نتایج بسیار مهم و قابل توجه خواهد بود.

References

1- Mostofi FK, Spaander P, Gingor K. Cousensus on pathological clasihication of testicular germ cell tumors. Prog. Clin. Biol. Res: 357(1990),267-276.
2- Lutzher and Brenard/1998.
3- Skakkebaek N, Possible carcinoma in situ of the testis Haucet: 2(1972),516-517.
4- Chaganti RSK, Rodrigues E, Mathew S. Origin of adult male mediastinal germ-cell tumors. Loucet: 343(1994), 1130-1132.
5- De Joug B, et al. Pathogenesis of adult testicular germ cell tumors. A cylogenic model. Cytogenet-Cell Genet: 48(1990), 1443-167.
6- Aktin, N and Baker M. Specific chromosome change in testicular tumors? Houcet: 11(1982), 1349.
7- Rajpert-De Myts E, et al. Development arrest of germ cells in the pathogenesis of germ cell neoplasic. APMIS: 166(1998)198-204.
8- Bosl G, et al. Clinical relevance of the I (12p) marker chromosome in germ cell tumors. J. Natl. Cancer Inst: 5(1994), 349-355.
9- Korn W, et al. Detection of chromosomal DNA gains and losses in testicular germ cell tumors by comparative genomic hybridization. Genes chromosome, Cancer: 7(1996), 78-87.
10- Bishop T.D, Candidate regions for Testicular cancer susceptibility genes. APMIS Suppl: 106(1998),64-72.
11- Blough RI, Vance GH, Henegariu O, Smolareck TA, Sledge Jr, G.W., & N.A. Characterization of Multiple 12p Rearrangements in Testicular Germ Cell Tumor Cell Line 833 K and Its Subcllone, 64CP by Chromosome Microdissection. Cancer Genet Cytogenet: 106(1998), 24-29.
12- Chagani R.S.K., & Houldsworth J. The cytogenetic theory of pathogenesis of human adult male germ cell tumours, Review article, AMPIS: 106(1998), 80-84.
13- Leahy M.G. Tonks S., Moses J.H., Brett, A.R., Huddart R., Forman D., Oliver R.T.D., Bishop

20- Wang X., Hafezparast M., & Masters J.R.W. Complementation Analysis of Tumour Cells, Cancer Genetics Cytogenet: 98(1997),56,62.
21- Strohmeger T. Correction between retinoblastoma gene expression and differentiation in human testicular tumors. Proc. natl. Acad. Sci. USA.: (1991), 6662-6666.
22- Peng HA. Loss of heterozyposity of tumor suppressor genes in testis caucer. Cancer Res: 55(1995),2871-2875.
23- Houldsworth J., reuter V., Bosl G., and Chagati R. Aberrant expression of cyclin D2 is an early event in human male gem cell tumorigenesis. Cell Growth Differ: 89(1997),293-299.
24- Sienski P. Cyclin D2 is an FSH-respensive gene involved in gonadal cell proliferation and on cogenesis. Natare:384(1996),470-474.
25- Chong F., S., and Syrjaene K. Implicadious of the P53 tumor suppressor gene in clinical oncology. J Clin. Oncol: 13(1995),1009-1022.
26- Peng H.Q. Mutations of the P53 gene do not occur in testis concers., Cancer Res: 53(1993);3574-3578.
27- Heimdal K. No germline TP53 mutations detected in familia and bilateral testicular concers. Genes Chromosomes Cancer: 6 ( ) 92-97.
28- Schenkman N, et al. Increased p53 protein does not correlates to p 53 gene mutations in microdissected human testicular gem cell tumors J. Urol: 154 (1995),617-621.
29- Lowe S.E, et al p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. Scieence: 266 (1994), 807-810.
30- Chresta C.M., Masters J.R.D. and Hickman J.A Hyperapoptosis is associated with functional p53 and a high bax: bcl-2 ratio. Cancer Res: 56(1996),1834.
31- Leathy et al . 1995.

D.T., & Bodmer, J.G. Candidate regions for a testicular cancer susceptibility gene, HMG: 4(9)(1995), 1551-1555.
14- Looijenga L.H., Abraham M., Gillis A.J.W. Testicular germ cell tumors of adults shows deletions of chromosomal bands 11p13 and 11p15.5, but no abnormalities within the zinc-finger regions and exons 2 and 6 of the Wilms tumor 1 gene, Genes Chromosomes Cancer: 9(3)(1994), 153-60(Abstract).
15- Lothe R.A., Hastie N., Heimdal K., Fossa S.D., Stenwi A.E., Borresen A.L. Frequent loss of 11p13 and 11p15 loci in male germ cell tumours, Genes Chromosomes Cancer: 7(2)(1993),96-101(Abstract).
16- Lutzker S.G., & Barnard N.J. testicular germ cell tumors: molecular understanding and clinical implications, Molecular Medicine Toady, September 1998:404-411.
17- Ottense A.M., Kirchhoff M., De-Meyts E.R., Maahr J., gerdes T., Rose H., Lundsteen C., Petersen P.M., Philip j., Shakebeak N.E. Detection of chromosomal aberrations in seminomatous germ cell tumours using comparative genomic hybridization, Genes Chromosome Cancer: 20(4)(1997), 412-8(Abstract).
18- Sinke R.J., Van Asseldonk M., de Bruijn D., Strijk A., Merkx G., Olde Weghus D., de Jong B., Oosterhuis J.W., Geurts van Kessel A. Towards isolation of a human malignant extragonadal germ cell tumourassociated breakpoint in chromosome 11q13, APMIS:106(1)(1998),73-8 and 78-9(Abstract).
19- Summersgill B., Goker H., Weber-Hall S., Huddart R., Horwich A., Shipley J. Molecular cytognetic analysis of adult testicular germ cell tumours and identification of regions of consensus copy change, Br J Cancer: 77(2)(1998),305-13(Abstract).