

Y-a-t-il des gènes du cancer du testicule ?

K. McELREAVEY

Immunogénétique Humaine, Institut Pasteur, Paris

Résumé

Y-a-t-il des gènes du cancer du testicule? Pour répondre, il est nécessaire de définir précisément la question posée. Par exemple, les gènes sont-ils la cause du cancer, ou sont-ils les gènes de susceptibilité au cancer, ou sont-ils associés à des événements secondaires comme la progression du cancer ? La formation du cancer est probablement le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et des gènes variants qui peuvent provoquer une susceptibilité au cancer. Ces gènes commencent à être identifiés. Récemment, un locus sur xq a été défini et associé avec quelques cas familiaux de tumeurs des cellules germinales. D'autres réarrangements chromosomiques ont été associés au cancer du testicule, tels que des délétions interstitielles de 5q, de 12q et de l'isochromosome 12p.

Mots clés : cycline D2, oncogène, cancer du testicule, chromosome X, chromosome 5, chromosome 12.

Y-a-t-il des gènes du cancer du testicule? Pour répondre, il est nécessaire de définir précisément la question posée. Par exemple, les gènes sont-ils la cause du cancer ? ou sont-ils les gènes de susceptibilité au cancer ?, ou peut-être des mutations dans certains gènes sont associées avec les événements secondaires (progression de la tumeur)? Cette revue a pour but de répondre à ces questions.

L'incidence mondiale du cancer du testicule est en constante augmentation d'environ 40 % en 10 ans. Parallèlement, la mortalité diminue grâce aux progrès thérapeutiques. L'étiologie des tumeurs germinales reste extrêmement mal connue [1]. Des facteurs transplacentaires avec une activité oestrogénique sont des facteurs primaires responsables de la susceptibilité au développement tumoral. Les tumeurs des cellules germinales testiculaires font apparaître des histologies diverses qui reflètent des schémas variés de différenciation embryonnaire ou extra-embryonnaire. En général, les tumeurs des cellules germinales testiculaires se regroupent en deux types : séminomes et non-séminomes. Cependant, il est possible de trouver des tumeurs mixtes. Les séminomes ne laissent pas apparaître une différenciation embryonnaire et contiennent une population uniforme de grandes cellules et avec peu de mitoses. Les tumeurs non-séminomes contien-

Correspondance : Ken McElreavey, Immunogénétique Humaine, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tel : 33 1 45 68 89 20; Fax : 33 1 45 68 86 39; e mail : kenmce@pasteur.fr

nent des cellules de carcinomes embryonnaires, grandes et anaplastiques. Ces cellules qui ressemblent aux cellules embryonnaires non-différenciées peuvent se différencier en cellules somatiques de types différents qu'on trouve normalement dans le fœtus en développement ou dans l'adulte. Les cellules de carcinomes embryonnaires peuvent se différencier en lignées extra-embryonnaires (les choriocarcinomes et les tumeurs du sac vitellin). La plupart des tumeurs non-séminomes contiennent un mélange histologique, comme les tératocarcinomes qui contiennent des carcinomes embryonnaires et des tératomes. Ces tumeurs, malgré leurs histologies différentes, proviennent d'une cellule pré-maligne commune, qui s'appelle carcinome *in situ* (CIS). Les cellules de type CIS ressemblent aux gonocytes (cellules germinales primordiales) qui se trouvent normalement dans la gonade en développement [2].

I. DES GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ AUX CANCERS DU TESTICULE

Des études différentes montrent que le cancer du testicule a une contribution génétique dans un à deux tiers des cas [3]. Les facteurs de risques connus pour le cancer du testicule sont un historique de cryptorchidie, une dysgénésie testiculaire, l'infertilité, un cancer du testicule diagnostiqué auparavant et des antécédants familiaux de la maladie. La cryptorchidie est reconnue de manière certaine comme un facteur de risque, avec un risque relatif compris entre 3,6 et 7,5 par rapport à la population générale. Il y a également une augmentation du risque d'avoir un cancer du testicule chez les frères ou les fils des patients par rapport à la population générale (entre 6-10 fois [4,5]). Ceci indique qu'il existe une prédisposition génétique importante. Récemment, un criblage du génome, en utilisant 43 familles, a montré des associations faibles avec les régions génomiques suivantes : 3q (région télomérique), 12q (région télomérique), 4p13-p14, 5q12-q21 et 18q [6]. Une autre analyse de 99 cas familiaux de cancers du testicule, a montré une liaison avec le chromosome X dans la région Xq27-28 entre les marqueurs DXS8028 et FRAXA (fig.1) [7]. Le locus s'appelle TGCT1

("testicular germ-cell tumour 1"). Le taille de cette région est estimée à 7 cM (environ 7 mégabases). Le seul gène caractérisé dans cette région est FMR1 qui est responsable du syndrome de l'X fragile. Les individus porteurs de ce syndrome montrent souvent une macroorchidie. Il n'y a pas d'association entre les cas d'X fragile et l'augmentation du risque de développer un cancer du testicule. 73 % des familles incluses dans cette étude ont une cryptorchidie [7]. Par conséquent, le locus *TGCT1*, contient peut-être un gène qui prédispose à la cryptorchidie.

II. SUSCEPTIBILITÉ AUX CANCERS DU TESTICULE : LE MODÈLE SOURIS

Les souris de la souche 129 présentent un tératocarcinome dans 1/100 naissances [8, 9]. La tumeur apparaît quelques semaines après la naissance et elle est constituée d'un carcinome embryonnaire et d'un tératome [9]. Les séminomes sont très rares. Dans ces tumeurs, il y a une absence de mutation dans les oncogènes *p53* et *RB*[9]. Cette souche de souris est utilisée pour la cartographie des gènes impliqués dans la susceptibilité au cancer du testicule. Un locus qui s'appelle *Ter* est associé avec la susceptibilité de formation d'un tératocarcinome chez cette souche de souris. *Ter* est localisé sur le chromosome 18 de la souris dans une région qui est synténique avec la région 5q31 chez l'homme [10, 11]. Récemment les études sur cette souche de souris ont montré un autre locus associé avec une augmentation de la fréquence du cancer du testicule qui est localisé sur le chromosome 19 chez la souris [12].

III. INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET LE CANCER DU TESTICULE

L'instabilité génomique est définie comme une augmentation du taux des altérations dans le génome. Il n'existe pas de preuve que l'instabilité génomique soit nécessaire pour le développement des tumeurs, mais il existe une corrélation entre l'augmentation de l'instabilité et la progression de la tumeur.

Les microsatellites sont de courtes séquences d'ADN des chromosomes formées de la répétition d'un motif lui-même constitué de une à

Chromosome X

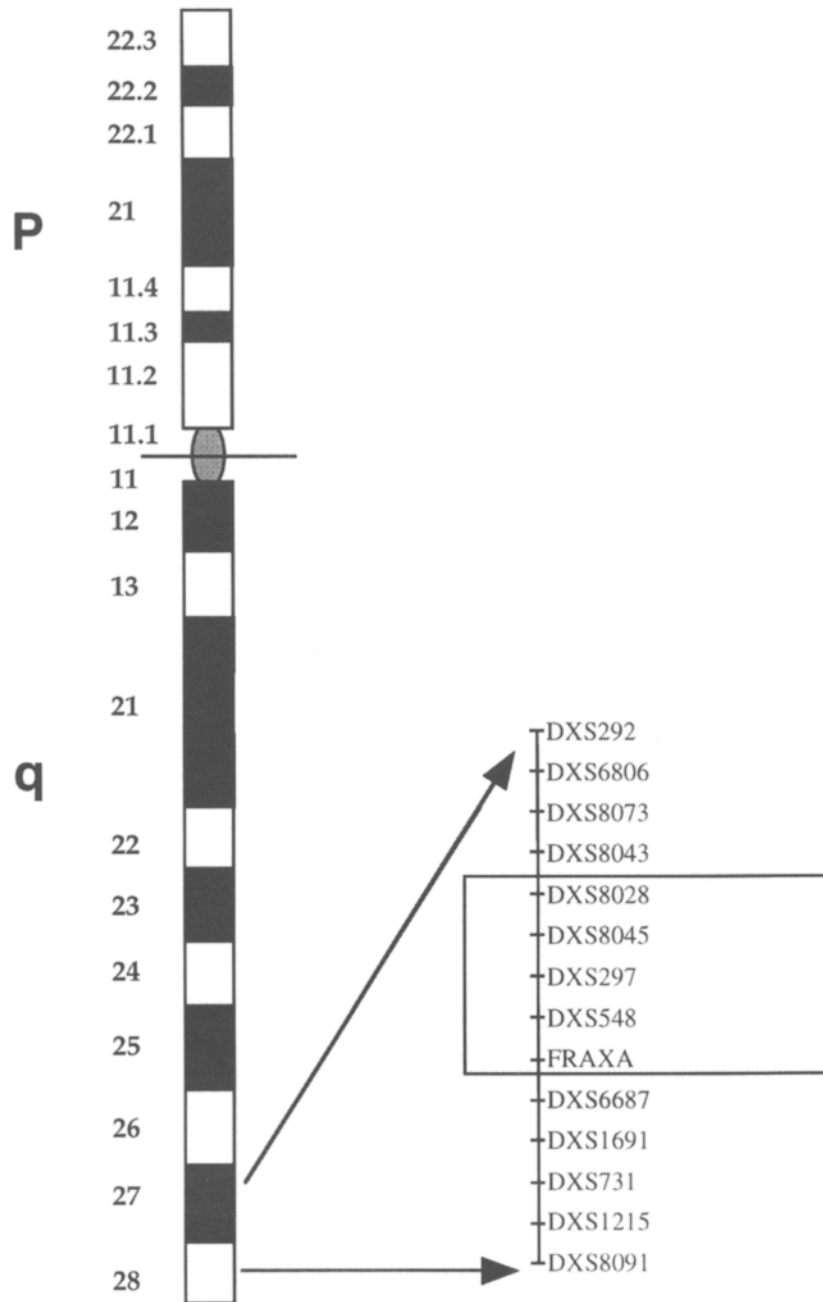


Figure 1. Locus de susceptibilité au cancer du testicule sur le chromosome Xq27-28. Les marqueurs de la région sont indiqués.

quatre bases. Les plus étudiés sont les répétitions (CA)_n. L'instabilité génomique est détectée par l'analyse des microsatellites : un changement dans le nombre de répétitions du motif.

Des mutations dans les gènes qui codent pour les protéines impliquées dans la réparation de l'ADN sont associées avec une instabilité génomique. Par exemple, la protéine hMLH1 est responsable de la détection et de la réparation de l'ADN pendant la replication et la recombinaison de l'ADN. Certains cas de cancer du colon héréditaire sans polype portent des mutations dans le gène hMLH1 et ces tumeurs sont caractérisées par une instabilité génomique [13]. A l'heure actuelle, les études sur l'instabilité des microsatellites et le cancer du testicule sont non-concluantes. Certains laboratoires ont montré des changements des microsatellites dans les cellules tumorales, mais quelques autres n'ont pu confirmer ces observations [14, 15, 16].

IV. CHROMOSOME 5 ET LE CANCER DU TESTICULE

Les délétions du chromosome 5q sont associées avec les cancers du testicule (fig 2) [17, 18]. Dans une étude de Peng et ses collaborateurs, des délétions de trois régions du 5q ont été observées dans 42 % des tumeurs, avec, en particulier, une fréquence élevée (de 55 %) dans les séminomes [18]. Actuellement, les trois régions sont encore assez grandes, de 1 (5q14), 10 (5q21) et 20 (5q34-qter) centimorgans. Ces résultats suggèrent qu'il existe des gènes suppresseurs de tumeurs testiculaires localisés sur le bras long du chromosome 5. Cependant, il n'est pas encore déterminé si des délétions du 5q sont la cause du cancer ou si elles sont associées avec la progression tumorale. Aujourd'hui, aucun candidat n'est identifié dans les trois régions minimales [18].

V. CHROMOSOME 12 ET CANCER DU TESTICULE

Le chromosome 12 est impliqué dans le cancer du testicule de deux manières différentes : l'isochromosome 12p et les délétions du bras long du chromosome 12 [16, 19-22]. Dans 80% des cancers du testicule, les cellules germi-

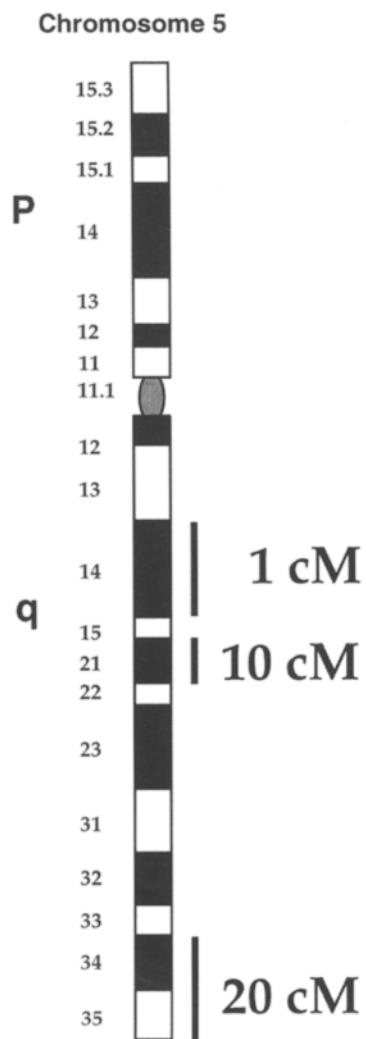
nales tumorales ont un isochromosome 12p (fusion de deux bras du chromosome 12). L'isochromosome 12p est présent dans les cellules de carcinome *in situ*, qui sont considérées comme les cellules pré-malignes communes [23]. Ceci suggère que les formations d'isochromosome 12p sont des événements précoces dans le développement du cancer du testicule. Les observations précédentes sont compatibles avec une augmentation du nombre de copies des oncogènes sur le chromosome 12p ou avec une perte d'un suppresseur de tumeur localisée sur le chromosome 12q.

Depuis plusieurs années on observe l'absence de séquence dans le bras long du chromosome 12 (fig 3) [16]. 51 % des tumeurs portent des délétions du 12q, avec une fréquence élevée dans les tumeurs plus différenciées comme les tératomes (62,5%) et les tumeurs mixtes (69%). La région minimale a été récemment définie entre les marqueurs D12S1716 et P382A8-AG, représentant une distance physique d'environ 800 kb [22]. Actuellement, il n'y a pas de gène candidat dans cette région, mais avec les avancées dans le séquençage du génome humain, la totalité de la séquence de cette région est dans les banques de données publiques.

Il existe un gène candidat, la cycline D2, localisé en 12p13 (le gène est nommé CCND2 [24]). Une amplification des cyclines D est observée dans certains carcinomes et tout spécialement dans les cancers du sein [25, 26].

VI. RÉGULATION DU CYCLE CELLULAIRE ET DÉVELOPPEMENT DES CANCERS DU TESTICULE

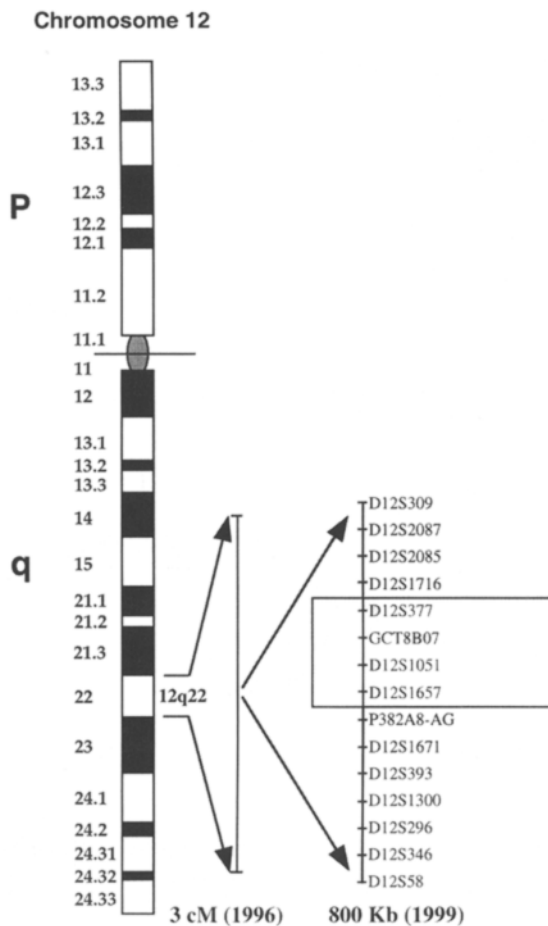
Le cycle cellulaire est constitué de la succession de quatre étapes, les phases G1, S, G2, M. En fait, la replication de l'ADN occupe une petite partie de l'interphase appelée S (S=synthèse). L'intervalle entre la fin de la mitose et le début de la synthèse de l'ADN est appelée G1 (G = *Gap*) et l'intervalle entre la fin de la synthèse de l'ADN et le début de la mitose, la phase G2. Les phases G1 et G2 permettent à la cellule d'augmenter en taille et de doubler sa masse protéique avant la division cellulaire. De plus, la phase G2 permet à la cellule de s'assurer que la replication de l'ADN est com-

A**B**

3 lignées cellulaires	30 %
20 séminomes	55 %
20 non séminomateuses	28 %
5 tératomes	20 %
<u>20/48 tumeurs délétées - 42%</u>	

Figure 2. (A). Représentation schématique du chromosome 5. Les trois régions du 5q, qui sont délétées chez des individus avec un cancer du testicule, sont indiquées avec un trait.

(B). Énumération des types de tumeurs différentes qui portent des délétions.

A**B**

5 lignées cellulaire
6 tumeurs de type séminomes
56 tumeurs de type non séminomateuses
23 tératomes
16 carcinomes embryonnaires
13 tumeurs mixtes
4 tumeurs du sac vitellin
1 choriocarcinome

34/67 tumeurs délétées - 51%

tératomes - 62.5%
tumeur mixtes - 69%
carcinome embryonnaires - 28 %

Figure 3. (A). Représentation schématique du chromosome 12 avec la région 12q22 impliquée dans le cancer du testicule indiquée. Le cadre grisé indique les marqueurs qui sont délétés chez des individus avec les différents types de tumeurs montrés en (B).

plète et qu'elle n'est pas endommagée avant le déclenchement de la mitose [27].

Des points de restriction doivent en outre être franchis pour ce cycle puisse se dérouler, l'un d'entre eux situé en fin de phase G1 contrôlant la transition G1/S. La progression au cours des phases du cycle ainsi que les transitions font l'objet de régulations assurées essentiellement par des cascades de phosphorylations et de déphosphorylations [28]. L'activité de phosphorylation est assurée principalement par les complexes cyclines-cyclines dépendantes kinases (CDK ; Figure 4). L'activité des Cdk dépend non seulement de leur association avec une cycline mais également de phénomènes de phosphorylation-déphosphorylation sous l'action de différentes kinases et phosphorylases

[28]. Par exemple, pendant la phase S, une molécule de Cdk 1 s'associe à une molécule de cycline B nouvellement synthétisée et subit différentes phosphorylations.

A plusieurs types de CDK peuvent s'associer différentes cyclines plus ou moins spécifiques d'une phase du cycle cellulaire. Par exemple, les cyclines de type D (D1, D2 et D3) sont exprimées en phase G1 et s'associent aux CDK4 et CDK6. La cycline E est exprimée à la transition G1/S, et s'associe à CDK4. Les cyclines C, D1, D2, D3 et E sont présentes dans les cellules dès la phase G1 et activent les Cdk mises en jeu dans les phases précoces du cycle cellulaire. Trois autres protéines appelées cyclines F, G et H du fait de leur parenté de structure avec les autres cyclines ont été iden-

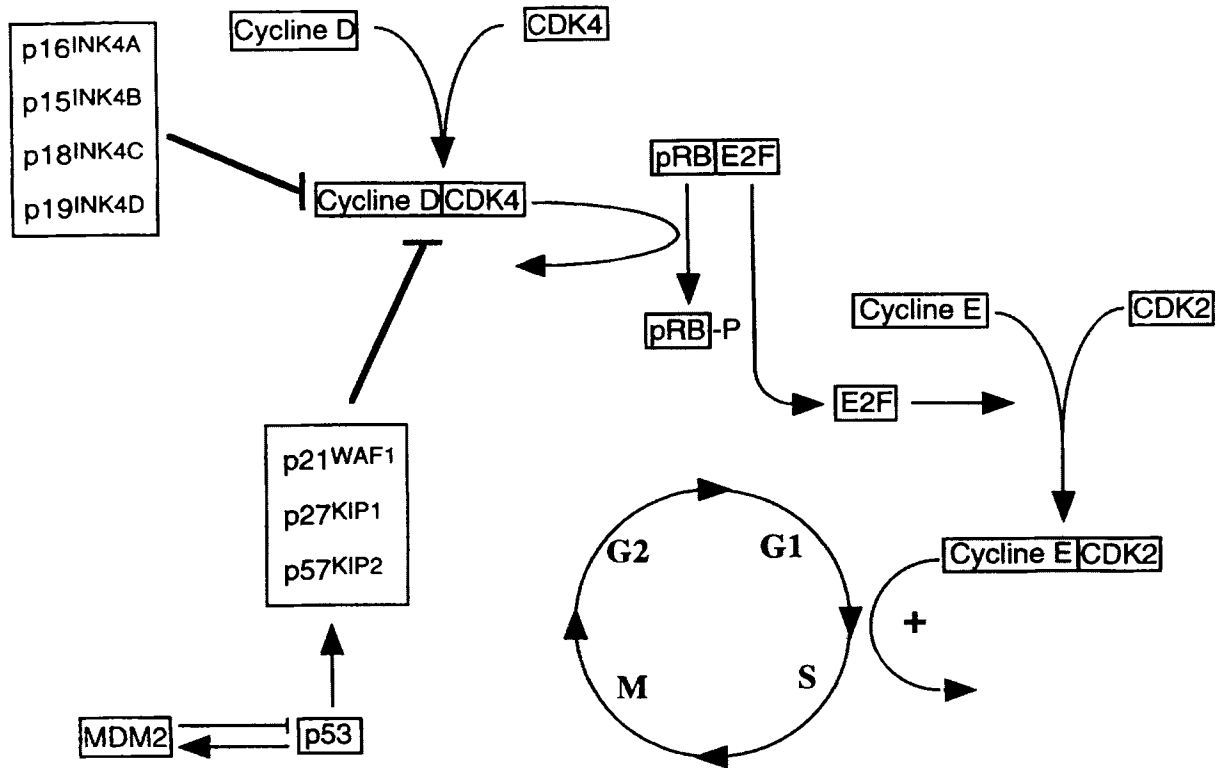


Figure 4. Représentation simplifiée de la régulation de la transition G1/S dans le cycle cellulaire. Les flèches indiquent les contrôles positifs et les barres les contrôles négatifs (voir texte pour les détails).

tifiées. Leur rôle dans le cycle cellulaire n'est pas restreint à une phase du cycle. La cycline F est exprimée essentiellement en phase S et G2 du cycle. La cycline G, trouvée chez les rongeurs, pourrait être placée sous contrôle positif de p53. Enfin la cycline H interviendrait dans la régulation de l'activité de Cdk7. Les complexes cyclines-CDK contrôlent le cycle cellulaire, par phosphorylation, en particulier, de la protéine du rétinoblastome (pRb). Les changements de phosphorylation de pRb résultent de la liaison de pRb avec des facteurs de transcription (en particulier de la famille E2F). Ces facteurs vont activer la transcription de gènes impliqués dans la phase S et la préparation de la mitose. La phosphorylation de pRb est un élément déterminant pour la transition G1/S [28].

Deux grandes familles d'inhibiteurs des complexes cyclines-CDK ont été décrites [29, 30]. La famille des inhibiteurs KIP/CIP est constituée des protéines p21WAF1, p27KIP1 et p57KIP2. Ces protéines partagent la propriété

d'inhiber la plupart des complexes cyclines-CDK. A l'opposé, les protéines de la famille INK4 (p16INK4A, p15INK4b, p18INK4c et p19INK4d) inhibent spécifiquement les CDK4 et CDK6 ; elles constituent ainsi les principaux régulateurs de la phosphorylation de pRb.

Si l'ADN est lésé, p53 bloque le cycle cellulaire en G1, au point de restriction [31]. La cellule tente alors de réparer l'ADN lésé. Soit elle y parvient et le cycle peut reprendre, dans le cas contraire, elle déclenche un signal d'apoptose. La protéine p53 peut être considérée comme le gardien du génome et elle est un élément clé de l'arrêt en G1. Pendant la phase G1, p53 normale s'accumule dans le cytoplasme. Si l'ADN est normal, la protéine migrant dans le noyau donne le signal de replication. On sait que l'incapacité des cellules tumorales à stopper leur progression à la transition G1/S est due à l'altération de la protéine p53. La fonction principale de p53 est de réguler la transcription de nombreux gènes impliqués dans des mécanismes d'arrêt de la prolifération cellulaire et

de mort cellulaire. La phosphorylation de p53 résulte en un choix vers un arrêt du cycle cellulaire ou vers l'apoptose [31]. La protéine p21^{WAF1} est un médiateur important de l'arrêt du cycle cellulaire en G1 et en G2. Le facteur clé de la transition G2/M est le complexe cycline B1-cdc2. Le facteur p21^{WAF1} est capable d'inhiber le complexe cycline B1-cdc2. La fixation de p21^{WAF1} au PCNA cause aussi un arrêt en G2. La p53 phosphorylée régule la transcription du gène p21^{WAF1}. La protéine MDM2 a pour fonction de bloquer l'activité transactivatrice de p53.

Les cancers du testicule sont des cellules du type spermatocyte préméiotique qui ont réinitié le cycle cellulaire mitotique. Apparemment, on note une absence de mutation dans les oncogènes p53, rétinoblastome, c-myc, c-kit etc dans tous les types de cancer du testicule [32-34]. Mais il existe des résultats contradictoires concernant la surexpression de la protéine p53. En outre on ne détecte pas des mutations dans le gène qui code pour p16^{INK4A} dans le cancer du testicule [35]. En général, il ne semble pas que des oncogènes "classiques" jouent un rôle important dans le cancer du testicule mais pour l'instant très peu d'études ont été publiées. Le projet consiste en une étude au profil d'expression des facteurs régulateurs dans les tumeurs du testicule, de manière cohérente, systématique et approfondie. Nous avons déjà obtenu le profil d'expression d'une vingtaine de ces protéines dans environ 30 tumeurs de type différent (McElreavey non publié). Les résultats, encore préliminaires, suggèrent qu'il existe une surexpression des protéines, régulateurs positifs du cycle cellulaire (Cyclins/Cdks) et une absence, essentiellement totale, des protéines possédant une fonction négative (famille INK, WAF et p53). Ces résultats indiquent qu'il existe des mutations soit dans les gènes qui sont les régulateurs négatifs du cycle cellulaire, soit dans les molécules qui contrôlent l'expression des ces protéines. Les molécules clés sont, dans la première hypothèse, des membres des familles INK, WAF et p53 etc, et dans la seconde hypothèse, des stimulateurs de cellules mitotiques comme par exemple dans le cas du cancer du testicule, l'estrogène.

CONCLUSIONS

Le cancer du testicule est une maladie qui touche les hommes jeunes et d'âge moyen. Les causes de ce cancer sont encore mal connues. Il est probable que des effets environnementaux jouent un rôle important dans la formation de ce cancer, mais il existe des preuves d'existence de gènes de susceptibilité au cancer du testicule et aussi peut-être des gènes associés à une progression tumorale. Ces gènes ne sont pas identifiés, mais ils sont probablement impliqués dans le cycle cellulaire.

REFERENCES

1. SKAKKEBAEK NE., RAJPERT-DE MEYTS E., JORGENSEN N., CARLSEN E., PETERSEN PM., GIWERCMAN A ET AL.: Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: An environmental connection. *APMIS*, 1998, 106 : 3-12.
2. SKAKKEBAECK N. : Possible carcinoma in situ of the testis *Lancet*, 1972, 2 : 516-517.
3. NICHOLSON PW., HARLAND S. : Inheritance and testicular cancer. *Br. J. Cancer*, 1995, 71 : 421-426.
4. HEIMDAL K., OLSSON H., TRETLI S., FLODGREN P., BORRESEN AL., FOSSA SD. : Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden *Br. J. Cancer*, 1996, 73 : 964-969.
5. FORMAN D., OLIVER RT., BRETT AR., MARSH SG., MOSES JH., BODMER JG., ET AL. : Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br. J. Cancer*, 1992, 65 : 255-262.
6. LEAHY MG., TONKS S., MOSES JH., BRETT AR., HUDDART R., FORMAN D. ET AL : Candidate regions for a testicular cancer susceptibility gene. *Hum. Mol. Genet.*, 1995; 4 : 1551-1555.
7. RAPLEY EA., CROCKFORD GP., TEARE D., BIGGS P., SEAL S., BARFOOT R. ET AL : Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat. Genet.*, 2000, 24 : 197-200.
8. STEVENS LC., HUMMEL KP. : A description of spontaneous congenital testicular teratomas in strain 129 mice. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1957, 18 : 719-747.
9. MATIN A., COLLIN GB., VARNUM DS., NADEAU JH. : Testicular teratocarcinogenesis in mice—a review. *APMIS.*, 1998, 106 : 174-182.
10. ASADA Y., VARNUM DS., FRANKEL WN., NADEAU JH. : A mutation in the *Ter* gene causing increased susceptibility to testicular teratomas maps to mouse chromosome 18. *Nat. Genet.*, 1994, 6 : 363-368.

11. SAKURAI T., KATOH H., MORIWAKI K., NOGUCHI T., NOGUCHI M. : The *ter* primordial germ cell deficiency mutation maps near *Grl-1* on mouse chromosome 18. *Mamm. Genome*, 1994, 5 : 333-336.
12. MATIN A., COLLIN GB., ASADA Y., VARNUM D., NADEAU JH. : Susceptibility to testicular germ-cell tumours in a 129.MOLF-Chr 19 chromosome substitution strain. *Nat. Genet.*, 1999 23 : 237-40
13. GHIMENTI C., TANNERGARD P., WAHLBERG S., LIU T., GIULIANOTTI PG., MOSCA F. ET AL. : Microsatellite instability and mismatch repair gene inactivation in sporadic pancreatic and colon tumours *Br. J. Cancer*, 1999, 80 : 11-16.
14. HUDDART RA., WOOSTER R., HORWICH A., COOPER CS. : Microsatellite instability in human testicular germ cell tumours *Br. J. Cancer*, 1995, 72 : 642-645.
15. LOTHE RA., PELTOMAKI P., TOMMERUP N., FOSSA SD., STENWIG AE., BORRESEN AL. ET AL: Molecular genetic changes in human male germ cell tumors. *Lab. Invest.*, 1995, 73 : 606-614.
16. MURTY VV., RENAULT B., FALK CT., BOSL GJ., KUCHERLAPATI R., CHAGANTI RS. : Physical mapping of a commonly deleted region, the site of a candidate tumor suppressor gene, at 12q22 in human male germ cell tumors. *Genomics*, 1996, 35 : 562-70
17. MURTY VV., REUTER VE., BOSL GJ., CHAGANTI RS. : Deletion mapping identifies loss of heterozygosity at 5p15.1-15.2, 5q11 and 5q34-35 in human male germ cell tumors. *Oncogene*, 1996, 12 : 2719-2723.
18. PENG HQ., LIU L., GOSS PE., BAILEY D., HOGG D.: Chromosomal deletions occur in restricted regions of 5q in testicular germ cell cancer. *Oncogene*, 1999, 18 : 3277-3283.
19. CHAGANTI RS., HOULDSWORTH J. : The cytogenetic theory of the pathogenesis of human adult male germ cell tumors. *APMIS*, 1998, 106 : 80-83.
20. MURTY VV., HOULDSWORTH J., BALDWIN S., REUTER V., HUNZIKER W., BESMER P. ET AL : Allelic deletions in the long arm of chromosome 12 identify sites of candidate tumor suppressor genes in male germ cell tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1992, 89 : 11006-11010.
21. MURTY VV., MONTGOMERY K., DUTTA S., BALA S., RENAULT B., BOSL GJ. ET AL : A 3-Mb high-resolution BAC/PAC contig of 12q22 encompassing the 830-kb consensus minimal deletion in male germ cell tumors. *Genome Res.*, 1999, 9 : 662-671.
22. HOULDSWORTH J., REUTER V., BOSL GJ., CHAGANTI RS. : Aberrant expression of cyclin D2 is an early event in human male germ cell tumorigenesis. *Cell Growth Differ.*, 1997, 8 : 293-299.
23. VOSS AM., OOSTERHUIS JW., DE JONG B., BUIST J., KOOPS HS. : Cytogenetics of the carcinoma-in-situ of the testis. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1990, 46: 75-81.
24. BARTKOVA J., RAJPERT-DE MEYTS E., SKAKKEBAEK NE., BARTEK J. D-type cyclins in adult human testis and testicular cancer: relation to cell type, proliferation, differentiation, and malignancy. *J. Pathol.* 1999, 187 : 573-581.
25. WANG TC., CARDIFF RD., ZUKERBERG L., LEES E., ARNOLD A., SCHMIDT EV. : Mammary hyperplasia and carcinoma in MMTV-cyclin D1 transgenic mice *Nature*, 1994, 369 : 669-671.
26. BUCKLEY MF., SWEENEY KJ., HAMILTON JA., SINI RL., MANNING DL., NICHOLSON RI. ET AL: Expression and amplification of cyclin genes in human breast cancer. *Oncogene*, 1993, 8 : 2127-2133.
27. DEL SAL G. : The Mammalian cell cycle and its aberrations in cancer cells. *Adv. Clin. Pathol.*, 1997, 1 : 123-136.
28. GAO CY., ZELENKA PS. : Cyclins, cyclin-dependent kinases and differentiation. *Bioessays*, 1997, 19 : 307-315.
29. ROUSSEL MF. : The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene*, 1999, 18 : 5311-5317.
30. PAVLETICH NP. : Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdks, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors. *J. Mol. Biol.*, 1999, 287 : 821-828.
31. SIONOV RV., HAUPT Y. : The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene*, 1999, 18 : 6145-6157.
32. HEIDENREICH A., SCHENKMAN NS., SESTERHENN IA., MOSTOFI KF., MOUL JW., SRIVASTAVA S. ET AL Immunohistochemical and mutational analysis of the p53 tumour suppressor gene and the bcl-2 oncogene in primary testicular germ cell tumours. *APMIS*, 1998 106 : 90-99.
33. FLEISCHHACKER M., STROHMEYER T., IMAI Y., SLAMON DJ., KOEFFLER HP. : Mutations of the p53 gene are not detectable in human testicular tumors. *Mod. Pathol.*, 1994, 7 : 435-439.
34. PENG HQ., HOGG D., MALKIN D., BAILEY D., GALLIE BL., BULBUL M. ET AL. : Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. *Cancer Res.*, 1993, 53 : 3574-3578.
35. HATTA Y., HIRAMA T., TAKEUCHI S., LEE E., PHAM E., MILLER CW. ET AL. : Alterations of the p16 (MTS1) gene in testicular, ovarian, and endometrial malignancies. *J. Urol.*, 1995, 154 : 1954-1957.

ABSTRACT

Are there testicular cancer genes ?

K. McElreavey

The reply to this question depends on a precise definition of the question. Does one mean genes that cause tumor formation, genes that are responsible for susceptibility to testicular cancer or genes that are associated with tumor progression ? There is little evidence to support gene mutation as a cause of testicular cancer. Cancer formation is probably the result of a complex interaction between environmental factors and gene variants that may give a susceptibility to cancer. Testicular cancer susceptibility genes are now being mapped. Recently a locus on Xq has been defined that is associated with some familial cases of germ cell tumors. Most of these cases have a history of cryptorchidism, so the locus may be responsible for a susceptibility to undescended testis.

Other chromosomal rearrangements are associated with testicular cancer. These include interstitial deletions of 5q and 12q, and isochromosome 12p. The relationship between these changes and tumor formation or progression has yet to be established. Increasing evidence suggests that the isochromosome 12p may play an important role in testicular cancer, because this chromosomal rearrangement can be detected in carcinoma in situ cells which are considered to be the common ancestor of all types of testicular cancer. Multiple copies of a gene on 12p may influence cancer formation or development. A candidate factor is cyclin D2. This cyclin plays a key role in the progression of the cell cycle. Dysregulation of the cell cycle caused by the presence of an increased dose of cyclin D2 may play an important contribution in testicular cancer.

Key Words : Cyclin D, cell cycle, testicular cancer, oncogene