



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Expression von Zellzyklus regulierenden Proteinen in testikulären intraepithelialen Neoplasien und Keimzelltumoren des Hodens

Autor: Alex Förster
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. R. Grobholz

Hodentumoren (GCT) stellen die häufigsten malignen Neoplasien des Mannes in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren dar. Die GCT bilden eine inhomogene Gruppe von Neoplasien unterschiedlichster Histologie (Seminom, Embryonales Karzinom, Dottersacktumor, Teratom u.a.), denen eine gemeinsame Vorläuferläsion gemein ist, das sogenannte Carcinoma in situ oder auch testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN). Eine Unterscheidung, in welche der oben genannten Tumorformen sich die neoplastischen Zellen der TIN differenzieren werden, ist bisher nicht möglich.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein genaues Expressionsprofil verschiedener Regulatoren des Zellzyklus (PTEN, AKT1/2, p27^{KIP1}, Cyclin E, Cdk-2), die eine Rolle bei Zellwachstum und –differenzierung spielen, auf der Protein-Ebene in Hodentubuli mit normaler Spermatogenese, TIN und invasiven GCT ermittelt, miteinander verglichen und ihre Rolle bei der Tumorentstehung und -progression untersucht. Da die TIN auch von diagnostischer Wertigkeit bei der Untersuchung kontralateraler Hodenbiopsate von Patienten mit GCT sind, kommt einer möglichen Vorhersage über das weitere biologische Verhalten der TIN eine große Bedeutung zu.

Die vorliegende Arbeit konnte darlegen, dass einzelne dieser Regulatoren wie PTEN oder auch AKT1/2 weder in den Keimzellen des tumorfreien Hodengewebe noch in neoplastischen Zellen der TIN oder invasiven GCT nachweisbar waren und somit bei den Prozessen, die zur Entstehung und Progression der malignen GCT des Hodens führen, keine nennenswerte Rolle spielen dürften.

Andere wie p27^{KIP1} oder Cyclin E hingegen wiesen ein komplexes Expressionsmuster auf, die ihre Funktion und Bedeutung im Rahmen der Tumorigenese weitaus schwerer deuten lässt. So lassen die Ergebnisse zur Expression von p27^{KIP1} mit deutlich stärkerer Expression in den Mischtumoren im Vergleich zu den reinen Tumoren einerseits und erniedrigter Expression in den SE im Vergleich zu den TIN andererseits, die Schlüsse zu, dass p27^{KIP1} je nach Tumordifferenzierungsform sowohl tumordifferenzierende als auch –supprimierende Wirkung aufweisen könnte. Die häufigere und in deutlich größerer Tumorzellzahl nachweisbare Expression von Cyclin in EC im Vergleich zu SE und YST und zu den neoplastischen Zellen der benachbarten TIN, weist auf mögliche Einflüsse des Cyclins auf das aggressivere Verhalten dieser Tumordifferenzierungsform hin.

In fast allen untersuchten Tumoren ließ sich eine deutlich gesteigerte Expression von CDK-2 nachweisen. Vor allem in den Tumoren ohne nachweisbare Expression von Cyclin E war sie deutlich stärker erhöht, als in denen mit Cyclin E-Expression, was darauf hinzuweisen scheint, dass CDK-2 offenbar auch ohne Cyclin E, vermutlich mit anderen Cyclinen zusammenwirkend, zu Entstehung und Voranschreiten der Tumorerkrankung beitragen kann.

Die vorliegenden Ergebnisse werden zu einem besseren Verständnis der Entstehung und Progression von GCT des Hodens beitragen und als Ausgangspunkt zu weiteren klinischen Fragestellungen, beispielsweise der Frage nach der Expression von p27^{KIP1} als möglichem positiven Prognosefaktor beim SE, dienen können.