

Received: 2009.03.17
Accepted: 2009.05.11
Published: 2009.05.20

Wybrane szlaki molekularne komórki w patogenezie potworniaków jajnika

The role of selected molecular pathways in the pathogenesis of ovarian teratomas

Jarosław Bał, Marian Stanisław Gabryś, Irena Jałocha

I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Potworniaki jajnika, a zwłaszcza dojrzałe, stanowią interesującą – z badawczego punktu widzenia – grupę nowotworów germinalnych jajnika, której złożoność ciekawie podkreśla klasyfikacja WHO. Podziałowi temu wprawdzie trudno przypisać prostotę, ale ujmuje on całość zmian wywodzących się z komórki germinalnej, z jakimi możemy się spotkać w ludzkiej gonadzie. Potwierdza to skomplikowaną patogenezę tych nowotworów, interesujących ponadto z klinicznego punktu widzenia, z powodu ich stosunkowo częstego wykrywania i leczenia wśród kobiet w ich prokreacyjnej fazie życia. Klinicznie potworniaki dojrzałe jajnika zalicza się do guzów o niezłośliwym przebiegu, jednakże w nielicznych przypadkach, szczególnie w postaciach litych dojść może do wszczepów otrzewnowych, głównie z dojrzałej tkanki gębowej, symulujących złośliwy charakter guza. Torbiele dermoidalne stanowiące jeden z podtypów potworniaków, są guzami złożonymi z trzech listków zarodkowych ze zdecydowaną przewagą elementów ektodermalnych. Nowotwór ten zaliczany jest do grupy schorzeń niewymagających postępowania radykalnego, typowego dla nowotworów złośliwych, bowiem konwencjonalne leczenie operacyjne prowadzi niemal zawsze do całkowitego wyleczenia, jednakże z naukowego punktu widzenia stać się on może doskonałym materiałem badawczym, jako źródło cennych informacji z zakresu rozwoju pierwotnej komórki płciowej oraz takich procesów komórkowych, jak proliferacja, migracja, różnicowanie, czy apoptoza. Jak dotąd mechanizmy i etapy cyklu komórkowego, w przebiegu, których dochodzi do ich zachwiania oraz prawdopodobnych mutacji genów i syntezy wadliwych białek różnych szlaków molekularnych, leżących u podłoża powstania guzów typu teratoma nie wniosły jednoznacznych rozstrzygnięć. Wydaje się, iż jedną z głównych, o ile nie główną rolę odgrywać powinny w mechanizmie nowotworzenia pierwotnej komórki germinalnej szlaki Patched/Hedgehog i PI3K/Akt oraz związane z nimi białko cyklina D1. To zagadnienia, które ciągle czekają na definitywne rozstrzygnięcie.

Słowa kluczowe:

potworniak dojrzały jajnika • PTEN • szlak Patched/Hedgehog • szlak PI3K/Akt • cyklina D • nowotwory germinalne

Summary

From the research point of view, –ovarian teratomas, especially mature ones, are an interesting group of germ-cell tumors of the ovary. The WHO classification, which is not simple but includes all tumors that arise from germ cells, emphasizes the complexity of this group. Their complex pathophysiology is also very interesting from the clinical point of view because of their frequent occurrence, especially among young women of reproductive age. Mature ovarian teratomas are benign germ-cell tumors, but in rare cases, especially when they contain solid elements, peritoneal implants may be present which can stimulate malignant processes. Dermoid cysts, a subtype of ovarian teratomas, arise from totipotential germ cells and may therefore contain elements of all

three germ layers, although ectodermal structures usually predominate. Radical surgical treatment is not necessary for this type of tumor because conservative surgery usually brings full recovery. However, they make perfect material for gaining interesting information regarding oocyte maturation and such critical cellular functions as proliferation, migration, differentiation, and apoptosis. There are still no unequivocal conclusions related to the role of mutation in genes which influence the mechanisms involved in control of the cell cycle and which may play important roles in the development of ovarian teratomas. In this review the roles of the Patched/Hedgehog and PI3K/Akt pathways and cyclin D protein in the neoplastic transformations of the germ cells are described.

Key words: ovarian teratoma • PTEN • Patched/Hedgehog pathway • PI3K/Akt pathway • cyklin D • germ cell tumors

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=886270>

Word count: 2734

Tables: 1

Figures: 3

References: 42

Adres autora: lek. med. Jarosław Bal, I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. T. Chałubińskiego 3, 50-369 Wrocław; e-mail: jarek.bal@wp.pl

Wykaz skrótów: **SCC** – [rak płaskonabłonkowy] (squamous cell carcinoma); **Hh** – białka Hedgehog; **Shh** – białko Sonic Hedgehog; **Ihh** – białko Indian Hedgehog; **Dhh** – białko Desert Hedgehog; **LOH** – utrata heterozygotyczności; **PIP3** – trójfosforan fosfatydylhoinozytolu; **PI(3)K** – kinaza fosfoinozytolu 3'; **PKB/Akt** – białkowa kinaza B

WSTĘP

Częstość wykrywania guzów jajnika, zwłaszcza postaci przedklinicznych (rozumianych jako zmiany bezobjawowe), istotnie wzrosła w miarę rozwoju ultrasonografii, głównie transwaginalnej, a także w miarę doskonalenia technologicznego tej aparatury. Rolę odgrywa także wzrastające i upowszechniające się wyszkolenie lekarzy zaangażowanych w tej sferze opieki zdrowotnej. Następstwem jest zwiększenie częstości wczesnych interwencji operacyjnych, w tym – w istotnym odsetku – laparoskopowych [19]. Nowotworami najczęściej spotykanymi i operowanymi są torbiele dermoidalne, stanowiące podstawowy składnik grupy potworniaków dojrzałych. Stwarza to dobre warunki do badań molekularnych tej grupy nowotworów niezłośliwych jajnika z nadzieją na wgląd w pewne aspekty nowotworzenia pierwotnej komórki rozrodczej.

NOWOTWORY GERMINALNE

Guzy germinalne – grupa wielu histologicznie różnych typów guzów, obejmująca nowotwory wywodzące się z pierwotnej komórki płciowej embrionalnej gonady. Wyróżnienie takiej grupy nowotworów oparto na kilku założeniach. Były nimi:

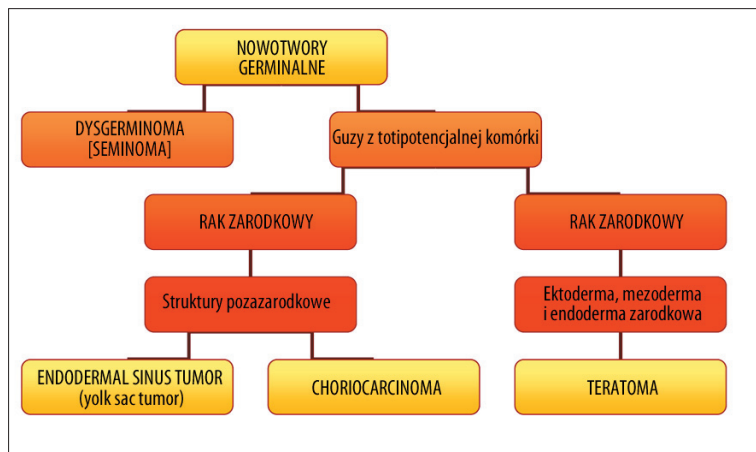
- wspólna histogeneza,
- częste występowanie różnych histologicznie elementów w obrębie tego samego guza,
- umiejscowienie wzdłuż drogi migracji pierwotnych komórek płciowych - od ściany pęcherzyka żółtkowego do grzebieni płciowych,
- znaczna homologia między tego typu nowotworami występującymi u płci męskiej i żeńskiej.

Guzy germinalne stanowią prawie 20% wszystkich nowotworów jajnika, jednak wiek w jakim zazwyczaj występują (głównie młode kobiety) sprawia, iż są one istotnym zjawiskiem w codziennej praktyce klinicznej.

Histogenezę i współzależności między poszczególnymi typami guzów w obrębie tej grupy opisał Talerman [37] opierając się na pracy Teiluma [38].

Zgodnie z tym założeniem dysgerminoma, czy w wypadku jądra – seminoma, to guzy zbudowane z pierwotnej komórki germinalnej bez istotnej zdolności do dalszego różnicowania. Z kolei drugi podstawowy typ guza stanowi rak zarodkowy zbudowany z komórek totipotencjalnych, zdolnych do wielokierunkowego rozwoju. W zależności od sposobu różnicowania (dojrzewania) – embrionalny (somatyczna) lub pozaembrionalny, dochodzi odpowiednio do rozwoju guzów, takich jak potworniki, bądź nowotwory zatoki endodermalnej (*endodermal sinus tumor*), czy choriocarcinoma. Jest to jednak proces dynamiczny, często prowadzący do powstania masy utworzonej przez różne histologicznie typy nowotworów germinalnych.

Dysgerminoma, mimo pierwotnych założeń o braku możliwości różnicowania się w analizie immunocytochemicznej, również okazał się w niektórych przypadkach guzem zdolnym do dojrzewania w kierunku raka zarodkowego, jak i dalszego różnicowania. Wielokrotnie próbowano usystematyzować nowotwory germinalne. Kolejne klasyfikacje są przedstawiane przez Światową Organizację Zdrowia, natomiast złożoność tej grupy nowotworów w pełni oddaje klasyfikacja histologiczna sporządzona w Genewie w roku 1973 (wg [11]):



Ryc. 1. Histogeneza i wzajemne powiązania guzów z pierwotnej komórki rozrodczej (wg [38], za [37])

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów germinalnych jajnika Światowej Organizacji Zdrowia – Genewa 1973

1. Guzy z komórki zarodkowej

a. Rozrodczak (dysgerminoma)

- odmiana – guz zawierający komórki syncytiotrofoblastu
- guz pęcherzyka żółtkowego (yolk sac tumor) [guz zatoki endodermalnej – endodermal sinus tumor]
- odmiany – polyvesicular vitelline tumor
 - hepatoid
 - glandular

b. Rak zarodkowy

c. Polyembryoma

d. Choriocarcinoma

e. Potworniki

i. Niedojrzałe (lite, torbielowate, mieszane)

ii. Dojrzałe

- lite
- torbielowate (torbiel dermoidalna)
- z wtórnym formowaniem guzów (swoistość typów)
- formujące płody - homunculus

iii. Jednolistkowe, lub wysoce zróżnicowane

- struma ovarii
- rakowiak
- inne

f. Formy mieszane

2. Nowotwory zbudowane z pochodnych komórek terminalnych i podścieliska sznurów płciowych

a. Gonadoblastoma

b. Nowotwory mieszane germinalno-gonadalne

POTWORNIAKI DOJRZAŁE

Potworniki dojrzałe (*teratomata adultum*) stanowią ponad 95% wszystkich potworniaków jajnika i są jednymi z najczęściej występujących nowotworów o takim umiejscowieniu [11], co powoduje, że stanowią one ponad 44% wszystkich guzów jajnika, natomiast wśród zmian niezłośliwych ich odsetek sięga ponad 58% [18]. Najczęstszą odmianą potworniaków dojrzałych jest ich postać torbielowata zwana inaczej torbielą skórzastą (*cystis dermoidalis*). Wprawdzie 80% potworniaków dojrzałych rozwija się w okresie prokreacyjnym, z przewagą drugiej i trzeciej dekady życia kobiet, guzy tego typu można również spotkać przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Wśród wszystkich guzów jajników, wykrywanych u ciężarnych, potworniki stanowią 0,8–12,8% przypadków.

Określenie potworniak (*teratoma*) wywodzi się z greckiego słowa *teras* – potwór, z dołączoną końcówką *-oma*, oznaczającą powiększenie. Zostało ono wprowadzone przez Rudolfa Virchova w jego pierwszym wydaniu dzieła o nowotworach z roku 1863. Natomiast termin – torbiel dermoidalna – zaczerpnięto prawdopodobnie z nauk weterynaryjnych, w których określeniem *kyste dermoid* po raz pierwszy Leblanc w 1931 r. nazwał zmianę, którą usunął z okolicy podstawy czaszki u konia [13].

HISTOGENEZA GUZÓW TYPU TERATOMA

Powszechnie przyjmuje się, że guzy typu *teratoma* są wynikiem patologii pierwotnej komórki zarodkowej, mającej potencjał różnicowania się w kierunku elementów wszystkich trzech listków zarodkowych. Głównymi tkankami two-

rzącymi te guzy są pochodne ektodermalne, takie jak skóra, mieszkki włosowe, czy gruczoły łojowe i potowe, których obecność determinuje zarówno cechy histologiczne, jak i wygląd makroskopowy guza.

Wykazano, że w przeważającej części potworniaków dojrzałych jajnika ich kariotyp zawiera komplet chromosomów 46 XX [8], jakkolwiek trisomie, triploidie oraz mozaicyzm również opisywano w literaturze przedmiotu [26]. Pierwsze doniesienia, próbujące tłumaczyć patogenę potworniaków, zakładały możliwość niecałkowitego podziału bądź nowotworowej przemiany totipotencjalnego blastomeru lub pierwotnej komórki germinacyjnej. W 1975 r., Lindner i wsp. w badaniach z wykorzystaniem polimorfizmu enzymów, łącznie z heteromorfizmem centromerowym chromosomów, upatrywali początku rozwoju potworniaków jajnika z pojedynczej komórki germinacyjnej, będącej po pierwszym podziale mejotycznym, w zahamowaniu drugiego podziału mejotycznego, bądź w połączeniu drugiego ciała kierunkowego z ootidem [23]. Kolejne prace prowadzone z użyciem markerów centromerowych oraz polimorfizmu HLA [28,27] uwiaryściły inne możliwości patogeny guzów typu *teratoma*. Ostatecznie Surti w swej pracy z 1990 r. [35] zaproponował przyjęcie pięciu mechanizmów rozwoju potworniała dojrzałego:

1. Błąd pierwszego podziału mejotycznego lub fuzja pierwszego ciała polarnego z oocytem.
2. Błąd drugiego podziału mejotycznego lub fuzja drugiego ciała polarnego z oocytem.
3. Duplikacja dojrzałej komórki jajowej.
4. Błąd mejozy na etapie pierwszego i drugiego podziału w pierwotnej komórce płciowej (brak mejozy).
5. Fuzja dwóch komórek jajowych.

Dalsze badania poszukujące przyczyny powstawania potworniaków dojrzałych jajnika [10,36] wykazały brak możliwości ich rozwoju w wyniku fuzji dwóch komórek jajowych (typ V) oraz braku mejozy (typ IV). W przeważającej części analizowanych zmian źródłem cyklu patologicznych przemian okazał się błąd pierwszego podziału mejotycznego (21,3%) lub błąd drugiego podziału mejotycznego (39,3%). 6,3% guzów wskazywało na możliwość endoduplikacji dojrzałej komórki jajowej.

Badania te poddają jednak w wątpliwość Voytmayer i wsp. [40] uważając, iż potencjalnie tak duża różnorodność przyczyn patogeny potworniaków dojrzałych jajnika, uzyskiwana w poprzednich badaniach może wynikać z zanieczyszczenia materiału badanego „nadpełzającymi” elementami układu odpornościowego. Powyższe opracowanie potwierdza natomiast pierwotne założenia Lindera i wsp. [23], którzy zahamowanie drugiego podziału mejotycznego, uznali za punkt krytyczny w kaskadzie prowadzącej do rozwoju potworniaków dojrzałych jajnika.

ZNACZENIE KLINICZNE

Potworniki dojrzałe jajnika klinicznie można podzielić na dwie zasadnicze grupy, tj.: grupę guzów litych i grupę guzów torbielowatych, zwanych także torbielami skórzastymi.

Dojrzałe potworniki lite to guzy zbudowane z dojrzałych elementów wszystkich trzech listków zarodkowych. Występują one głównie u dzieci i młodych kobiet.

Potworniki dojrzałe torbielowate to przede wszystkim guzy wielokomorowe zawierające głównie elementy skóry, włosów i gruczołów łojowych. W obrębie tych zmian można również spotkać rzadziej występujące składniki, takie jak tkanka tłuszczowa, tkanka chrzęstna, nerwowa, kostna, czy płucna, a także zęby lub tkanki przewodu pokarmowego. O prawdziwej torbieli skórzastej (dermoidalnej) mówimy jedynie wtedy, gdy jej elementy tworzą wyłącznie tkanki będące pochodnymi skóry i jej przydatków.

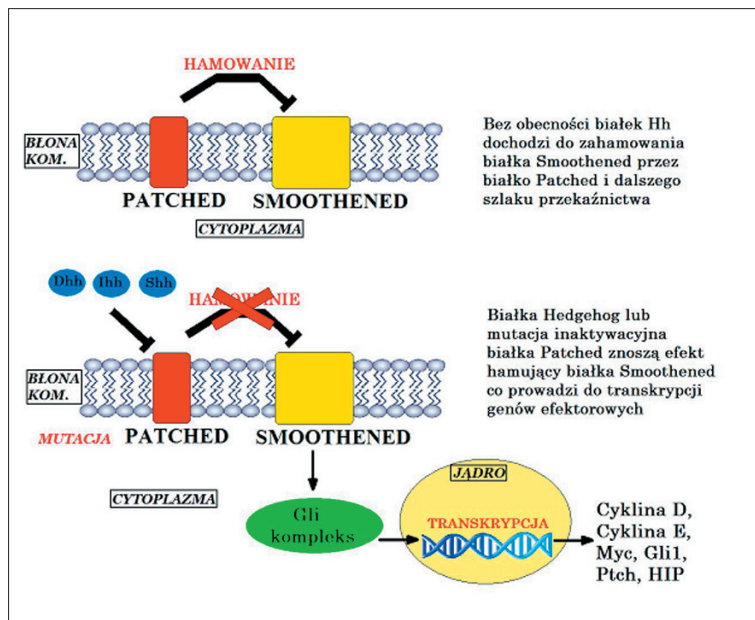
Klinicznie potworniki dojrzałe jajnika zalicza się do guzów o niezłośliwym przebiegu, jednak w nielicznych przypadkach, zwłaszcza w postaciach litych, może dojść do wszczepów otrzewnowych, głównie z dojrzałej tkanki gębowej, symulujących złośliwy charakter guza. W 8–15% przypadków nowotwory te występują obustronnie.

Objawy kliniczne wynikają przede wszystkim z rozmiarów i lokalizacji guza oraz możliwych powikłań, takich jak skręt szypuły torbieli, czy też chemicznego zapalenia otrzewnej, powstałego po pęknięciu torebki torbieli i uwolnieniu się do jamy otrzewnowej treści bogatej w cholesterol. Skręt szypuły guza korelujący z jego wielkością jest statystycznie najczęstszym powikłaniem występującym w 16% przypadków, zwłaszcza u pacjentek w młodym wieku oraz w ciąży i połogu. Współcześnie, dzięki dość powszechnemu zastosowaniu ultrasonografii – w tym transwaginalnej – guzy jajników o typie torbieli skórzastych są wykrywane częściej, jako przypadkowe odkrycie w wyniku badań podejmowanych z innych wskazań diagnostycznych np. podczas diagnostyki niepłodności pierwotnej czy wtórnej.

Jako przykład nietypowego przebiegu klinicznego potwornika dojrzałego jajnika można przytoczyć opisywany w literaturze przypadek współistnienia niedokrwistości hemolitycznej i torbieli dermoidalnej, która to niedokrwistość ustąpiła po chirurgicznym wycięciu zmiany [29]. Patogenezy tego typu fenomenu upatrywać można w wytwarzaniu przeciwciał przeciwko antygenom guza, krzyżowo reagującym z krwinkami czerwonymi chorej, co prowadziło do ich niszczenia.

Mimo że potworniki dojrzałe zaliczane są do grupy nowotworów niezłośliwych, zawierających jedynie dojrzałą komponentę poszczególnych listków zarodkowych, w literaturze przedmiotu przytaczane są przykłady transformacji złośliwej – w prawie 2% przypadków, zwłaszcza u pacjentek w wieku pomenopauzalnym [1]. Najczęstszym nowotworem złośliwym, wywodzącym się z potworniaków dojrzałych jest rak płaskonabłonkowy [17]. Inne „kierunki” przemiany złośliwej są również możliwe, jednak zazwyczaj komponenta ektodermalna osiąga w nich znaczącą przewagę [12,14].

Diagnostyka potworniaków dojrzałych jajnika opiera się głównie na badaniu ginekologicznym oraz badaniach obrazowych, zwłaszcza badaniu ultrasonograficznym przezbrzusznym i przezpochwowym. Złotym standardem postępowania w przypadku podejrzenia potwornika jajnika jest chirurgiczne usunięcie zmiany laparoskopowo bądź laparotomicznie z histopatologiczną weryfikacją zmiany. Potwierdzenie wstępnego rozpoznania pozwala na odstąpienie od poszerzania zakresu zabiegu, który w przypadku



Ryc. 2. Uproszczony diagram szlaku przekazywania Hh/Ptch

potwierdzenia braku zmian złośliwych może być ograniczony do wycięcia zmiany torbielowatej z jajnika (z oczywistym zachowaniem zasad aseptyki onkologicznej), lub ovariectomii, czy adnexectomii w przypadkach destrukcji jajnika i jajowodu, co w przypadku guzów o średnicy przekraczającej 5 cm występuje najczęściej.

Mimo iż potworniki dojrzale jajnika nie stanowią zbyt wielkiego problemu diagnostycznego i terapeutycznego, trwają jednak próby poszukiwania markerów białkowych, pomocnych w przedoperacyjnej ocenie zmiany, szczególnie w „wychyceniu” elementów mogących świadczyć o ewentualnej przemianie złośliwej.

Mori i wsp. założyli, że ze względu na najczęstszą transformację złośliwą w kierunku raka płaskonabłonkowego pomocny może się okazać antygen raka płaskonabłonkowego SCC (squamous cell carcinoma antygen). Sugerują oni, że wiek powyżej 40 roku oraz poziom antygenu SCC powyżej 2,5 ng/ml koreluje z transformacją złośliwą w obrębie torbieni dermoidalnej [25]. Z kolei Dede i wsp. dopatrywali się zależności między obustronnym występowaniem potworników dojrzale jajnika a podwyższonym poziomem w surowicy antygenu CA 19-9 oraz CA 125 [9]. Są to jednak badania wymagające weryfikacji przed ewentualnym wdrożeniem w praktyce klinicznej.

Obecnie główne prace poświęcone potwornikom dojrzale jajnika skupiają się na poszukiwaniu molekularnego podłoża patogenyzy tego typu zmian oraz określeniu w niej udziału poszczególnych szlaków przekazywania komórkowego.

SZLAK PRZEKAŻNICTWA HEDGEHOG/PATCHED

W wyniku trwających ponad 30 lat badań, jakie minęły od jego odkrycia, szlak przekazywania Hedgehog/Patched został uznany za jeden z fundamentalnych elementów regulujących rozwój zarodkowy ssaków. W ciągu ostatnich kilku lat stał się on obiektem wielu badań, próbujących wytu-

maczyć na jego podłożu liczne nieprawidłowości, szczególnie wiążące się z nowotworzeniem.

U ssaków poznane są trzy homologi białka Hedgehog (Hh): Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh) oraz Desert Hedgehog (Dhh). W licznych badaniach białku Shh przypisano główną rolę w kształtowaniu cewy nerwowej, określeniu symetrii ciała i biegunowości kończyn oraz kontroli morfogenezy organów, takich jak szkielet osiowy, płuca, skóra, zęby i włosy [31]. W obrębie skóry szczególną rolę przypisuje się temu peptydowi w kształtowaniu mieszków włosowych i gruczołów łojowych [3]. Z kolei Ihh bierze udział w cyklu rozwojowym chondrocytów, a Dhh reguluje spermatogenezę i neurogenezę. W znacznym uproszczeniu droga szlaku Hedgehog/Patched (*Hh/Ptch1*) polega na połączeniu białka Hedgehog (Hh) z przez błonowy receptorem Patched 1 (*Ptch1*), co wywołuje odhamowanie białka Smoothened (Smo). Aktywacja szlaku Hh/Ptch przez połączenie białka Hh z *Ptch1*, bądź mutacją dezaktywującą działanie białka *Ptch1* prowadzi do stymulacji białka Gli1 za pośrednictwem białka Smo, a w konsekwencji do pobudzenia takich genów, jak sam *PTCH1*, *WNT2*, *PDGFRB*, czy *IGF2* oraz genów z rodziny cyklin i TGFβ [19].

Mutacjom w obrębie genu *PTCH1* przypisuje się udział w wielu patologiach, zarówno o charakterze rozwojowym, jak i neoplastycznym. Liczne badania skupione wokół szlaku Hh/Patched oraz jego dysfunkcji potwierdzają znaczącą rolę tego cyklu w guzach, takich jak: rak podstawnomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy, rak prostaty, meduloblastoma, rhabdomyosarcoma, czy rak drobnokomórkowy płuc [7,12,14]. Przykładem choroby dziedzicznej związanej z mutacją genu *PTCH1* jest zespół Gorlina, charakteryzujący się licznymi guzami w obrębie skóry, mózgu i jajników oraz predysponujący do rozwoju torbieni jajnika [15].

Niepodważalny udział zaburzeń genu *PTCH1* w patogenyzie zespołu Gorlina, związanego z tworzeniem torbieni i guzów jajnika, jak i wpływ szlaku Hh/Patched na regu-

lację cyklu komórkowego, procesów dojrzewania i różnicowania oraz formowania elementów wszystkich trzech listków zarodkowych, a zwłaszcza włosów, gruczołów łojowych, potowych i zębów, będących główną komponentą torbieli skórzastych, skłania do zastanowienia się nad potencjalnym udziałem tej kaskady białek w patogenezie potworniaków dojrziałych jajnika. Opisywana ponadto w literaturze możliwość rodzinnej predyspozycji do występowania torbieli skórzastych jajnika [6], wzmacnia hipotezę, iż mutacja konkretnego genu może prowadzić do rozwoju zmian o charakterze *teratoma*.

Dotychczasowe badania poświęcone patologii szlaku Hh/Patched, będące nielicznymi, czy wręcz jednostkowymi pracami, upatrywały źródła rozwoju potworniaków dojrziałych jajnika w zaburzeniach właśnie tego molekularnego szlaku komórkowego. Okazuje się, że spotyka się doniesienia sugerujące tę możliwość, opisujące częściową inaktywację genu *PTCH* oraz utratę heterozygotyczności (LOH) w bliskim jego sąsiedztwie, świadczące o prawdopodobnych defektach genetycznych tej lokalizacji [2,22]. Analizy takiej dokonano w torbielach zębopochodnych żuchwy, będących, podobnie jak torbiele dermoidalne, jednym z rodzajów torbieli rozwojowych. Podobne dane przedstawił Byrom i wsp. oceniający różne typy nowotworów jajnika pod kątem utraty heterozygotyczności w regionie 9q22-31, stanowiącym obszar genu *PTCH*. W analizowanych przez tych badaczy czterech zmianach o charakterze torbieli dermoidalnych uwidoczniła obecność LOH we wszystkich przypadkach [4].

Levanat i wsp. [20,21,22], badający udział szlaku Hh/Patched w onkogenezie, analizując 11 włókniaków oraz 15 potworniaków jajnika uzyskali podobny wynik w 1/3 przypadków, a ponadto zaobserwowali zwiększoną ekspresję genów *SMO*, *SHH*, *GLI1* i *PTCH* tworzących końcowy etap tego cyklu molekularnego [21]. Badania będące kontynuacją tej pracy i opierające się na analizie genetycznej podważyły jednak udział szlaku Hh/Patched w rozwoju potworniaków dojrziałych jajnika [20]. Był to jednak kolejny projekt oparty na niewielu przypadkach, zawierający jedynie 10 torbieli dermoidalnych. Ponadto w badaniu tym pozostawiono kilka wciąż nierozwiązanych wątpliwości, dotyczących głównie oceny immunoreaktywności białek Gli1 oraz Ptc1. Autorzy tego opracowania stwierdzili, że o ile analiza genetyczna nie odnajdywała mutacji w genie *PTCH*, mimo częstej obecności LOH w jego *locus*, to ekspresja białek związanych z cyklem Hh/Patched jednoznacznie nie potwierdzała tych spostrzeżeń. Złaszcza uzyskane rozmieszczenie białka Gli1 w obrębie elementów komórkowych nie odpowiadało oczekiwanym założeniom. Stwierdzono również, czego się nie spodziewano, wysoki poziom ekspresji genu cykliny D1, będącego jednym z genów efektorowych szlaku Hh/Patched.

SZLAK PRZEKAŹNICTWA PI(3)K-AKT

Innym elementem, w którym upatruje się ewentualnego udziału w patogenezie potworniaków dojrziałych jajnika jest gen supresorowy *PTEN*. Jest umiejscowiony na chromosomie 10 i koduje białko wykazujące podwójną aktywność fosfatazy białkowej i fosfatazy lipidowej. *PTEN* oraz możliwe jego mutacje, w ostatnich latach zyskały dużą popularność z powodu licznych doniesień o ich udziale w różnorodnych zmianach nowotworowych oraz w zespołach genetycznych,

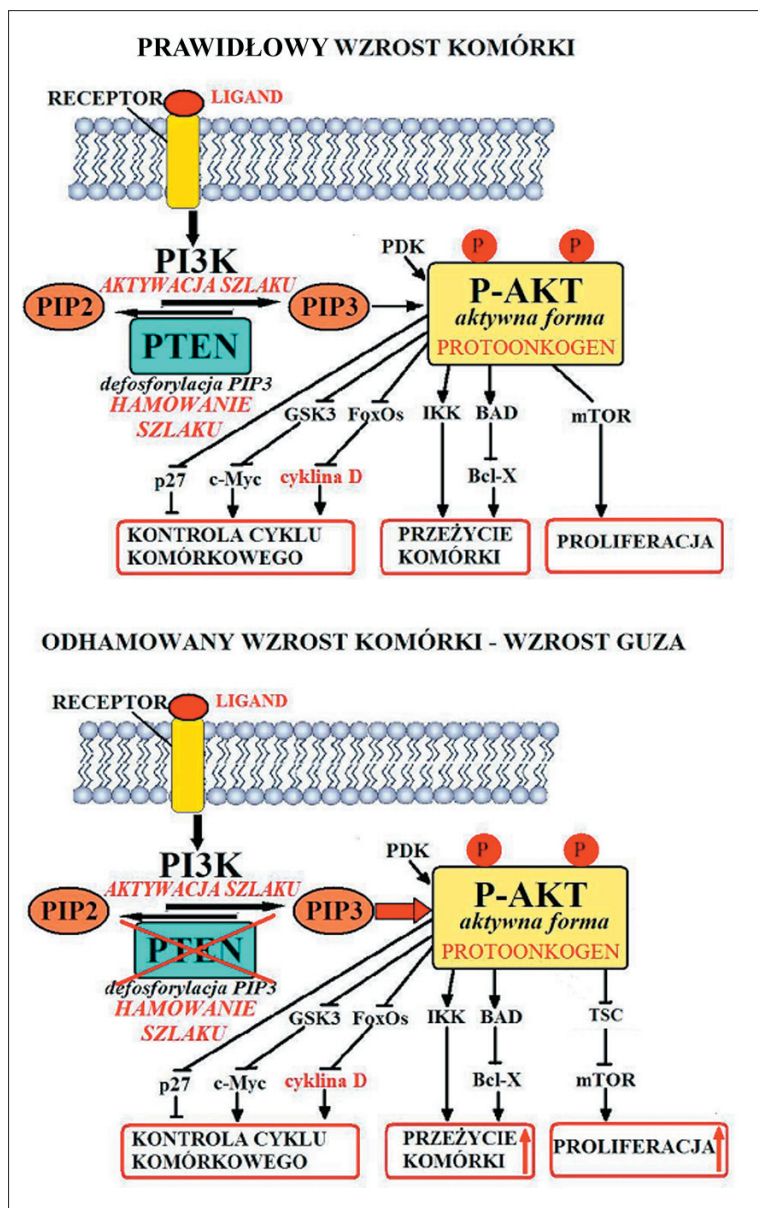
charakteryzujących się zwiększoną predyspozycją do nowotworzenia oraz powstawania guzów o typie hamartoma [24,39]. Ponadto liczne badania wykazały jego podstawowy wpływ na procesy proliferacji, różnicowania, migracji, adhezji i apoptozy komórki [42] oraz wykazały, że gen *PTEN* należy do najczęściej uszkodzonych genów supresorowych od czasu identyfikacji genu *TP53* [32].

Część białka *PTEN* o aktywności lipidowej fosfatazy fosfatydyloinozytolu 3 powoduje defosforylację trójfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP3), podstawowego produktu kinazy fosfoinozytolu 3' (PI(3)K), działającego aktywującą na białkową kinazę B (PKB/Akt) błony komórkowej. Przedstawiana w literaturze utrata aktywności genu *PTEN* w macierzystych komórkach zarodkowych oraz w tkankach nowotworów powoduje zwiększenie poziomu PIP3 i aktywację szlaku PI(3)K-Akt [34]. W wyniku akumulacji aktywnej, ufosforylowanej postaci kinazy Akt (P-Akt) dochodzi do stymulacji takich procesów, jak proliferacja, progresja, migracja oraz zwiększona przeżywalność komórek.

Mechanizm, za pośrednictwem, którego zahamowana jest śmierć komórki, powiązany jest m.in. z licznymi szlakami białkowymi, włącznie z udziałem czynników wzrostu, cytokin oraz nadekspresji genu *c-myc*. Jednym ze znanych aktywacyjnych działań kinazy Akt jest stymulacja fosforylacji białka BAD, wchodzącego w skład białek rodziny Bcl-2, prowadzącego do zahamowania „zaprogramowanej śmierci komórki”. Następnym prawidłowej ekspresji genu *PTEN* jest antagonizowanie działania kinazy fosfoinozytolu 3' (PI(3)K), defosforylacja PIP3, a w konsekwencji dezaktywacja Akt, co wywołuje obniżenie zdolności do przylegania i migracji komórek oraz zatrzymanie cyklu komórkowego na etapie G1 i śmierci komórki w wyniku apoptozy. Mutacja inaktywująca *PTEN* powoduje natomiast odwrotne skutki, promując rozwój komórkowy, a w konsekwencji proces nowotworzenia. Powszechnie przyjmuje się, że przyczyną rozwoju potworniaków jest defekt cyklu komórkowego, a dokładniej odblokowanie zahamowanego rozwoju oocytu – z pierwotnej komórki zarodkowej – oraz dalszy rozwój w procesie partenogenezy. Skłania to do zastanowienia się nad potencjalnym udziałem mutacji genu *PTEN* i szlaku białkowego PI(3)K-Akt w patologii pierwotnej komórki germinalnej. Kimura i wsp. [16], w analizie przeprowadzonej na pierwotnych komórkach zarodkowych uzyskanych od samców myszy z wyłączonym genem *PTEN*, wykazali zwiększony potencjał proliferacyjny, a w konsekwencji proces onkogenezy z tworzeniem się potworniaków w obrębie jąder osobników męskich. Na szczególną uwagę zasługuje przedstawiane w literaturze stanowisko, że jednym z możliwych mechanizmów kontroli cyklu komórkowego przez białko *PTEN* jest zahamowanie akumulacji cykliny D1. Dzieje się to poprzez dezaktywację kinazy Akt, uniemożliwiającą wyłączenie kinazy Gsk1, obniżającą poziom cykliny D1 w komórce [5]. Stwarza to możliwość próby odnalezienia współzależności między szlakami Hh/Patched i *PTEN*-PI(3)K-Akt oraz ich współdziałania na pierwotną komórkę zarodkową.

PODSUMOWANIE

Torbiel dermoidalna stanowi jeden z podtypów, potworniaków, które w klasyfikacji są włączane do grupy nowotworów germinalnych jajnika. Jest to guz złożony ze wszystkich trzech listków zarodkowych ze zdecydowaną przewagą ele-



Ryc. 3. Schemat udziału PTEN w szlaku przekazywania PI(3)K-Akt

mentów ektodermalnych. W przeważającej części jest to nowotwór niezłośliwy, jednak przypadki przemiany złośliwej w jego obrębie również są spotykane. Z punktu widzenia klinicyści nowotwór ten zaliczany jest do grupy schorzeń niewymagających postępowania radykalnego, typowego dla nowotworów złośliwych, bowiem konwencjonalne leczenie operacyjne prowadzi niemal zawsze do całkowitego wyleczenia, jednakże z naukowego punktu widzenia stać się on może doskonałym materiałem badawczym, jako źródło cennych informacji z zakresu rozwoju pierwotnej komórki płciowej oraz takich procesów komórkowych, jak proliferacja, migracja, różnicowanie, czy apoptoza.

Dotychczasowe doniesienia światowej literatury przedmiotu w niewielkim stopniu przybliżyły mechanizmy i etapy cyklu komórkowego, w przebiegu których dochodzi do ich zachwiania oraz prawdopodobnych mutacji genów i syntezy wadliwych białek różnych szlaków molekularnych, leżących u podłoża powstania guzów typu teratoma. Wydaje się, iż jedną z głównych, jeśli nie główną rolę odgrywać powinny w mechanizmie nowotworzenia pierwotnej komórki germinalnej szlaki Patched/Hedgehog oraz PI3K/Akt oraz związanie z nimi białko cyklina D1. Są to jednak zagadnienia, które ciągle czekają na definitywne rozstrzygnięcie.

PIŚMIENNICTWO

[1] Ayhan A., Aksu T., Develioglu O., Tuncer Z. S., Ayhan A.: Complications and bilaterality of mature ovarian teratomas (clinicopathological evaluation of 286 cases). Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol., 1991; 31: 83-85

[2] Barreto D., Gomez R., Bale A., Boson W., De Marco L.: PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. J. Dent. Res., 2000; 79: 1418-1422

- [3] Botchkarev V.A., Fessing M.Y.: Edar signaling in the control of hair follicle development. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, 2005; 10: 247–251
- [4] Byrom J., Mudaliar V., Redman C.W., Jones P., Strange R.C., Hoban P.R.: Loss of heterozygosity at chromosome 9q22-31 is a frequent and early event in ovarian tumors. *Int. J. Oncol.*, 2004; 24: 1271–1277
- [5] Cantley L.C., Neel B.G.: New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 4240–4245
- [6] Caspi B., Lerner-Geva L., Dahan M., Chetrit A., Modan B., Hagay Z., Appelman Z.: A possible genetic factor in the pathogenesis of ovarian dermoid cysts. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2003; 56: 203–206
- [7] Cross S.S., Bury J.P.: The Hedgehog signaling pathways in human pathology. *Curr. Diagn. Pathol.*, 2004; 10: 157–168
- [8] Dahl N., Gustavson K.H., Rune C., Gustavsson I., Pettersson U.: Benign ovarian teratomas: an analysis of their cellular origin. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1990; 46: 115–123
- [9] Dede M., Gungor S., Yenen M.C., Alanbay I., Duru N.K., Hasximmi A.: CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006; 16: 189–193
- [10] Deka R., Chakravarti A., Surti U., Hauselman E., Reefer J.P., Majumder P.P., Ferrell R.E.: Genetics and biology of human ovarian teratomas. II. Molecular analysis of origin of nondisjunction and gene-centromere mapping of chromosome I markers. *Am. J. Hum. Genet.*, 1990; 47: 644–655
- [11] DiSaia P., Creasman W.: *Ginekologia onkologiczna*. Wyd. Czelej, Lublin 1999
- [12] Fishman A., Edelstein E., Altaras M., Beyth Y., Bernheim J.: Adenocarcinoma arising from the gastrointestinal epithelium in benign cystic teratoma of the ovary. *Gynecol. Oncol.*, 1998; 70: 418–420
- [13] Hamilton C.A., Ellison M.C.: Teratoma, Cystic. <http://emedicine.medscape.com/article/281850-overview> (23.01.2009)
- [14] Iwaoki Y., Katsube Y., Toyota N.: Adenosquamous carcinoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary: a case report and review of the literature. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 1994; 20: 237–243
- [15] Kimonis V., Goldstein A., Pastakia B., Yang M., Kase R., DiGiovanna J., Bale A., Bale S.: Clinical Manifestations in 105 persons with neuroblastoma syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1997; 69: 299–308
- [16] Kimura T., Suzuki A., Fujita Y., Yomogida K., Lomeli H., Asada N., Ikeuchi M., Nagy A., Mak T.W., Nakano T.: Conditional loss of PTEN leads to testicular teratoma and enhances embryonic germ cell production. *Dev. Dis.*, 2003; 130: 1691–1700
- [17] Kontogianni E., Koukoura E., Christopoulou E.: Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2001; 22: 238–239
- [18] Koonings P.P., Campbell K., Mishell D.R.Jr, Grimes D.A.: Relative frequency of primary ovarian neoplasms: A 10-year review. *Obstet. Gynecol.*, 1989; 74: 921–926
- [19] Kowalczyk-Steglińska M., Maciołek-Blewniewska G., Malinowski A.: Leczenie operacyjne łagodnych nowotworów jajnika u dziewcząt: laparotomia czy laparoscopia. *Ginekol. Pol.*, 2008; 7: 483–489
- [20] Levanat S., Kappler R., Hemmerlein B., Doring P., Musani V., Komar A., Oreskovic S., Pavelic B., Hahn H.: Analysis of the PTCH1 signaling pathway in ovarian dermoids. *Int. J. Mol. Med.*, 2004; 14: 793–799
- [21] Levanat S., Musani V., Komar A., Oreskovic S.: Role of the Hedgehog/Patched signaling pathway in oncogenesis. A new polymorphism in the PTCH gene in ovarian fibroma. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2004; 1030: 134–143
- [22] Levanat S., Pavelic B., Crnic I., Oreskovic S., Manojlovic S.: Involvement of PTCH gene in various non-inflammatory cysts. *J. Mol. Med.*, 2000; 78: 140–146
- [23] Linder D., Hecht F., McCaw B.K., Campbell J.R.: Origin of extra-ovarian teratomas and endodermal sinus tumors. *Nature*, 1975; 254: 597–598
- [24] Marsh D.J., Kum J.B., Lunetta K.L., Bennett M.J., Gorlin R.J., Ahmed S.F., Bodurtha J., Crowe C., Curtis M.A., Dasouki M., Dunn T., Feit H., Geraghty M.T., Graham J.M. Jr, Hodgson S.V., Hunter A., Korf B.R., Manchester D., Miesfeldt S., Murday V.A., Nathanson K.L., Parisi M., Pober B., Romano C., Tolmie J.L., Trembath R., Winter R.M., Zackai E.H., Zori R.T., Weng L., Dahia P.L., Eng C.: PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1999; 8: 1461–1472
- [25] Mori Y., Nishii H., Takabe K., Shinozaki H., Matsumoto N., Suzuki K., Tanabe H., Watanabe A., Ochiai K., Tanaka T.: Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol. Oncol.*, 2003; 90: 338–341
- [26] Noumoff J.S., LiVolsi V.A., Deger R.B., Montone K.T., Faruqi S.A.: Chromosome analysis and comparison of the benign cystic and malignant squamous component of an ovarian teratoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2001; 125: 59–62
- [27] Ohama K., Nomura K., Okamoto E., Fukuda Y., Ihara T., Fujiwara A.: Origin of immature teratomas of the ovary. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985; 152: 896–900
- [28] Parrington J.M., West L.F., Povey S.: The origin of ovarian teratomas. *J. Med. Genet.*, 1984; 21: 4–12
- [29] Payne D., Muss H.B., Homesley H.D., Jobson V.W., Baird F.G.: Autoimmune hemolytic anemia and ovarian dermoid cysts: Case report and review of the literature. *Cancer*, 1981; 48: 721–724
- [30] Ruiz I., Altaba A., Sanchez P., Dahmane N.: Gli and hedgehog in cancer: tumours, embryos and stem cells. *Nat. Rev. Cancer*, 2002; 2: 361–372
- [31] Sanchez-Camacho C., Rodriguez J., Ruiz J. M., Trousse F., Bovolenta P.: Morphogens as growth cone signaling molecules. *Brain Res. Rev.*, 2005; 49: 242–252
- [32] Stokoe D.: PTEN. *Curr. Biol.*, 2001; 11: R502
- [33] Sulis M.L., Parsons R.: PTEN: from pathology to biology. *Trends Cell Biol.*, 2003; 9: 478–483
- [34] Sun H., Lesche R., Li D. M., Liliental J., Zhang H., Gao J., Gavrilo N., Mueller B., Liu X., Wu H.: PTEN modulates cell cycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 6199–6204
- [35] Surti U., Deka R., Hoffner L., Majumder P., Chakravarti A., Ferrell R.: Human ovarian teratomas: origin and gene mapping using cytogenetic and DNA markers. *Am. J. Hum. Genet.*, 1988; 43: A34
- [36] Surti U., Hoffner L., Chakravarti A., Ferrell R.E.: Genetics and biology of human ovarian teratomas. I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. *Am. J. Hum. Genet.*, 1990; 47: 635–643
- [37] Talerma A.: *Germ cell tumors of the ovary, Blaustein's pathology of the female genital tract*, fifth edition, Kurman J.R., Springer-Verlag New York, 2001; 967–1033
- [38] Teilmann G.: Classification of endodermal sinus tumor (mesoblastoma vitellinum) and so-called „embryonal carcinoma” of the ovary. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965; 64: 407–429
- [39] Teng D.H., Hu R., Lin H., Davis T., Iliev D., Frye C., Swedlund B., Hansen K.L., Vinson V.L., Gumper K.L., Ellis L., El-Naggar A., Frazier M., Jasser S., Langford L.A., Lee J., Mills G.B., Pershouse M.A., Pollack R.E., Tornos C., Troncso P., Yung W.K., Fujii G., Berson A., Bookstein R., Bolen J.B., Tavtigian S.V., Steck P.A.: MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines. *Cancer Res.*, 1997; 57: 5221–5225
- [40] Vortmeyer A., Devouassoux-Shisheboran M., Li G., Mohr V., Tavassoli F., Zhuang Z.: Microdissection-based analysis of mature ovarian teratoma. *Am. J. Pathol.*, 1999; 154: 987–991
- [41] Wetmore C.: Sonic hedgehog in normal and neoplastic proliferation: insight gained from human tumors and animal models. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2003; 13: 34–42
- [42] Yamada K.M., Araki M.: Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *J. Cell Sci.*, 2001; 114: 2375–2382

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.