

睾丸生殖细胞肿瘤遗传易感性研究进展

段胜华, 陈 鹏

(新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘 要: 睾丸生殖细胞肿瘤是严重危害青壮年男性身体健康的疾病, 目前其病因尚未探明; 睾丸生殖细胞肿瘤发病年龄较早、没有明确环境致癌因素、存在明显种族发病差异、有较高遗传度; 因此从人群肿瘤遗传易感性角度着手研究, 更有助于探究发现其病因, 为筛查、诊断、预防及治疗提供依据。利用基于单核苷酸多态性的全基因组关联研究等研究方法, 近来国外发现了多个睾丸生殖细胞肿瘤发病相关基因, 使睾丸生殖细胞肿瘤的遗传易感性研究取得了重要的进展。

关键词: 睾丸生殖细胞肿瘤; 遗传易感性; 单核苷酸多态性; 基因

中图分类号: R737.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)06-0465-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A013

Research Progress on Genetic Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumor

DUAN Shen-hua, CHEN Peng

(Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Testicular germ cell tumors (TGCTs) is a disease that seriously endanger the health of young male, and its etiology has not been proven. TGCTs shows an early age of onset, undefined environmental carcinogens, obvious differences in the incidence of race, and high heritability. Therefore, from the perspective of population, genetic susceptibility to TGCTs will be more benefit to exploring its etiology, and provide evidence for screening, diagnosis, prevention and treatment. In recent years, genome-wide association studies (GWAS) and other research methods based on single nucleotide polymorphisms (SNPs), a number of TGCTs associated genes have been found, which makes the research of genetic susceptibility of TGCTs achieve significant progress. The related content will be reviewed herein.

Key words: testicular germ cell tumors (TGCTs); genetic susceptibility; single nucleotide polymorphisms (SNPs); gene

睾丸生殖细胞肿瘤 (testicular germ cell tumors, TGCTs) 严重危害青壮年男性身体健康, 在美国是 20~40 岁男性最常见、15~19 岁男性第二常见的恶性肿瘤^[1,2], 其他发达国家的情况也大多如此^[3-6]。全世界范围内, TGCTs 的年龄标化发病率不明原因一直在增高^[1,2,7-10], 过去 20 年已经升高了约 70%^[1,10]。而本病病因尚未探明。

TGCTs 发病有很大的地域差异和种族差异。发病率最高的是斯堪的纳维亚半岛、德国、瑞士和新西

兰人, 美国、智利、英国、澳大利亚人处于中间水平, 非洲和亚洲人群最低^[1-6,11,12], 发病率的差异可达 5~10 倍^[1,5]; 亚洲地区发病率约为 1/10 万, 我国的发病率估计也在这个水平^[11]; 这种发病率的种族性差异和地域性分布性差异表明了其发生可能是由遗传和环境共同作用的结果。

一些移民流行病学资料发现, 第二代以后移民的发病率有趋向于原住民的趋势, 提示发病可能与某些社会、经济、环境因素有联系^[3,4,12,13]。但是至今为止, 各项流行病学研究结果之间相互矛盾, 尚未发现与疾病发生密切相关的明确的环境危险因素^[13]。利用 meta 分析对关于围产期因素的流行病学资料

收稿日期: 2015-11-26; 修回日期: 2016-01-10

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技援疆项目计划 (指令性) 项目 (2013911117)

通讯作者: 陈鹏, E-mail: chenpeng9@126.com

进行分析后,确定了一些个体环境相关因素^[14,15]:隐睾、孕期出血、低出生体重(早产)、腹股沟疝、双生子等,隐睾的人群归因危险度达到4.3%~10%。另外,生殖系统畸形,特别是尿道下裂也是该病危险因素^[16]。

家族性TGCTs虽然只占全部患者的1%~2%^[17,18],但目前本病能确定的危险因素有:隐睾、家族史、睾丸萎缩、不育、个人睾丸肿瘤史、小管内生殖细胞瘤(intratubular germ cell neoplasia,ITGCN)、生殖系统畸形以及上述其他围产期因素^[1,14-18]等,均提示本病与个体遗传环境密切相关。也就是说,TGCTs可能较其他大多数癌症有更高的遗传度^[19]。TGCTs的发病更可能是以遗传学因素为主,并与一些特定个体环境因素而非社会环境因素相互作用的结果。

对于像TGCTs这样发病年龄较早、无明确环境致癌因素、存在明显种族发病差异、有更高遗传度的肿瘤,从人群肿瘤遗传易感性的角度着手研究,将更有助于我们探究和发现病因,为筛查、诊断、预防及治疗提供可靠的理论依据。近年来,利用基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)的研究方法,国外关于TGCTs的遗传易感性研究取得了重要的进展。

1 基于全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)的发现

1.1 研究结果

最早是2009年,英国^[20]和美国^[21]课题组分别报道了SPRY4基因、KITLG基因与TGCTs相关;英国课题组还报道了BAK1基因的关联。报道的KITLG基因特定SNP位点危险基因型纯合子变异与TGCTs的关联强度(OR=6)是其他肿瘤GWAS研究中从未报道过的^[22]。根据国际人类基因组单体型图计划HapMap3数据库资料,KITLG基因的疾病相关变异在白人和黑人正常人群中也有显著性差异,因此,KITLG基因差异频率的群体性差异可以部分解释TGCTs发病的种族差异^[21]。英国的Turnbull等^[23]在2010年又报道了3个基因或基因区域:ATF7IP、DMRT1、TERT-CLPTMIL与TGCTs相关。2011年Kanetsky等^[24]报道DMRT1基因另一SNP位点rs7040024多态性与TGCTs相关,而且,当其与KITLG基因SNP位点rs4474514均为危险基因型

纯合子时,将进一步提高患病风险(OR=14.1,95%CI:5.12~38.6; $P=2.98\times10^{-7}$)。这6个基因的8个SNPs位点可以解释15%的TGCT遗传危险度^[25]。

2013年后,以GWAS为基础,采用更多手段又有很多新的发现。Schumacher等^[26]对两个GWAS数据进行meta分析,再进行5个独立样本集的验证,确定了UCK2基因与TGCTs的关联。Chung等^[27]对3个GWAS数据进行meta分析,再进行6个独立样本集的验证,确定了4个新的基因位点或者基因区域:HPGDS、MAD1L1、RFWD3、RAD51C/TEX14PPM1E与TGCTs的关联。MAD1L1基因SNP位点rs12699477的疾病相关危险等位基因型在欧洲人群更为常见(29%),而在非洲人群较为少见(8%)^[28],与KITLG基因的情况一样,部分解释了TGCTs发病的种族差异。英国睾丸癌协作组^[29]则在进行了大样本GWAS后,挑选694个SNPs位点,采用定制Illumina iSelect基因分型芯片(iCOGS array)方法进行更大独立样本的研究,发现了9个与TGCTs关联的SNPs位点,除了已有报道的UCK2,其他对应的染色体定位或基因、基因区域包括:1q22、DAZL、CENPE、CATSPER3/PITX1、PRDM14、RFWD3、RAD51C/TEX14PPM1E、21q22.3。这些新位点的协同作用说明4%~6%的TGCT遗传危险度。Litchfield等^[30]将GWAS和iCOGS芯片联合分析,对发现的8个新关联SNPs在第三阶段进行扩大样本的验证,再对这三阶段进行固定效应meta分析,发现位于3q25.31基因间隔区(intergenic region)的SNP位点rs1510272与TGCTs关联。Kristiansen等^[31]在瑞典和挪威人群1326例病例及6687例对照,包含610240个SNPs位点的GWAS研究中,只发现了3个新的SNP位点(rs7501939 in 17q12,rs1116194和rs7258199 in 19q11)有临界意义;第二阶段,他们选择第一阶段研究中 $P<10^{-4}$ 的10个区域、英国GWAS研究中 $P<0.05$ 而他们在第一阶段研究中 $P<10^{-3}$ 的5个区域共27个SNP,加上13个近期报道的TGCTs易感性相关SNP位点,在710例病例(包括患者及其父母三人为一组)、289例单独病例及290例对照样本中进行验证分析并评估亲本起源效应;然后再进行固定效应meta分析;在将3个阶段结果结合分析后,最终确定位于17q12 HNF1B基因内含子上的rs7501939(OR=0.78,95%CI:0.67~0.84, $P=$

1.1×10⁻⁹)及位于 19p12 的 rs2195987(OR=1.31,95% CI:1.19~1.45,P=3.2×10⁻⁸) 两个新的 SNP 位点与 TGCTs 显著性相关,而且既往报道的 SNP 位点除 rs17021463 外,其余均证实与 TGCTs 有显著性相关。最后,他们从肿瘤组织学及侨居国等方面探讨了 2 个新发现位点以及之前报道的 TGCTs 相关的 12 个位点的亲本起源效应和病因异质性,没有阳性发现。

到目前为止,基于 GWAS 研究,已经发现 21 个位点超过 31 个 SNPs 与 TGCTs 相关联,应该可以说超过 20% 的 TGCT 遗传危险度。

1.2 相关基因的功能

GWAS 研究发现的各个基因的功能叙述总结起来,大致可以分为以下几个方面:KIT-KITL 信号通路(KITL,SPRY4 和 BAK1);端粒酶调节(TERT/CLPTM1L,ATF7IP 和 PITX1);生殖细胞分化和/或细胞专一性(DAZL 和 PRDM14);性别决定(DMRT1 和 HNF1B);精子发生和雄性生殖细胞发育(HPGDS,CATSPER3 和 PPM1E);微管组装(TEX14,CENPE,PMF1 和 MAD1L1);DNA 修复(RFWD3 和 RAD51C);DNA 复制(UCK2 和 MCM3AP)。

1.3 研究结果的验证

对于这些基因,一些学者针对不同人群和种族、不同类型、不同表型 TGCT 进行了重复验证和进一步深入探索研究。

Kratz 等^[32]在对家族性 TGCTs 的研究中证实,BAK1、DMRT1 基因以及 TERT/CLPTM1L 基因区与家族性 TGCTs 相关,另外还发现 TERT 基因 rs4975605 位点、KITLG 基因 rs2046971 位点的多态性与家族性 TGCTs 相关,由此认为家族性和散发性 TGCTs 有共同的遗传学基础。PDE11A 基因的种系突变(germline mutations)与家族及双侧 TGCTs 相关^[33],而 Azevedo 等^[34]的研究发现,具有 PDE11A 基因异常的家族性 TGCTs 患者,KITLG 基因异常的频率也很高,提示 cAMP 和 c-KIT 信号通路在家族性和散发性 TGCTs 的形成中都起着重要作用。Poynter 等^[35]关注儿童及青春期的 TGCTs,发现 KITLG、SPRY4 基因与青春期 TGCTs 相关,而 BAK1 基因则与青春期及儿童 TGCTs 均相关。Ferlin 等^[36]发现,KITLG 基因与睾丸精原细胞肿瘤(seminoma)的相关性明显大于非精原细胞瘤(nonseminoma),而且,其致病 SNPs 等位基因型也并不像推测的那样与精子质量有关。

Lessel 等^[37]在克罗地亚人群中用 6 个 SNPs 验证了 ATF7IP、BAK1、DMRT1、KITLG、SPRY4 和 TERT/CLPTM1L 与 TGCTs 的关联,其中 ATF7IP 基因虽然与研究 TGCTs 样本的关联并不强,但与肿瘤的侵袭性关联更为紧密。Kratz 等^[38]选取 7 个 SNPs 位点,加上与 TGCTs 相关的 Y 染色体无精子因子 C 区域(azoospermia factor C,AZFc)的 gr/gr 缺失^[39],用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristics curve,ROC curve)绘制 TGCT 遗传模型,得到的曲线下面积(area under curve,AUC)为 69.2%,他们评估,在具有这 8 个危险变异的白人人群中,变异数目最多的 1% 的人,发生 TGCTs 的风险是不具危险变异人群的 10.5 倍。Karlsson 等^[40]也验证了 ATF7IP、BAK1、DMRT1、KITLG、SPRY4 和 TERT 与瑞典、挪威人群样本的关联;他们采用的 SNPs 位点与 GWAS 研究有所不同,因此报道的关联位点也不同;同时,与 Ferlin 等^[36]的报道不同,没有发现这些基因与精原细胞瘤的相关性大于非精原细胞瘤;另外,发现 SPRY4 基因 rs10463352 位点与 TGCTs 的关联存在亲本起源影响(parent-of-origin effect):母源性 OR=1.72,父源性 OR=0.99,交互作用 P=0.0013。但是 Kristiansen 等^[31]的研究并没有发现这种亲本起源影响。Koster 等^[41]假设 DMRT1 以外其他的性别决定基因也与 TGCTs 关联,他们利用 3 个独立 GWAS 研究数据集,采用 3 种不同统计分析方法对包含 DMRT1 在内的 32 个性别决定基因的 SNPs 进行评估,发现即使去除 DMRT1,3 个数据集也都显示出了有统计学意义的关联,尽管 3 组数据集显示的特定 SNPs 的关联强度有差异,但除了 DMRT1,还有 3 个分属 GATA4、IGF1R、ZFPM2 的候选 SNPs 在 3 组数据集中都显示了较高的关联强度,提示其他性别决定基因组在 TGCTs 形成中可能起作用。可是 Kristiansen 等^[31]的研究没有证实以上推测,而是找到了其他与性别决定相关的基因 HNF1B 与 TGCTs 的关联。

2 基于其他研究策略的发现

Nathanson 等^[39]曾报道 AZFc gr/gr 缺失与散发及家族性 TGCTs 相关;Horvath 等^[33]报道 PDE11A 基因的种系突变与家族性及双侧 TGCTs 相关。

Cook 等^[42]对 15 个 8q24 区域 SNPs 的研究虽然

未能说明其与美国人群 TGCTs 相关,但有 3 个 SNP 位点与非精原细胞瘤可能相关。Andreassen 等^[43]对瑞典、挪威人群的研究也未发现 8q24 区域 SNPs 与 TGCTs 相关,但发现 *PTEN* 基因的一个 SNP 位点 rs11202586 与 TGCTs 非高度显著性存在关联。Cook 等^[44]在研究 15 个与身高相关基因的 SNPs 位点时发现,*UQCC* 基因、*GDF5* 基因与 TGCTs 相关。

Purdue 等^[41]报道 *INHA* 基因 rs2059693 与白种人 TGCTs 相关,特别是非精原细胞瘤、畸胎瘤、畸胎瘤。瑞典 Västermark 等^[46]发现 *AR* 基因与 TGCTs 相关,表现为 *AR* 基因 GGC(n)多态重复长度的缩短(<23)与肿瘤转移风险增加相关。而 Davis-Dao 等^[47]则报道 *AR* 基因 CAG(n)多态重复长度的缩短(≤19)与精原细胞瘤有关联。近期 Grassetti 等^[48]也报道了 CAG(n)与 TGCTs 的关联,不同的是,他们发现 CAG(n)的缩短和增长(<21,>24)均增加肿瘤患病风险,而且与分期呈正相关;另外,CAG(n)长度变化似乎与非精原细胞瘤的关联性更明显。Kristiansen 等^[49]针对北欧挪威、瑞典人群的研究发现,*ESR2*、*CYP19A1* 基因的 SNPs 与 TGCTs 相关。Brokken 等^[50]报道,除 *ESR2* 基因外,*LHCGR*、*ESR1* 基因的 SNPs 也与 TGCTs 相关,而且分别与转移及精原细胞肿瘤相关。Ferlin 等^[51]和 Chia 等^[52]报道 *HSD17B4* 基因与 TGCTs 相关,也有人报道 *CYP1A1* 基因与 TGCTs 相关^[52,53],Kristiansen 等^[53]报道认为 *CYP1A1* 基因可能与精原细胞瘤关联更大;Chia 等认为 *HSD17B4*、*CYP1A1* 可能是通过参与 TGCTs 发生有联系的内分泌腺破坏化学物质—永久性有机污染物(persistent organic pollutants,POPs)的代谢而影响发病^[52]。而 Figueroa 等^[54]没有发现 *CYP1A1* 基因 SNPs 与总体 TGCTs 研究样本的相关性,但与其中非精原细胞瘤相关。Ferlin 等^[55]还曾另外报道过 *FSHR* 基因 4 个 SNPs 与 TGCTs,特别是非精原细胞瘤有关联。Kristiansen 等^[56]报道挪威人群 LHR(即 *LHCGR*)基因另一位点 Asn312Ser 杂合子型与 TGCTs 相关。Brokken 等^[57]还曾另外报道过 *AHRR* 的 4 个 SNPs 与 TGCTs 的转移相关。

可以看出,非 GWAS 策略研究发现的的相关基因,大多是与性激素及其代谢相关的。

这些报道中,有一些研究结果相互矛盾,除了上面提到的 *CYP1A1* 基因的矛盾结果^[52-54],还有 Ferlin

等^[51]的研究均没有发现 *ESR1*、*ESR2*、*CYP19A1*、*CYP1A1* 基因与 TGCTs 的相关性。对于 *ESR1*、*ESR2*、*CYP19A1* 基因的阴性结果,考虑也可能与在研究中选择的 SNPs 位点有关。而针对 *CYP1A1* 基因的不同结果,Kristiansen 等^[53]认为,虽然三项研究都来自高加索人种,但美国^[54]、意大利^[51]以及他们研究的挪威白人在遗传上的细微差异并不能排除。另外,*AR* 基因 CAG(n)多态重复长度的结果也相互矛盾^[46-48],Davis-Dao 等^[47]认为这可能是由于不同研究采用不同割点(cutpoints)分类 CAG 重复长度所造成的。

3 展 望

TGCTs 是目前已知的与遗传因素关系最为密切的肿瘤,但还有很多现象和问题值得思考,比如,采用 GWAS 以外的其他策略发现的 TGCTs 关联基因没有一个能在 GWAS 研究中被重复、验证;在 GWAS 研究的验证中,不同临床特征样本、不同种族中存在细微差异;非 GWAS 策略研究有一些研究结果相互矛盾。这些现象和问题说明,根据目前的研究结果,尚不足以确定 TGCTs 的患病风险生物学标志,距离能够筛查和确定 TGCTs 患病高危人群还有很长的路要走。

为了接近和达到这一目标,已有发现在不同种族人群中的验证评估、结合个人环境因素以及临床病理学因素的深入研究、采用不同检测策略以及多种策略联合应用的研究、对关联基因的功能验证及对信号通路的深入研究等,是研究者下一步应该进行的。在国外,基于甲基化(methylation)^[58,59]、拷贝数变异(copy number variant,CNV)^[60,61]、微小 RNA(micro RNA)^[62-64]、外显子测序(whole-exome sequencing)^[65,66]等的研究均在进行中。未来,正如 Razzak^[67]在 2013 年就说过的,这些 TGCTs 遗传危险因素必定能与非遗传学危险因素结合在一起,为临床提供有价值的诊断、筛查模型。

参考文献:

- [1] Wein AJ,Kavoussi LR,Novick AC,et al. Campbell-Walsh urology[M]. 11th Edition(International Edition). Philadelphia,PA:Elsevier,Inc.,2016.784.
- [2] Shah MN,Devesa SS,Zhu K,et al. Trends in testicular

- germ cell tumours by ethnic group in the United States[J]. *Int J Androl*, 2007, 30(4):206–214.
- [3] Levine H, Afek A, Shami A, et al. Risk of germ cell testicular cancer according to origin: a migrant cohort study in 1,100,000 Israeli men [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8): 1878–1885.
 - [4] Hemminki K, Mousavi SM, Brandt A, et al. Histology-specific risks in testicular cancer in immigrants to Sweden[J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2010, 17(2):329–334.
 - [5] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. *Cancer Incidence in Five Continents[M]*. Volume 8. Lyon, France: IARC Press, 2002.
 - [6] Jacobsen R, Moller H, Thoresen SO, et al. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark [J]. *Int J Androl*, 2006, 29(1): 199–204.
 - [7] Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, et al. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(5):1151–1159.
 - [8] Bery A, Matzkin H, Liphshitz I, et al. Epidemiological characteristics and trends of testicular cancer in Israel 1992–2002[J]. *Harefuah*, 2007, 146(7):515–519, 575.
 - [9] Bray F, Richiardi L, Ekbom A, et al. Trends in testicular incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(12):3099–3111.
 - [10] Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer [J]. *Clin Epidemiol*, 2013, 5(1):417–427.
 - [11] Zhang HY. Testicular cancer epidemiology study progress [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2007, 32(3):274–275. [张宏艳. 睾丸肿瘤流行病学研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(3):274–275.]
 - [12] Mousavi SM, Sundquist J, Hemminki K. Cancer incidence among Turkish, Chilean, and North African first-generation immigrants in Sweden compared with residents in the countries of origin and native Swedes [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2013, 22(1):1–7.
 - [13] Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer[J]. *BJU Int*, 2009, 104(9):1329–1333.
 - [14] Cook MB, Akre O, Forman D, et al. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer - experiences of the son [J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(6):1605–1618.
 - [15] Liu CY. Perinatal care and intervene of birth defects[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2008, (8): 125–126. [刘春英. 围产期保健与出生缺陷干预[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, (8):125–126.]
 - [16] Trabert B, Zugna D, Richiardi L, et al. Congenital malformations and testicular germ cell tumors [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(8):1900–1904.
 - [17] Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database [J]. *Int J Cancer*, 2002, 99(2):260–266.
 - [18] Mai PL, Friedlander M, Tucker K, et al. The International Testicular Cancer Linkage Consortium: a clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindred[J]. *Urol Oncol*, 2010, 28(5):492–499.
 - [19] Kratz CP, Bratslavsky G, Shi J. The clinical utility of testicular cancer risk loci[J]. *Genome Med*, 2011, 3(5):1.
 - [20] Rapley EA, Turnbull C, Olama AAA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(7):807–810.
 - [21] Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(7):811–815.
 - [22] Chanock S. High marks for GWAS[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(7):765–766.
 - [23] Turnbull C, Rapley EA, Seal S, et al. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7):604–607.
 - [24] Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. A second independent locus within DMRT1 is associated with testicular germ cell tumor susceptibility[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(15):3109–3117.
 - [25] Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour[J]. *Int J Androl*, 2011, 34(4 Pt 2):86–97.
 - [26] Schumacher FR, Wang Z, Skotheim RI, et al. Testicular germ cell tumor susceptibility associated with the UCK2 locus on chromosome 1q23 [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(13):2748–2753.
 - [27] Chung CC, Kanetsky PA, Wang Z, et al. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6):680–685.
 - [28] Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, et al. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations[J]. *Nature*, 2010, 467(11):52–58.
 - [29] Ruark E, Seal S, McDonald H, et al. Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6):686–689.
 - [30] Litchfield K, Sultana R, Renwick A, et al. Multistage genome-wide association study identifies new susceptibility locus for testicular germ cell tumour on chromosome

- 3q25[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(4): 1169–1176.
- [31] Kristiansen W, Karlsson R, Rounge TB, et al. Two new loci and gene sets related to sex determination and cancer progression are associated with susceptibility to testicular germ cell tumor[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(14): 4138–4146.
- [32] Kratz CP, Han SS, Rosenberg PS, et al. Variants in or near KITLG, BAK1, DMRT1, and TERT-CLPTM1L predispose to familial testicular germ cell tumour [J]. *J Med Genet*, 2011, 48(7): 473–476.
- [33] Horvath A, Korde L, Greene MH, et al. Functional phosphodiesterase 11A mutations may modify the risk of familial and bilateral testicular germ cell tumors [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5301–5306.
- [34] Azevedo MF, Horvath A, Bornstein ER, et al. Cyclic AMP and c-KIT signaling in familial testicular germ cell tumor predisposition [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 1393–1400.
- [35] Poynter JN, Hooten AJ, Frazier AL, et al. Associations between variants in KITLG, SPRY4, BAK1, and DMRT1 and pediatric germ cell tumors [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(3): 266–271.
- [36] Ferlin A, Pengo M, Pizzol D, et al. Variants in KITLG predispose to testicular germ cell cancer independently from spermatogenic function [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(1): 101–108.
- [37] Lessel D, Gamulin M, Kulis T, et al. Replication of genetic susceptibility loci for testicular germ cell cancer in the Croatian population[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(8): 1548–1552.
- [38] Kratz CP, Greene MH, Bratslavsky G, et al. A stratified genetic risk assessment for testicular cancer [J]. *Int J Androl*, 2011, 34(4 Pt 2): e98–e102.
- [39] Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor [J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(6): 1034–1043.
- [40] Karlsson R, Andreassen KE, Kristiansen W, et al. Investigation of six testicular germ cell tumor susceptibility genes suggests a parent-of-origin effect in SPRY4 [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(16): 3373–3380.
- [41] Koster R, Mitra N, D'Andrea K, et al. Pathway-based analysis of GWAS data identifies association of sex determination genes with susceptibility to testicular germ cell tumors[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(22): 6061–6068.
- [42] Cook MB, Graubard BI, Quraishi SM, et al. Genetic variants in the 8q24 locus and risk of testicular germ cell tumors[J]. *Hum Genet*, 2008, 123(4): 409–418.
- [43] Andreassen KE, Kristiansen W, Karlsson R, et al. Genetic variation in AKT1, PTEN and the 8q24 locus, and the risk of testicular germ cell tumor[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(7): 1995–2002.
- [44] Cook MB, Chia VM, Berndt SI, et al. Genetic contributions to the association between adult height and testicular germ cell tumors[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 731–739.
- [45] Purdue MP, Graubard BI, Chanock SJ, et al. Genetic variation in the inhibin pathway and risk of testicular germ cell tumors[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 3043–3048.
- [46] Västermark Å, Giwercman YL, Hagströmer O, et al. Polymorphic variation in the androgen receptor gene: association with risk of testicular germ cell cancer and metastatic disease[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 47(3): 413–419.
- [47] Davis-Dao CA, Siegmund KD, Vandenberg DJ, et al. Heterogenous effect of androgen receptor CAG tract length on testicular germ cell tumor risk: shorter repeats associated with seminoma but not other histologic types [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(8): 1238–1243.
- [48] Grassetti D, Giannandrea F, Paoli D, et al. Androgen receptor polymorphisms and testicular cancer risk [J]. *Andrology*, 2015, 3(1): 27–33.
- [49] Kristiansen W, Andreassen KE, Karlsson R, et al. Gene variations in sex hormone pathways and the risk of testicular germ cell tumour: a case-parent triad study in a Norwegian-Swedish population [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(5): 1525–1535.
- [50] Brokken LJ, Lundberg-Giwercman Y, De-Meyts ER, et al. Association of polymorphisms in genes encoding hormone receptors ESR1, ESR2 and LHCGR with the risk and clinical features of testicular germ cell cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 35(2): 279–285.
- [51] Ferlin A, Ganz F, Pengo M, et al. Association of testicular germ cell tumor with polymorphisms in estrogen receptor and steroid metabolism genes [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): 17–25.
- [52] Chia VM, Li Y, Quraishi SM, et al. Effect modification of endocrine disruptors and testicular germ cell tumour risk by hormone-metabolizing genes [J]. *Int J Androl*, 2009, 33(4): 588–596.
- [53] Kristiansen W, Haugen TB, Witczak O, et al. CYP1A1, CYP3A5 and CYP3A7 polymorphisms and testicular cancer susceptibility[J]. *Int J Androl*, 2011, 34(1): 77–83.
- [54] Figueroa JD, Sakoda LC, Graubard BI, et al. Genetic variation in hormone metabolizing genes and risk of testicular germ cell tumors [J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(9): 917–929.
- [55] Ferlin A, Pengo M, Selice R, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms of FSH receptor gene suggests association with testicular cancer susceptibility [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(2): 429–437.

- [56] Kristiansen W, Aschim EL, Andersen JM, et al. Variations in testosterone pathway genes and susceptibility to testicular cancer in Norwegian men [J]. *Int J Androl*, 2012, 35(6):819-827.
- [57] Brokken LJ, Lundberg-Giwerzman Y, Meyts ER, et al. Association between polymorphisms in the aryl hydrocarbon receptor repressor gene and disseminated testicular germ cell cancer[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2013, 4(Article 4):1-6.
- [58] Mirabello L, Savage SA, Korde L, et al. LINE-1 methylation is inherited in familial testicular cancer kindreds[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11(1):1-9.
- [59] Mirabello L, Kratz CP, Savage SA, et al. Promoter methylation of candidate genes associated with familial testicular cancer[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2012, 3(3):213-227.
- [60] LeBron C, Pal P, Brait M, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in testicular primary seminoma using high resolution single nucleotide polymorphism arrays[J]. *Genomics*, 2011, 97(6):341-349.
- [61] Silveira SM, da Cunha IW, Marchi FA, et al. Genomic screening of testicular germ cell tumors from monozygotic twins[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(1):181.
- [62] Novotny GW, Belling KC, Bramsen JB, et al. MicroRNA expression profiling of carcinoma in situ cells of the testis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3):365-379.
- [63] Gillis AJ, Rijlaarsdam MA, Eini R, et al. Targeted serum miRNA(TSmiR) test for diagnosis and follow-up of(testicular) germ cell cancer patients:a proof of principle [J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(6):1083-1092.
- [64] Rounge TB, Furu K, Skotheim RI, et al. Profiling of the small RNA populations in human testicular germ cell tumors shows global loss of piRNAs [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:153.
- [65] Litchfield K, Summersgill B, Yost S, et al. Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:5973.
- [66] Cutcutache I, Suzuki Y, Tan IB, et al. Exome-wide sequencing shows low mutation rates and identifies novel mutated genes in seminomas[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(1):77-83.
- [67] Razzak M. Testicular cancer;New studies identify susceptibility loci, implicated genes [J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(7):370.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。