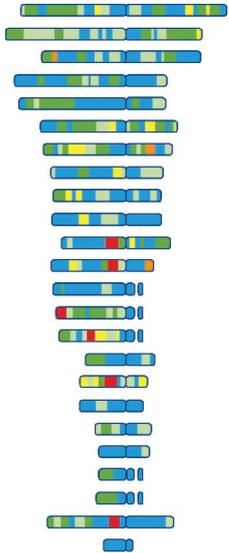


Testikuläres Carcinoma in situ

Sind die Vorläuferzellen der meisten Hodenkarzinome pluripotent?



Vor mehr als 30 Jahren wurde das testikuläre Carcinoma in situ (CIS) erstmals beschrieben. Schon bald darauf gab es Anhaltspunkte dafür, daß diese Vorläuferzellen der meisten Hodentumoren fötalen Ursprungs sein könnten. Mit Hilfe modernster Untersuchungsmethoden wie insbesondere den DNA-Microarrays kam man in jüngster Zeit zu Ergebnissen, die die Abstammung des testikulären CIS von primordialen Keimzellen oder frühen Gonozyten nahelegen. Zudem wurden vermehrt Gemeinsamkeiten des Phänotyps von CIS mit dem von embryonalen Stammzellen deutlich. Darüber hinaus weist das testikuläre CIS eine Reihe von Merkmalen auf, wie sie den hypothetischen Krebsstammzellen zugeschrieben werden, mit der Besonderheit, pluripotent zu sein [1, 2].

Zellen des präinvasiven CIS haben die Fähigkeit, sich in zahlreiche somatische Tumortypen zu differenzieren

Das Carcinoma in situ (CIS) gilt anerkanntermaßen als der gemeinsame Vorläufer nahezu aller testikulärer Keimzelltumoren bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Aus CIS-Zellen können entweder Seminome oder Nichtseminome entstehen. Beide Keimzelltumoren treten etwa gleich häufig auf. Während die Seminome einen keimzellartigen Phänotyp beibehalten, bewahren die Nichtseminome verschiedene Merkmale embryonaler Stammzellen. Zu den Nichtseminomen zählen die embryonalen Karzinome, unterschiedliche Zusammensetzungen differenzierter teratomatöser Gewebsbestandteile und Dottersacktumoren.

CIS-Zellen befinden sich innerhalb der Hodentubuli entlang der Basalmembran. Sie sind größer als normale Spermatogonien und fallen durch unregelmäßig geformte Zellkerne mit

grobkörnigem Chromatin auf. In Tubuli mit CIS finden sich darüber hinaus nur noch Sertoli-Zellen.

CIS-Zellen haben eine Reihe gemeinsamer Merkmale mit primordialen Keimzellen und frühen Gonozyten

Plazentare alkalische Phosphatase ist ein klassischer Marker für primordiale Gonozyten und wird auch in CIS exprimiert, so daß das Enzym routinemäßig zu dessen histochemischen Nachweis genutzt wird.

Unter Verwendung eines sehr großen Microarray wurde vom gesamten menschlichen Genom ein Expressionsmuster des testikulären CIS erstellt, um es mit dem von embryonalen Stammzellen zu vergleichen. Hierbei zeigte sich, daß mindestens etwa 35 % der in CIS überexprimierten Gene bereits zuvor in Zelllinien nachgewiesen worden waren, die sich aus embryonalen Stammzellen ableiten [3].

In embryonalen Stammzellen werden zwei Gene für Transkriptionsfaktoren

(*POU5F1* und *NANOG*) exprimiert, deren Funktion für die Pluripotenz und die Fähigkeit zur Selbsterneuerung bekanntermaßen unentbehrlich sind. Beide Transkriptionsfaktoren werden auch in testikulären CIS-Zellen exprimiert [3]. Diese Gemeinsamkeit von CIS mit embryonalen Stammzellen ist wohl das kräftigste Indiz zur Bestätigung der Hypothese, wonach CIS-Zellen sehr frühen fötalen Ursprungs sind.

CIS-Zellen enthalten chromosomale Aberrationen und haben einen erhöhten Ploidiegrad

Der Genotyp von CIS-Zellen ist durch chromosomale Verluste und in höherem Maße durch chromosomale Zugewinne charakterisiert, so daß ein mittlerer Ploidiegrad von 1,5 vorgefunden wird. Involviert sind insbesondere 17q und 12p. Die Zugewinne von 12p – häufig in Form eines Isochromosoms – scheinen mit dem Erlangen invasiven Potentials verbunden zu sein.

In einer aktuellen Untersuchung wurden auf 12p nicht weniger als 73 Gene identifiziert, die in Keimzelltumoren überexprimiert werden. In embryonalen Karzinomen ist die Überexpression mehrerer Stammzell-assoziiierter Gene, die den eigentlichen Stammzelltypus repräsentieren, im Vergleich zu Seminomen relativ stärker ausgeprägt [4].

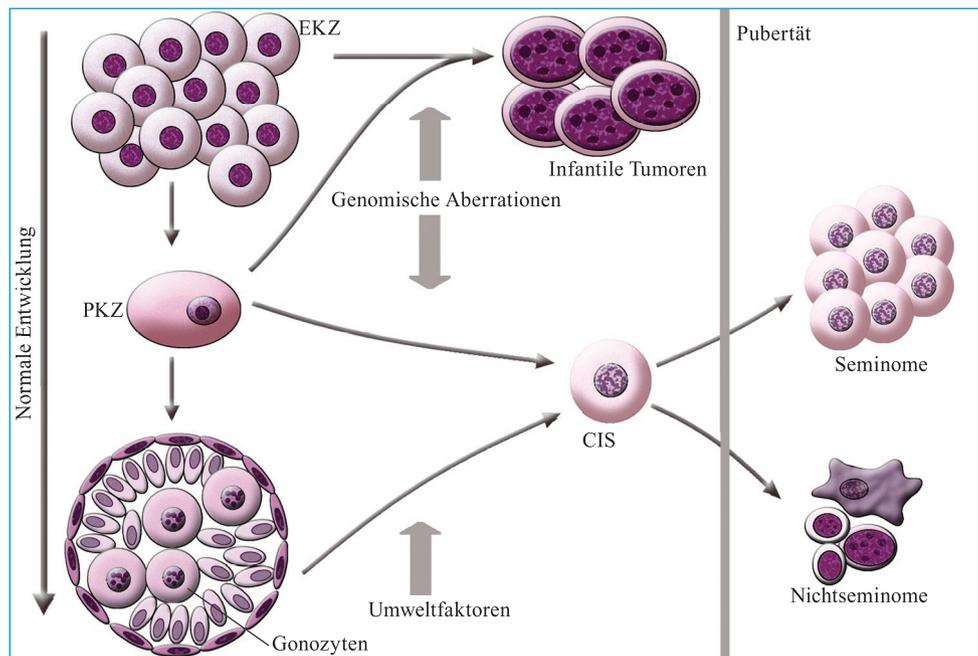
Hat das testikuläre CIS einzigartige Eigenschaften der postulierten Krebsstammzellen?

In ähnlicher Weise wie gewöhnliche epitheliale Stammzellen abgestorbene ausdifferenzierte, d. h. nicht mehr teilungsfähige Zellen in einem Epithelverband ersetzen, versorgen Krebsstammzellen den Tumor ständig mit neuen determinierten Zellen. Solche Krebsstammzellen bilden eine eigenständige Population, von deren Tochterzellen ein Teil auf Stammzellniveau verharrt, während ein anderer Teil zu determinierten Vorläuferzellen wird.

Die Besonderheit des testikulären CIS ist seine Abstammung von primordialen Stammzellen/Gonozyten und damit den einzigen Zellen im Körper, in denen einige der Pluripotenz-bewahrenden Faktoren embryonaler Stammzellen erhalten bleiben. Durch diese Pluripotenz ist es möglich, daß das testikuläre CIS Vorläufer sehr verschiedener Keimzelltumoren sein kann.

Der Anstoß zur neoplastischen Transformation erfolgt wahrscheinlich bereits in utero

Die Differenzierung primordialer Keimzellen bzw. Gonozyten zu infantilen Spermatogonien beginnt etwa in der 20. Schwangerschaftswoche und kann sich bis weit in das erste Lebensjahr hinein fortsetzen. Danach ist die Expression von Markern der primor-



Modellvorstellung zur Entwicklung von Keimzelltumoren:

Infantile Tumoren leiten sich direkt von primordialen Keimzellen (PKZ) ab. Fraglich ist allerdings, ob der Anstoß zur neoplastischen Transformation bereits von den embryonalen Keimzellen (EKZ) ausgeht. Testikuläre Keimzelltumoren bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen entstehen aus Carcinoma in situ (CIS). Deren Herkunft aus Gonozyten, die sich in einem Entwicklungsstillstand befinden, ist gesichert. Doch der Weg zur malignen Transformation könnte bereits in primordialen Keimzellen eingeschlagen werden (nach Almstrup K, et al. 2006).

dialen Keimzellen/Gonozyten wie der placentaren alkalischen Phosphatase normalerweise herunterreguliert, so daß sie sich im infantilen Keimepithel nicht mehr nachweisen läßt.

Die Inzidenz von testikulären Keimzelltumoren hat in den letzten Jahrzehnten merklich zugenommen. Es gibt hierbei jedoch deutliche geographische und ethnische Unterschiede, die dafür sprechen, daß ätiologisch sowohl genetische als auch umweltbedingte Risikofaktoren involviert sind.

Der Beginn der neoplastischen Transformation von frühen Keimzellen wird höchstwahrscheinlich in utero durch Störungen des Mikromilieus im Keimzellbereich ausgelöst. Insbesondere Hormone, aber auch auto- bzw. parakrine Faktoren sind an der Regulation der Differenzierungsprozesse beteiligt, bei denen es während einer längeren Periode zur allmählichen Herunterregulierung embryonaler Stammzeleigenschaften und der

Annahme spermatogonaler Funktionen kommt. Während dieser Phase reagiert das Keimepithel sehr sensitiv auf jede Art von Milieuveränderung, so daß der Entwicklungsprozeß unter Umständen in einigen Zellen zum Stillstand kommt.

Literatur:

- [1] Almstrup K, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, et al. 2006. From embryonic stem cells to testicular germ cell cancer – shall we be concerned? *Int J Androl* 29:211-218.
- [2] Almstrup K, Ottensen AM, Sonne SB, et al. 2005. Genomic and gene expression signature of the pre-invasive testicular carcinoma in situ. *Cell Tissue Res* 322:159-165.
- [3] Almstrup K, Hoei-Hansen CE, Wirkner U, et al. 2004. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma *in situ* revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res* 64:4736-4743.
- [4] Korkola JE, Houldsworth J, Chadalavada RSV, et al. 2006. Down-regulation of stem cell genes, including those in a 200-kb gene cluster at 12p13.31, is associated with *in vivo* differentiation of human male germ cell tumors. *Cancer Res* 66:820-827.

Red. ♦