

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΑΝΕΙΟ

PP128

Όγκοι Γεννητικών Κυττάρων TGCT – Προέλευση και Προγνωστικοί Δείκτες

Μπελαντής Χαράλαμπος Επικ.Επιμ.Β Ουρολογίας, Κανακάκης Ηλίας Ειδικ. Δήμου Αναστάσιος Ειδικ. Τζουλάκης Σταύρος Δ/ντης, Τζωρτζακάκης Δημήτρης Επιμ Α, Χαιρέτης Ιωάννης Δ/ντης Ουρολογική κλινική Βενιζέλειο Πανάνειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων είναι οι πιο συχνά διαγνωσμένοι συμπαγείς όγκοι των όρχεων σε άνδρες ηλικίας 15-44 ετών. Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλοι από 1.1000 έως 1.100.000 ανάλογα με την τοποθεσία. Η συχνότητά εμφάνισης είναι αυξανόμενη σε περιοχές με υψηλή εκβιομηχάνιση, παρουσία επιβαρυντικών περιβαλλοντικών, στρεσογόνων και γενετικών παραγόντων. Ποσοστά αύξησης πάνω από 2% ετησίως αναφέρονται σε πολλές δυτικές χώρες. Χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα καλή πρόγνωσή με ποσοστό επιβίωσης άνω των 5 ετών στο 95% των περιπτώσεων.

Η κλινική και βιοιατρική έρευνα σήμερα, λόγω αυξανόμενης συχνότητας και κλιμακούμενου επιπολασμού του συνδρόμου δυσγενεσίας των όρχεων, προσανατολίζεται στην ανεύρεση και προσδιορισμό νέων βιοδεικτών με έγκυρη διαγνωστική και προγνωστική σημασία. Σκοπός είναι η καθιέρωση βιοδεικτών που θα συμβάλλουν στην ταξινόμηση και στη πρόβλεψη κλινικών και θεραπευτικών αποτελεσμάτων, με χρήση στοχευμένων θεραπειών. Συνολικά η χρήση νέων διαγνωστικών και προγνωστικών παραγόντων θα συμβάλλει αποφασιστικά στη χάραξη νέων στρατηγικών στη διάγνωση και θεραπεία των όγκων των γεννητικών κυττάρων.

Τα ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα προσδιορίζονται ως πρόδρομα αρχέγονων γεννητικών κυττάρων κατά τη δεύτερη εβδομάδα κύησης (PGC). Γεγονός που συμβαίνει υπό την επίδραση σύνθετων μοριακών μηχανισμών και πολύπλοκων σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν σε πλήρη διαγραφή και αντικατάσταση γονιδιακών οδών, διαδικασία που ονομάζεται προδιαγραφή των γεννητικών κυττάρων. Τα PGC μεταναστεύουν στις νεοσχηματιζόμενες γονάδες κατά την 5 εβδομάδα κύησης. Στους εκκολαπτόμενους όρχεις η έκφραση σωματικών κυττάρων SRY καθορίζει τη αρσενική μοίρα από τη 8 εβδομάδα κύησης. Έπειτα εισέρχονται σε διαδοχικό γεννητικό επαναπρογραματησμό– επαναμεθυλίωση. Τελικά τα προ-σπερματογόνια από το 2 τρίμηνο κύησης υπό τη επίδραση ορμονικών σημάτων και αύξηση της τεστοστερόνης κατά τη μίνι εφηβεία 4-6 μήνες μετά τον τοκετό διαφοροποιούνται σε σπερματογόνια και τελικά σε ώριμους γαμέτες. Καθώς το έμβρυο αναπτύσσεται τα σωματικά κύτταρα των όρχεων πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Διαταραχή στην έκκριση των στεροειδών και των ανδρογονικών υποδοχέων επηρεάζει την αρσενική βλαστική σειρά προκαλώντας φαινοτυπικές διαταραχές και υπογονιμότητα, γεγονός που χαρακτηρίζει το σύνδρομο ορχικής δυσγενεσίας (TDS). Η προέλευση των όγκων των γεννητικών κυττάρων σχετίζεται με εναπομείναντα εμβρυικά βλαστικά κύτταρα που δεν διαφοροποιούνται και δεν εξαλείφονται με απόπτωση εντός των όρχεων των ενηλίκων. Τα κύτταρα αυτά προκαλούν νεοπλασία γεννητικών κυττάρων in situ και οδηγούν στην εμφάνιση των δύο κύριων υποτύπων καρκίνων όρχεων, σεμίνωμα και μη σεμινωμα. Πολλοί δείκτες που βρίσκονται στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα είναι παρόντες στα καρκινικά γεννητικά κύτταρα όπως PRDM1 (πρωτεΐνη ωρίμανσης Β λεμφοκυττάρων και μεταγραφικός καταστολέας που λειτουργεί ως μοριακός διακόπτης που καθορίζει τη γενεαλογία των κυττάρων) κατασταλτική μεταγραφική πρωτεΐνη,POU5F1,OCT4(μεταγραφικός παράγοντας για την εμβρυική ανάπτυξη – δημιουργία σχεδίου εμβρυικού σώματος, την πολυδυναμία των βλαστοκυττάρων και στη διαφοροποίηση των ιστών, δυσλειτουργία του προάγει των κυτταρικό πολλαπλασιασμό των γεννητικών κυττάρων σε συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA γνωστές ως μοτίβα οκταμερών αναστέλλοντας την απόπτωση τους),LIN28(πρωτεΐνη δέσμευσης RNA δρα στη μετα-μεταγραφική ρύθμιση μέσω αλληλεπίδραση με τα mRNA και αγγελιοφόρα RNA και κυρίως αυτά της οικογένειας let-7 που είναι αρνητικοί ρυθμιστές πολυδυναμίας των κυττάρων),NANOG(μεταγραφικός παράγοντας με κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση πολυδυναμίας και αυτοανανέωσης των βλαστοκυττάρων) SOX17(γονίδιο που κωδικοποιεί το μέλος SOX της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων HMG-box και απουσιάζει στα σεμινώματα αλλά εκφράζεται στα μη σεμινώματα),SOX2(γονίδιο που κωδικοποιεί ένα άλλο μέλος της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων HMG-box και εκφράζεται στα σεμινώματα συνδέεται με την πολυδύναμη κατάσταση των κυττάρων τους και συμβάλει στην πολλαπλασιαστική ικανότητα τους, υψηλά επίπεδα συσχετίζονται με πιο επιθετική συμπεριφορά).Χαρακτηριστική είναι επίσης η υπερμεθυλίωση του DNA που σχετίζεται με γονιδιακή σίγαση και τεκμηριώνεται στα μη σεμινώματα και η υπομεθυλίωση του DNA ιδιαίτερο γνώρισμα των σεμινωμάτων.

Οι μοριακοί μηχανισμοί που συμβάλουν στη προέλευση των γεννητικών κυττάρων είναι μητρικοί παράγοντες (μόρια RNA, πρωτεΐνες – πρόδρομες ενώσεις γεννητικών κυττάρων που αποτρέπουν τη σωματική διαφοροποίηση), επιγενετικοί μηχανισμοί (μεθυλίωση του DNA, τροποποιήσεις ιστόνης που συμβάλουν στη διατήρηση του προφίλ των γεννητικών κυττάρων), οδοί σηματοδότησης (μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών BMP, που περιέχουν χωρικές και χρονικές ενδείξεις προσδιορισμού της τύχης των γεννητικών κυττάρων), αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου (συντονίζουν την τύχη και μετανάστευση των γεννητικών κυττάρων). Πρόκειται για πολύπλοκους μηχανισμούς και οδούς σηματοδότησης, διαταραχή αυτών μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκινικών γεννητικών κυττάρων από της αλλαγές που υφίστανται τα εναπομείναντα βλαστικά κύτταρα εντός των όρχεων των ενηλίκων. Τα παραπάνω μπορεί να αποτελέσουν νέους βιοδείκτες με σημαντική διαγνωστική και προγνωστική σημασία για τους όγκους των γενετικών κυττάρων.

Βιβλιογραφία.

1. De Martino M, Chieffi P, Esposito F. miRNAs and Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumors: An Update. Int J Mol Sci. 2021;22(3).
2. Garcia-Alonso L, Lorenzi V, Mazzeo CI, Alves-Lopes JP, Roberts K, Sancho-Serra C, Engelbert J, Mareckova M, Gruhn WH, Botting RA, Li T, Crespo B, van Dongen S, Kiselev VY, Prigmore E, Herbert M, Moffett A, Chedotal A, Bayraktar OA, Surani A, Haniffa M, Vento- Tormo R. Single-cell roadmap of human gonadal development. Nature. 2022;607(7919):540-7.
3. Shen H, Shih J, Hollern DP, Wang L, Bowlby R, Tickoo SK, Thorsson V, Mungall AJ, Newton Y, Hegde AM, Armenia J, Sanchez-Vega F, Pluta J, Pyle LC, Mehra R, Reuter VE, Godoy G, Jones J, Shelley CS, Feldman DR, Vidal DO, Lessel D, Kulis T, Carcano FM, Leraas KM, Lichtenberg TM, Brooks D, Cherniack AD, Cho J, Heiman DI, Kasaian K, Liu M, Noble MS, Xi L, Zhang H, Zhou W, ZenKlusen JC, Hutter CM, Felau I, Zhang J, Schultz N, Getz G, Meyerson M, Stuart JM, Cancer Genome Atlas Research N, Akbani R, Wheeler DA, Laird PW, Nathanson KL, Cortessis VK, Hoadley KA. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. Cell Rep. 2018;23(11):3392-406.
4. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, McKinnell C, Macpherson S, Donat R, Shukla CJ, Jorgensen A, Meyts ER, Skakkebaek NE, Sharpe RM. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. JCI Insight. 2017;2(6):e91204.
5. Loveland KL, Klein B, Pueschl D, Indumathy S, Bergmann M, Loveland BE, Hedger MP, Schuppe HC. Cytokines in Male Fertility and Reproductive Pathologies: Immunoregulation and Beyond. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:307.