A petefészek-daganatok kialakulása: a petefészek magzati fejlődésén alapuló megközelítés

MILDRED RODRIGUEZ[1], M.D., LOUIS DUBEAU[2], M.D.

Division of Gynecologic Oncology[1,3] és Department of Pathology[2], USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles

ÖSSZEFOGLALÁS A petefészek magzati fejlődésének vizsgálata fontos adatokat szolgáltathat a petefészek-daganatok különböző formáinak kóroktanáról és kialakulásáról. Korábban a coelomahámot (csírahámnak is nevezik) tartották a kiérett petefészek legtöbb sejtes eleme kiindulási helyének, azonban az újabb szövet-sejttani, működéstani és molekuláris biológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a coelomahám a petefészek kialakulásában alig vesz részt, ha egyáltalán van is valami szerepe. Ugyanezek a vizsgálatok a magzati vizeletkiválasztási rendszer elemeinek jelentőségét tárták fel. Ezek a következtetések kétségessé tették azt az elméletet, amely szerint a petefészek hámdaganatai coelomahám eredetűek. A csírasejtek eredetének és érésének vizsgálata magyarázattal szolgál a csírasejtes daganatok számos olyan klinikai kórtani jellemzőjére, mint a néha észlelhető magzaton kívüli kiindulás, valamint a petefészek és a here daganatai között tapasztalható kórlefolyásbeli különbség. A számtartó és a számcsökkentő sejtosztódás szabályozásának megismerése a petefészek csírasejtjeinek érése során hozzájárult a csírasejtes daganatok főbb molekuláris genetikai lépcsőinek feltárásához. Az ivarmirigy fejlődése molekuláris folyamatainak tisztázása további adatokkal szolgálhat a kóros szöveti fejlődés (differenciáció) és az ivarmirigyrákok kialakulásának fokozott gyakorisága közötti összefüggésére.

Kulcsszavak petefészek fejlődése, petefészekrák, molekuláris genetika

[3]*Mildred Rodriguez az Amerikai Egyesült Államok Tengerészetének a tagja. A közleményben leírtak a szerzők saját véleményét fejezik ki, és nem tekinthetők a Department of Navy, a Department of Defense vagy az Egyesült Államok Kormányzata hivatalos állásfoglalásának.*

Levelezési cím:

Louis Dubeau, M.D.,
Department of Pathology
USC/Norris Comprehensive Cancer Center
1441 Eastlake Avenue, Los Angeles, CA 90089, USA
Távbeszélő: (1 323) 865 0718/0719
E-mail: ldubeau@hsc.usc.edu

ABSTRACT The study of ovarian embryogenesis can provide important clues about the etiology and development of different subtypes of ovarian neoplasms. The coelomic epithelium, also called germinal epithelium, was once thought to represent the site of origin of most cellular elements present in the adult ovary. However, recent observations at the morphological, functional, and molecular biological levels strongly suggest that this epithelium plays little or no role in ovarian development. The same observations provide strong support for an important role of components of the fetal excretory system. These conclusions weaken the hypothesis that the coelomic epithelium is the site of origin of ovarian epithelial tumors. Knowledge of the origin and maturation of germ cells can shed light on several clinico-pathological characteristics of germ cells tumors, including their occasional extra-gonadal origin and differences in the biological behavior of ovarian *versus* testicular lesions. Knowledge of the mechanisms of regulation of mitotic and meiotic activity during ovarian germ cell maturation can provide insights into the molecular genetic determinants of germ cell neoplasms. The elucidation of molecular pathways actively involved in controlling gonadal differentiation may shed further light into our understanding of the relationship between aberrant differentiation and predisposition to gonadal cancers.

Key words development of ovaries, ovarian carcinoma, molecular genetics

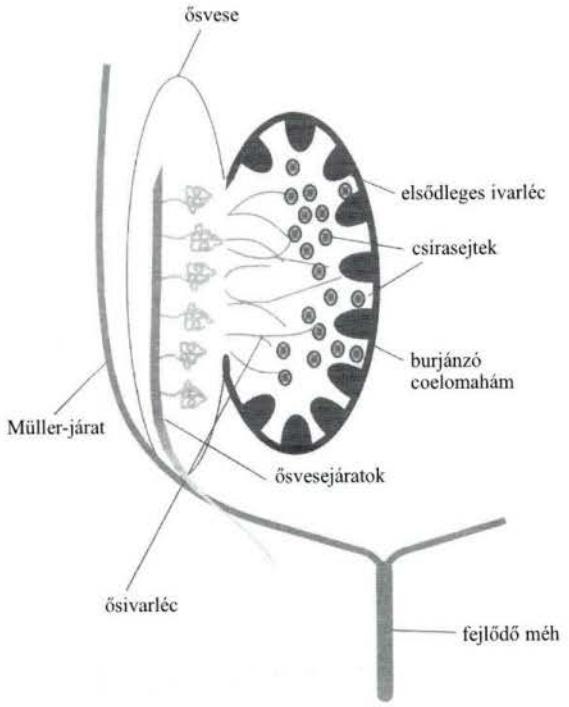
BEVEZETÉS A leginkább elfogadott elmélet alapján azt gondoltuk, hogy a petefészek hámdaganatai a petefészek felszínét borító coelomahámból származnak. Ennek az elméletnek az érvényességét a szerzők egyike a közelmúltban megkérdőjelezte, és bizonyítékokat talált egy másik elmélet mellett (1). Ez a munka azért fontos, mert a petefészekben talált hámeredetű daganatok szövetfelépülésének pontos megértése a kulcs a petefészekrákok rákelőző állapotainak azonosításához, amely hozzájárulhat a korai petefészekrákok szűrési módszereinek fejlesztéséhez. Az az elképzelés, hogy a petefészek hámdaganatai a coelomahámból indulnak ki, részben azon az előfeltevésen alapul, hogy ez a hám fontos szerepet játszik a petefészek magzati fejlődésében.

Jelen közlemény célja áttekinteni a petefészek magzati fejlődéséről alkotott ismereteinket, nem csupán a coelomahám szerepére vonatkozóan, hanem azon jellemzőkre is összpontosítva, amelyek a petefészek-daganatok kialakulásában fontosak lehetnek.

AZ OSZTATLAN (DIFFERENCIÁLATLAN) IVARMIRIGY FEJLŐDÉSE Az ivarmirigy fejlődésének első szövettani jele a megtermékenyítés utáni negyedik héten válik felismerhetővé. A petefészek és a here ebben a szakaszban nem mutatnak szerkezeti különbséget, és úgy jelennek meg, mint két, gyorsan rövidülő hosszanti kiemelkedés – ezeket ivarredőnek (ősivarléc, plica genitalis) nevezzük (2). Mindkettő vastagodó coelomahámból épül fel, ami a fokozódó sejtszaporodás következtében az 5. és 6. héten 2-3 sejtréteget tartalmaz. Ez a coelomahám az alatta levő mesenchyma vastagodástól alaphártyával (bazális membránnal) határolódik el, ami élesen elkülöníti a fejlődő ivarmirigy kül-ső és belső területeit. A hetedik hét körül a coelomahám „elsődleges ivarléceknek" (primary sex cords) nevezett kötegszerű megvastagodásai betüremkednek a velőállományba (medullába).

A kezdetleges ivarmirigy (primitív gonad) petefészekké való átalakulásának első jele a számcsökkentő osztódás (meiózis) elkezdődése (ami a herében a serdülőkorig nem fordul elő), az őstüszők (primordiális tüszők) kialakulása és a nemi hormonok termelődése (3). Az ivarléc a 6. hét vége felé sokkal kiemelkedőbb a herében, ami további segítséget ad a herék és a petefészkek szerkezeti elkülönítésében a fejlődés ilyen korai szakaszában. További felépítésbeli különbség a kéreg fejlődése, ami egyértelműen elkülönül a petefészekben a felszíni coelomahámtól a 8. héten, és a vastag, rostos burok (tunica albuginea) kialakulásának hiánya, ami a herében kifejezetté válik a 9. héten.

1. ábra A petefészek, valamint a környező ősvese és maradandóvese kapcsolata a 9. magzati héten



AZ OSZTATLAN IVARMIRIGY ÉS A VIZELETKIVÁLASZTÓ RENDSZER ELEMEINEK ANATÓMIAI ÖSSZEFÜGGÉSE A fejlődő petefészek és a kiválasztó rendszer elemei közötti anatómiai kapcsolatok megértése szükséges ahhoz, hogy felismerjük a daganat kialakulásról szóló mai elméletek néhány ellentmondását, beleértve a coelomahám jelentőségéről alkotott nézeteket is. Ezeket az összefüggéseket szemléltető rajz formájában az *1. ábra* mutatja. Az ivarredők a coelomaüreg hátsó részében alakulnak ki, azon a területen, amit oldalról az ősvesék (mesonephros) határolnak, amelyek a korai magzati életben a működő vese szerepét töltik be. Az ősvesék végül visszafejlődnek, átadva helyüket a maradandó vesének (metanephros). Azonban az ősvese csövecskéi részben megmaradnak, és férfiakban a nemi vezetékek kezdeményét adják. Az ősvese és a coelomahám szerepét a petefészek kialakulásában a későbbiekben tárgyaljuk.

Az ősvesecsövecskék szomszédságában, szorosan a petefészek mellett találhatók az ősvese melletti (paramesonephricus), más néven Müller-járatok, amelyekből a petevezeték, a méh, a méhnyak és a hüvely felső része alakul ki (*1. ábra*). Ismereteink alapján a magzati fejlődéssel foglalkozók a Müller-járatoknak a petefészek magzati fejlődésében nem tulajdonítanak szerepet. Azonban, mivel a petefészek hámdaganatai és a petevezetőből, méhből, valamint a méhnyakból kiinduló daganatok szerkezetileg nem különíthetők el, a fejlődő petefészek és a mellette elhelyezkedő Müller-járatok kapcsolatát tovább kellene vizsgálni (1).

AZ ŐS-IVARLÉCEK ÉS A PETEFÉSZEK KÖTŐSZÖVETI ALAPÁLLOMÁNY (STROMA) EGYÉB ELEMEINEK FEJLŐDÉSE Az ősivarlécnek nevezett kötegszerű képletek már a megtermékenyülés utáni 5. héten megjelennek a fejlődő petefészek velőállományában. Ezek a kötegek a petefészek felszíne felé irányuló, elágazódó hálózatot hoznak létre (*1. ábra*), és az ősvese hámját határoló alaplemezzel (basal lamina) összefüggő lemez határolja őket (4). Ez annál kevésbé szembetűnő, minél közelebb kerülnek a kötegek a coelomahámhoz (4). Végül minden fejlődő csírasejtet az ősivarlécből származó sejtek határolnak, kialakítva ezzel az őstüszőt.

A megtermékenyítés utáni 7-12. héten folytatódik az őscsírasejtek és a petefészek blastema sejtjeinek fölszaporodása. Az ősivarlécek és az őscsírasejtek egyre inkább a szélekre helyeződnek, kialakítva az érett petefészek kéregállományát, ami a velőállománytól jól elhatárolódik. A velőállomány sokkal sejtszegényebb, elsősorban kötőszövetből és erekből áll, amibe szakosodott sejtek, a kapusejtek (hilussejtek) ágyazódnak. A kapu-sejtek férfihormont termelnek, és megfelelnek a here

Leydig-sejtjeinek. A rete ovarii, amit a legtöbb magzatkutató ősvese maradványnak tart, szintén kapcsolódik a petefészek-velőállományához. Ez a képlet a petefészek kapuban köb- vagy hengerhámmal bélelt, egymással kapcsolódó járatok rendszeréből áll, és keveredik a petefészek velőállományával.

VAN-E SZEREPE A COELOMAHÁMNAK AZ ŐSIVARLÉCEK ÉS AZ ŐSTÜSZŐK KIALAKULÁSÁBAN?

SZÖVETTANI BIZONYÍTÉKOK A szövettani vizsgálatok alapján a kutatók egy része (6-8) továbbra is azt a korai elméletet vallja, hogy az ős-ivarléc és az elsődleges őscsírasejtek coelomahám eredetűek (5). Mások szerint a petefészek nem-hámeredetű testi elemei az ivarredőkön belüli kötőszövet tömörüléséből (9-10) vagy a felszíni hámsejtrétegből és az alatta levő kötőszövetből származnak (11-13). Mostanában több kutató azt állítja, hogy a fejlődő ivarmiriggyel szoros kapcsolatban álló ősvese fontos szerepet játszik a petefészek tüszőinek fejlődésében (3-4, 14-18).

Az ősvese eredetű sejteket elektronmikroszkóppal jól el lehet különíteni jellegzetes elektronsűrű (elektrondenz) megjelenésük alapján a világos sejtplazmával bíró coelomahám-sejtektől (3-4, 17). Bár a fejlődő petefészek kötőszöveti alapállományában egymással keveredve jelenlévő sötét, elektronsűrű és világosan festődő sejteket az őstüsző kettős (coelomahám és ősvese) eredetének bizonyítékaként említik (17), *Satoh* (4) újabb kutatásai ezt az elméletet nem támasztják alá. *Satoh* (4) nagy nagyítású fénymikroszkóppal végzett sorozatmetszeteken összehasonlító szövettani vizsgálatot. A minták a tüszőrepedés utáni 5-18. hétből származtak, a teljes ivarmirigyet és a környező szöveteket tartalmazták. A vizsgálatokat elektronmikroszkópos elemzéssel is kiegészítette (4). *Satoh* (4) elsőként figyelte meg az ősvese hámjának burjánzását azokon a helyeken, ahol az alaplemez felszívódott, és ez az ősivarléc kialakulásához vezetett. Ez jól elkülönült a coelomahám-eredetűnek tartott elsődleges ivarléctől. Minden ősivarléc összeköttetésben állt az ősvesével, de nem mutatott összefüggést a coelomahámmal. *Satoh* (4) arra a következtetésre jutott, hogy a coelomahámnak a petefészekben nincs szerepe az ősivarléc kialakulásánál (vagy a meghatározó ivarléc kifejlődésénél a herében).

MŰKÖDÉSBELI BIZONYÍTÉKOK *Satoh* (4) fenti tanulmányában tehát egyértelmű bizonyítékát adta annak az elméletnek, amely szerint a petefészek tüszősejtjei nem a coelomahámból, hanem kizárólagosan ősvese elemekből származnak. Ezt a következtetést igazolják *Byskov* (19) megfigyelései is, aki kimutatta, hogy a magzati élet során a rete ovarii roncsolása nincs hatással a csírasejtek petefészekbe történő vándorlására, de megakadályozza az őstüszők kialakulását. Ezek a kísérletek világosan igazolják az említett képletek alapvető szerepét a tüszők kialakulásban.

MOLEKULÁRIS GENETIKAI BIZONYÍTÉKOK Az ivarmirigy-kialakulás molekuláris genetikai szabályozásának megértése, bár még kezdetleges állapotban van, de számos olyan gént vagy génhelyet azonosítottak, amelyek döntő szerepet játszanak ebben (lásd *Lim és Hawkins* (20) közelmúltban megjelent átfogó tanulmányát). Az a tény, hogy ezeknek a géneknek a rendellenességei gyakran nem csak az ivarmirigyek, hanem a vesék kóros fejlődésével is járnak, további bizonyítékát jelentik annak az elméletnek, hogy a petefészek fejlődése szorosan kapcsolatban van a kiválasztási rendszer fejlődésével. Példa erre a kóros ivarmirigy-fejlődés egyik családi tünetegyüttese, a WAGR tünetegyüttes (Wilms daganat, a szivárványhártya hiánya, nemi szervi és kiválasztási rendszerbeli rendellenességek, valamint szellemi visszamaradottság, WAGR syndrome – Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities and mental retardation). Az érintett betegek a genetikai átíróként (transcription factor) működő WT1 gén mutációját hordozzák (21). Egerekben ezen gén mindkét tagjának (alléljának) elvesztése nem csak az ivarmirigyek, hanem a vesék teljes hiányával is jár. Emberben az egyik WT1 gén károsodása Denys-Drash-tünetegyüttessel jár, amit veleszületett nephrosis tünetegyüttes, Wilms-daganat és nemi szervi rendellenességek jellemeznek (22). Az a tény, hogy a WT1 génhibát hordozó egyénekben vese és ivarmirigy rendellenességek egyaránt jelen vannak, azt bizonyítja, hogy az ősvese szerepet játszik az ivarmirigyek fejlődésében.

Egy másik genetikai átíró, ami összefüggésben lehet az ivarmirigyek fejlődésével, a LIM1 gén terméke, ugyanúgy kapcsolódik a vese fejlődéséhez is (23). Habár emberben ennek a génnek a hibáját még nem írták le, egerekben a nem működő LIM1 gén az ivarmirigyek és a vesék hiányához vezet (23).

A COELOMAHÁM SZEREPÉRE VONATKOZÓ ÖSSZEFOGLALÓ MEGJEGYZÉSEK A fenti megfigyelések azon nézeteket támasztják alá, amelyek szerint a petefészek őstüszősejtjei ősvese eredetűek, és a coelomahám szerepe – ha van egyáltalán – ebből a szempontból elhanyagolható. A bizonyítékokat az *1. táblázat* fog-

1. táblázat A petefészek szomatikus elemeinek eredete

A coelomahám eredet bizonyítéka	Az ősvese eredet bizonyítéka
Az őstüsző sejtek előalakjainak tartott elektrondenz sejtek megfigyelhetők a coelomahám sejtjei között.	Az ősivarléc, amiből az őstüszők alakulnak ki, összefügg az ősvesével, de nincs kimutatható kapcsolata sem a coelomahámmal, sem az elsődleges ivarléccel.
A coelomahámot jellemző világos sejtplazmájú sejtek megtalálhatók a magzati petefészek kötőszövetes állományában.	Az elektron-sűrű sejtek jelenléte a coelomahámban könnyen magyarázható a csírasejt kilökődés jelenségével.
	A rete ovarii mechanikus roncsolása után nem alakulnak ki őstüszők.
	A petefészek fejlődéséhez szükséges gének hibái ivarmirigy- és vese-rendellenességeket is eredményeznek.

lalja össze. Ezek a következtetések meggyengítették azt az elméletet, miszerint a petefészek hámdaganatai coelomahám eredetűek, miután ez az elmélet részben azon alapul, hogy ez a hám tevőleges szerepet játszik a petefészek magzati fejlődésében.

A PETEFÉSZEK KÖTŐSZÖVETI ALAPÁLLOMÁNY MÁS ELEMEINEK EREDETE Ma még keveset tudunk a petefészek testi sejtjeinek (leszámítva az őstüszősejteket) eredetéről. Ennek a területnek a fejlődése fontos adatokat hozhat az ivarléc/stroma daganatcsoport kialakulásának megértésében. Habár gyakran feltételezik, hogy a granulosasejtek az őstüszősejtekből származnak, ez az elmélet ismereteink szerint nem bizonyított. Habár a thecasejtek eredete hasonlóan homályos, az irodalom áttekintése alapján az a véleményünk, hogy valószínűleg kapcsolatban áll a mellékvesekéreggel, ami viszont az húgy-ivarszervi redőből (urogenital ridge) származik. Az FTZ-F1 gén terméke az SF1 „orphan" sejtmag hormonreceptor fehérje, az előző részben említett genetikai átírók mellett, szerepet játszhat az ivarmirigyek fejlődésében (24-25). Ez a géntermék, aminek több működésbeli egysége (functional elements) van (26), egér magzatban először a húgy-ivarszervi redőben fejeződik ki. Ahogy az ivarmirigyek elkülönülnek, megjelenik a mellékvesekéregben és a here Sertoli-sejtjeiben, de kifejeződése szünetel a petefészekben a felnőttkorig, amikor az elsődleges tüszőkben mutatkozik. Egerekben az FTZ-F1 gén mindkét tagjának roncsolása az ivarmirigyek, a mellékvesék és a hypothalamus fejlődési zavarához vezet. Ez érdekes megvilágításba helyezi azt a három évtizeddel ezelőtti, *Wong és Warner* (27) által tett megfigyelést, akik 8 esetben a középkorú nők mellékveséjében theca-sejtes átalakulást írtak le. Tudva, hogy a mellékvese a petefészekhez hasonlóan szteroid hormonokat termel, a lehetséges magzatkori összefüggés elmélete a két szerv között kézenfekvő.

A CSÍRASEJTEK KIALAKULÁSA ÉS ÉRÉSE A csírasejtek (germ cells) eredetére vonatkozó téves elképzelések azzal az elmélettel vannak összefüggésben, ami szerint a petefészek a coelomahám hámsejtjeinek átalakulásával képződik. A csírasejtek fejlődésének és érésének pontosabb megértése fontos segítséget nyújt a petefészek csírasejtes daganatainak klinikai és kórtani jellemzéséhez.

A CSÍRASEJTEK EREDETE ÉS VÁNDORLÁSA A XX. század első felének legelfogadottabb elmélete szerint a csírasejtek (hasonlóan a petefészek legtöbb nem csírasejtes alkotórészéhez) a petefészek felszínét borító coelomahámból származnak, ezért ezt a hámot coelomahámnak nevezték (5). Ezt az elméletet Witschi (28) már 1948-ban elvetette, kimutatva a csírasejtek magzaton kívüli eredetét. Csírasejteket először a megtermékenyítés utáni 3. héten az ébrenyi bélzsák (allantois) mellett, a szikzacskó hátsó falában, a belső csíralemezben (endodermában) lehet kimutatni. A csírasejtek ivarmirigyekbe történő vándorlásának elindításáért felelős jel nem ismert. Lehet, hogy magzaton belüli helyzetük nem tevőlegesen alakul ki, hanem a magzat alakváltozásának következménye. A magzat korong alakúból hengeressé válik, aminek során a szikzacskó belső csíralemeze beépül a hátsó, kezdetleges bélhámba (29). Egy másik elmélet szerint az alaplemezen támadt réseken keresztül jutnak a hámból az alatta elhelyezkedő mesenchymába (2, 29-31). Kémiai ingerek (kemotaktikus tényezők) (32) és/vagy a sejtközötti alapállomány összetevői (33) szerepet játszhatnak a csírasejtek ivarmirigyek felé irányuló tevőleges, amőbaszerű mozgásának irányításában. Az őscsírasejtek a petefészek állományába a petefészek kapuerén keresztül először az 5. hét vége felé lépnek be, amikor még a coelomahám és az alatta elhelyezkedő mesenchyma is kifejezetten növekszik (17). A csírasejtek először osztódni kezdenek, hozzájárulva ezzel a petefészek ilyenkor tapasztalható gyors növekedéséhez. Habár a szikzacskóból csak néhány száz sejt vándorol a petefészekbe, a 20. hétre osztódási tevékenységük következtében számuk 6-7 millióra emelkedik.

Úgy vélik, hogy az ivarmirigyeken kívüli csírasejtes daganatok azokból a csírasejtekből alakulnak ki, amelyek a magzati élet során nem jutnak az ivarmirigyekbe. Ezzel az elmélettel a kutatók egy része nem ért egyet, mert azzal érvelnek, hogy az ivarmirigyen kívüli csírasejtek soha nem mutathatók ki felnőttekben, és az ivarmirigyen kívüli csírasejtes daganatok a számcsökkentő osztódás egyetlen olyan jellegzetességét sem mutatják, mint a kromoszomális azonosság (homozigozitás) és az átkereszteződés (crossing over). Ezek a szerzők azt az elméletet tartják valószínűbbnek, hogy az ivarmirigyen kívüli csírasejtes daganatok több irányban átalakulni képes testi sejtekből (pluripotent somatic cells) származnak. Ám miután a számcsökkentő osztódás a csírasejtekben csak az után veszi kezdetét, hogy azok a normál magzatban elérik a petefészket, nem meglepő, hogy az ivarmirigyen kívüli csírasejtes daganatok kizárólag számcsökkentő osztódás előttiek. Ráadásul a csírasejt irányú átalakulásra képes sejtek létezése kiérett szövetekben nem bizonyított.

A CSÍRASEJTEK ÉRÉSE A számcsökkentő osztódás a megtermékenyülés utáni 12-13. héten kezdődik az őspetesejtekben (oogoniumokban) (36). Ezt a folyamatot 2 egymást követő sejtosztódás jellemzi, amiket első és második számcsökkentő osztódásnak nevezünk. Az első osztódás során a diploid csírasejtből két utódsejt jön létre: ez a folyamat sok tekintetben emlékeztet a számtartó osztódásra. A második osztódást nem előzi meg DNS képzés, így két egyszeres kromoszómaszerelvénnyel rendelkező ivarsejt (haploid gaméta) alakul ki. A petefészekben és a herében végbemenő számcsökkentő osztódás két fontos különbséget mutat. Az első, hogy a petefészekben a két utódsejt között nem egyenlő a sejtplazma megoszlása. A kevesebb sejtplazmával bíró utódsejtek, az ún. első és második „poláris testek" végül elcsökevényesednek. Ennek következményeként a két számcsökkentő osztódás befejeződése után minden őscsírasejtből csak egy petesejt

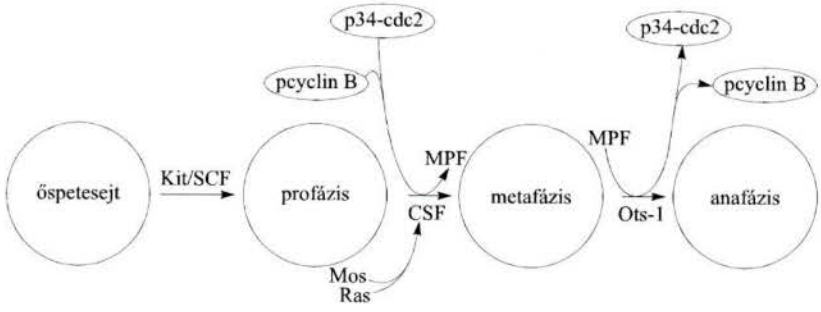
alakul ki. A másik fontos különbség, hogy amíg a számcsökkentő osztódás a herékben a serdülőkor előtt nem kezdődik el, az első számcsökkentő osztódás a petefészekben már a magzati fejlődés során elindul. Ez az első számcsökkentő osztódás nem fejeződik be azonnal, hanem megáll a metafázisban, és nem folytatódik a peteérés megkezdődéséig, ami néhány csírasejtben akár 50 évvel később mehet végbe. Ezt a második számcsökkentő osztódás követi, amely szintén megáll a metafázisban, és nem fejeződik be megtermékenyítés hiányában. Úgy vélik, hogy a számcsökkentő osztódás gátlásnak ez a hosszú időtartama, ami elkerülhetetlenül jellemzi a nők termékenységi éveinek végén megérő petesejtet, tehető felelőssé az olyan számcsökkentő osztódási hibák, mint a szétkapcsolódási zavarok (nondisjunction) gyakoribb kialakulásáért a változó kor táján szülő nők gyerekeiben.

Az a tény, hogy a petefészek csírasejtjei a születéskor már elkezdték az első számcsökkentő osztódást, magyarázhatja a petefészek teratomák jóindulatú természetét, szemben a here teratomák általában rosszindulatú kórlefolyásával (37). Ezt igazolják az újabb megfigyelések is, amelyek szerint a számcsökkentő osztódás utáni csírasejt daganatok a számcsökkentő osztódás előttiekhez képest kevésbé rosszindulatú biológiai viselkedést mutatnak. Hat, éretlen teretomát tanulmányozó vizsgálat azt mutatta ki, hogy csak azok a betegek haltak meg, vagy újult ki betegségük, akiknek a daganata számcsökkentő osztódás előtti (tehát az első számcsökkentő osztódást be nem fejezett) sejtekből származott (38). Mind a hat számcsökkentő osztódás előtti daganat aneuploid volt (38-41). Ezzel szemben a számcsökkentő osztódás utáni daganatok között 4-ből 3 diploidnak bizonyult (38-41). Összefüggést figyeltek meg a rosszabb szövettani differenciáltság, amely kedvezőtlenebb biológiai viselkedéssel társul, és a számcsökkentő osztódás előtti eredet között (38-41).

A CSÍRASEJTEK ÉRÉSÉNEK MOLEKULÁRIS MEGHATÁROZÓI A csírasejtek érési folyamatát szabályozó molekuláris folyamatok egyre jobb megértése várhatóan fontos adatokkal szolgál a csírasejtes daganatok kialakulásának feltárásához. A mai tudásunk szerinti fontos molekuláris tényezőket a *2. ábra* összegzi. Egyértelmű adatok utalnak arra, hogy a c-kit proto-onkogén transzmembrán tirozin-kináz receptort kódolja, amely összefüggésben áll a vérlemezke-eredetű növekedési tényező/kolóniaserkentő tényező-1 receptorral. A c-kit ligand (stem cell faktor, SCF, más néven Steel) fontos szerepet játszik a csírasejtek érésének szabályozásában és a számcsökkentő osztódás beindításában (42). A petefészekben a c-kit elsősorban a csírasejtekben, míg az SCF a tüszősejtekben fejeződik ki. A tüszőérés minden szakasza, beleértve a magzati élet során az őstüszők kialakulását, majd a petesejt kilökődés idején az elsődleges és a másodlagos tüszők képződését, feltételezhetően a c-kit kifejeződésétől függ (43). A tüszősejtek csökkent SCF kifejeződése a tüszőérés megállását eredményezheti (44).

A szabályos peteéréshez egy fehérje-együttesre, az ún. érést elősegítő tényezőre (maturation promoting factor, MPF) van szükség, ami tartalmazza a ciklin-függő p34cdc2 kinázt (másnéven cdk1-et) és ennek szabályozó fehérjéjét, a cyclin B-t (*2. ábra*). Ez az együttes indítja be az első számcsökkentő osztódást. Az anafázisba történő átlépés, ami csak a petesejt kilökődés idején következik be, egybeesik az MPF szint csökkenésével. Ahogy a sejt belép a második számcsökkentő osztódásba, az MPF szintje ismét megemelkedik, metafázisban leállítva a sejtet a petesejt kilökődés bekövetkeztéig. Az MPF állandóságát a citosztatikus faktornak (CSF) nevezett fehérje együttes biztosítja, ami a Mos proto-onkogén termékét is tartalmazza (45). A Mos hiányában a Ras onko-protein is képes állandósítani az MPF-et, ami arra utal, hogy mindkét fehérje az ún. „down-stream" célponton keresztül fejti ki hatását, és állítja meg a számcsökkentő osztódást (46).

2. ábra A számcsökkentő osztódás (meiózis) szabályozásának molekuláris lépései: az első számcsökkentő osztódás



Nagyon kevés ismerettel rendelkezünk az MPF lebomlását eredményező folyamatokról, amelyek úgy tűnik, fontosak az első és a második számcsökkentő osztódás befejezéséhez. Feltételezik, hogy egerekben a 6. kromoszóma Ots-1-nek nevezett helyének szerepe van. ezt arra a megfigyelésre alapozzák, miszerint a petesejt parthenogenezisre való genetikai hajlamáért és a cylin B lebomlás megakadályozásáért ennek a kromoszómának egyetlen domináns vonalú elváltozása a felelős (47). Az ezen a helyen elhelyezkedő gént még nem azonosították, és nem ismert az emberi megfelelője sem. Elképzelhető, hogy a számcsökkentő és a számtartó osztódás leállításáért felelős tényezők megismerése a csírasejtekben a belőlük kiinduló daganatok kezelésében molekuláris biológiai beavatkozásokon alapuló kezelési lehetőségekhez vezethet.

A CSÍRASEJTEK ELFAJULÁSA ÉS KILÖKŐDÉSE A petefészkek csírasejtjei fejlődésének egy másik érdekes jelensége, hogy számuk a megtermékenyítés 20. hete és a születés között kb. 7 millióról 1 millióra csökken. A csökkenés, bár kisebb mértékben, de a születés után is folytatódik. A csökkenés mértéke néhány állatban, például egerekben még kifejezettebb. Úgy vélik, a születés előtt két független folyamat, a sejtek elfajulása és kilökődése felelős ezért a jelenségért. Az első folyamat részben abból adódik, hogy a tüszőképződés nem tökéletes, azaz jelentős számban képződnek olyan petesejtek, amelyeknél hiányzik az ősseit-réteg (primordial cell layer), és ezek végül elfajulnak. Az elfajulás nem korlátozódik ezekre a petesejtekre, mivel a tüszőkben elhelyezkedő csírasejtek egy része is elfajul. Feltételezik, hogy a tüszőn belüli csírasejtek elfajulását genetikai hibák, anyagcsere- vagy keringési zavarok egyaránt elindíthatják (29).

A másik folyamat, ami a magzati fejlődés későbbi szakaszában a csírasejtek számának csökkenéséhez vezet, a petefészek felszínéről történő leválás, az ún. exfoliáció. Számos szerző igazolta, hogy a őscsírasejtek jelentős számban vándorolnak a petefészek felszínére, és különböző emlősökben itt a coelomahámon nyugvó állapotban megtalálhatók (48-51). Az ebben a folyamatban érintett csírasejtek végül tervezett sejthalál (apoptózis) útján elpusztulnak és az őket környező őstüszősejtek hegesednek. A petefészek felszínén kerek üregek fedezhetők fel, amelyek úgy értelmezhetők, mint a coelomahám törései, amelyeken keresztül a csírasejtek kilökődtek (29). A kilökődésben részvevő csírasejtek puszta jelenléte a coelomahámban korábban azt a feltételezést sugallta, hogy ez a hám képes csírasejt irányú átalakulásra, és innen származik a coelomahám elnevezés is.

AZ IVARMIRIGYEK FEJLŐDÉSÉBEN A PETEFÉSZEK IRÁNYÚ ÁTALAKULÁS A TERMÉSZETES ÚT? Annak felismerése, hogy testicularis feminisatioban és más kórképekben XY kromoszómakészlet mellett másodlagos női nemi jelleg alakul ki, ahhoz az elmélethez vezetett, hogy a petefészek irányú átalakulás a szükségszerű út, amely mindenképpen bekövetkezik a heretényezők hiányában. A here irányú átalakulás szabályozásában résztvevő gének, a here-meghatározó tényezőt kódoló SRY (52) és a SOX9 (53), ami SRY-nal kapcsolatos gén és a campomelicus dysplasia tünetegyüttes kialakulásában játszik szerepet. Ezeknek a géneknek a rendellenességei a nem átfordulásához vezetnek, és ezt a fenti elmélet további bizonyítékának tekintették. Ki kell azonban emelni, hogy a fejlődő ivarmirigyek a keringő anyai és méhlepény-hormonok miatt női hormonkörnyezetben vannak. Lehet, hogy ez elegendő a petefészek irányú átalakulás elindításához. Ezért az az elmélet, miszerint a petefészek fejlődése ún. „hiányos folyamat" és szükségszerűen bekövetkezik, továbbá hogy a here irányú átalakulás sajátságos hormonális folyamatok beindulásától függ, nem teljesen elfogadható. Ezt a véleményt alátámasztja az, hogy egerekben a DAX-1 gén (a DAX-1 gén az SRY beindítása után a herékben nem fejeződik ki, de a petefészkekben, azok fejlődése során folyamatosan működik) túlzott kifejeződése (54) eredményezi a petefészek irányú átalakulást XY kromoszómakészlet esetén (53). Újabb adatok szerint ez a gén szerepet játszik a szteroid hormon jelek szabályozásában (56).

ÖSSZEFOGLALÁS Ezen tanulmány megpróbálja a petefészek magzati kialakulását összevetni a petefészekdaganatok fejlődésével, és rámutat, hogy a petefészek és a here kialakulásának pontosabb feltárása hozzájárul annak megértéséhez, hogy bizonyos kóros ivarmirigy fejlődések (pl. testicularis feminisatio, Turner-tünetegyüttes) miért hajlamosítanak bizonyos fajtájú petefészekdaganatok kialakulására. Segíthet emellett a herében található Leydig-sejtek megfelelőjének tartott petefészek hilussejtek eredetének és a Sertoli-Leydig-sejtes daganatok kialakulásának megértésében is.

A petefészek magzati fejlődésének megismerése fontos segítséget adhat ahhoz, hogy megértsük a petefészekdaganatok különböző fajtáinak kialakulását. Ezek az ismeretek különösen fontosak a petefészek hámeredetű daganatainak eredetét illetően. Ebben a közleményben bemutattuk: nem bizonyítható, hogy a coelomahám a petefészek fejlődésében a középhártya (mesothel) borításon kívül másban is részt venne, így nem igazolható az a széles körben elfogadott álláspont, hogy ezek a daganatok a coelomahámból indulnak ki. Remélhető, hogy ez továbblendíti a kutatásokat, és hogy a petefészek hámeredetű daganatainak kiindulásában más lehetséges helyek, mint a petefészken belüli és kívüli Müller-járat maradványok komolyabb megfontolás tárgyát képezik (1). A petefészek hámeredetű daganatainak pontos kiindulásáról kapott ismeretek elősegítik ezen daganatok rákmegelőző állapotának azonosítását, ami pedig a kockázati csoporthoz tartozók szűrésének gyors fejlődéséhez vezethet.

A másik petefészekdaganat csoport, amely néhány részletében tárgyalásra került, a csírasejtes daganatok köre. A magzati fejlődés során a csírasejtek ivarmirigyen kívüli eredete a legvalószínűbb magyarázat az ivarmirigyen kívüli csírasejtes daganatok kiindulására. A közleményben áttekintett adatok arra utalnak, hogy a számcsökkentő osztódás elindulása után kifejlődő daganatok biológiai rosszindulatúsága mérsékeltebb. Bár ma még csak elmélet, de megjósolható, hogy a petefészek magzati fejlődéséről és a magzati kialakulásról alkotott ismeretek fejlődése jelentős hatással lehet a csírasejtes daganatok klinikai kezelésére. Például a számcsökkentő osztódás előtti és utáni csírasejtek molekuláris biológiai különbségeinek további tisztázása molekuláris magyarázattal szolgálhat a számcsökkentő osztódás utáni csírasejtes daganatok mérsékelt rosszindulatúságára, és új kórjóslati jelzők meghatározását eredményezheti. Ráadásul a csírasejtek érése során a számtartó és a számcsökkentő osztódás gátlást serkentő és fenntartó sejtműködések ismerete új, molekuláris biológiai beavatkozásokon alapuló kezelési módszerek kifejlesztéséhez vezethet.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A Szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki dr. Orosz Zsoltnak (Országos Onkológiai Intézet, Humán és Kísérletes Daganatpathológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.) a kézirat fordításáért.

IRODALOM

1. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? Gynecol Oncol 1999; 72:437-442.

2. Makabe S, Nottola SA, Motta PM. Life history of the human female germ cell: Ultrastructural aspects. In: Van Berklom J, Motta PM, eds. Ultrastructure of human gametogenesis and early embryogenesis. Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, 1989.

3. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. Physiol Rev 1986; 66:71-107.

4. Satoh M. Histogenesis and organogenesis of the gonad in human embryos. J Anat 1991; 177:85-107.

5. Allen BM. The embryonic development of the ovary and testes of the mammals. Am J Anat 1904; 3:89-153.

6. Merchant-Larios H, Chimal-Monroy J. The ontogeny of primordial mouse follicles in mouse ovary. Prog Clin Biol Res 1989; 296:55-63.

7. Fukuda O, Miyayama Y, Fujimoto T, Okamura H. Electron microscopic study of the gonadal development in early human embryos. In: Developments in ultrastructure of reproduction. Alan R. Liss, Inc., 1989: 23-29.

8. Yoshinaga K, Hess DL, Hendrickx AG, Zamboni L. The development of the sexually indifferent gonad in the prosimian Galago crassicaudatus. Am J Anat 1988; 181:89-105.

9. Fouquet JP, Dang DG. A comparative study of the development of the fetal testis and ovary in the monkey (Macaca fascicularis). Reprod Nutr Dev 1980; 20:1439-1459.

10. Jirasek JE. Development of the genital system and male pseudohermaphroditism. John Hopkins Press, Baltimore, 1971.

11. Gruenwald P. The development of the sex cords in the gonad of man and mammals. Am J Anat 1942; 70:359-397.

12. Pelliniemi LJ. Ultrastructure of indifferent gonad in male and female pig embryos. Tissue Cell 1976; 8:163-174.

13. Pinkerton JHM, McKay DG, Adams EC, Hertig AT. Development of the human ovary: A study using histochemical techniques. Obstet Gynecol 1961; 18:152-181.

14. Byskov AG, Lintern-Moore S. Follicle formation in the immature mouse ovary: the role of the rete ovarii. J Anat 1973; 116:207-217.

15. Upadhyay S, Luciani JM, Zamboni L. The role of the mesonephros in the development of the sheep fetal ovary. Ann Biol Anim Biochim Biophys 1979; 19:1179-1196.

16. Zamboni L, Bezard J, Mauleon P. The role of the mesonephros in the development of the sheep fetal ovary. Ann Biol Anim Biochim Biophys 1979; 19:1153-1178.

17. Wartenberg H. Development of the early human ovary and role of the mesonephros in the differentiation of the cortex. Anat Embryol 1982; 65:253-280.

18. Merchant-Larios H. Ovarian differentiation. In: Jones RE, ed. The vertebrate ovary. Plenum Press, New York, London, 1978: 47-81.

19. Byskov AG. Does the rete ovarii act as a trigger for the onset of meiosis? Nature 1974; 252:396-397.

20. Lim HN, Hawkins JR. Genetic control of gonadal differentiation. Balliere's Clin Endocrinol Metabol 1998; 12:32.

21. Hastie ND. The genetics of Wilms' tumor--a case of disrupted development. Ann Rev Genet 1994; 28:523-558.

22. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. J Med Genet 1994; 31:471-477.

23. Shawlot W, Behringer RR. Requirement for Lim1 in head-organizer function. Nature 1995; 374:425-430.

24. Ikeda Y, Lala DS, Luo X, Kim E, Moisan MP, Parker KL. Characterization of the mouse FTZ-F1 gene, which encodes a key regulator of steroid hydroxylase gene expression. Molec Endocrinol 1993; 7:852-860.

25. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. Cell 1994; 77:481-490.

26. Wong M, Ramayya MS, Chrousos PH, Driggers PH, Parker KL. Cloning and sequence analysis of the human gene encoding steroidogenic factor. J Molec Endocrinol 1996; 17:139-147.

27. Wong T-W, Warner NE. Ovarian thecal metaplasia in the adrenal gland. Arch Pathol 1971; 92:319-328.

28. Witschi E. Migration of the germ cells of human embryo from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contr Embryol Carnegie Inst 1948; 32:69-80.

29. Motta PM, Makabe S, Nottola SA. The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. Hum Reprod Update 1997; 3:281-295.

30. Fujimoto T, Miyayama T, Fujita M. The origin, migration, and fine morphology of human primordial germ cells. Anat Rec 1977; 188:315-330.

31. Miyayama Y, Fujita M, Fujimoto T. Ultrastructural observations on the origin, ameboid features and associations of human primordial germ cells. Acta Anat Nippon 1977; 52:255-268.

32. Byskov AG. Primordial germ cells and regulation of meiosis. In: Austin CR, Short RV, eds. Reproduction in mammals. I. Germ cells and fertilization. Cambridge University Press, London, 1982: 1-16.

33. Fujimoto T, Yoshinaga K, Kono I. Distribution of fibronectin on the migratory pathway of primordial germ cells in mice. Anat Rec 1985; 211:271-278.

34. Mutter GL. Teratoma genetics and stem cells: a review. Obstet Gynecol Survey 1987; 42: 661-670.

35. Hoffner L, Deka R, Chakravarti A, Surti U. Cytogenetics and origins of pediatric germ cell tumors. Cancer Genet Cytogenet 1994; 74:54-58.

36. Gondos B, Westergaard L, Byskov AG. Initiation of oogenesis in human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:189-195.

37. Zempolich KA, Dubeau L. Molecular genetics and pathogenesis of germ cell tumors. CME J Gynecol Oncol 1998; 3:155-165.

38. Ohama K, Nomura K, Okamoto E, Fukuda Y, Ihara T, Fujiwara A. Origin of immature teratoma of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:896-900.

39. Surti U, Hoffner L, Chakravarti A, Ferrell RE. Genetics and biology of human ovarian teratomas. I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. Am J Hum Genet 1990; 47:635-643.

40. King ME, DiGiovanni LM, Yung J-F, Clarke-Pearson DL. Immature teratoma of the ovary grade 3, with karyotypic analysis. Int J Gynecol Pathol 1990; 9:178-184.

41. Jenkyn DJ, McCartney AJ. A chromosome study of three ovarian tumors. Cancer Genet Cytogenet 1987; 26:327-337.

42. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, Coussens L, Munemitsu S, Dull TJ, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface tyrosine receptor for an unidentified ligand. EMBO J 1987; 6:3341-3351.

43. Yoshida H, Takakura N, Kataoka H, Kunisada T, Okamura H, Nishikawa SI. Stepwise requirement of c-kit tyrosine kinase in mouse ovarian follicle development. Develop Biol 1997; 184:122-137.

44. Besmer P, Manova K, Duttlinger R, Huang EJ, Packer A, Gyssler C, Bachvarova RF. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis. Dev Suppl 1993; 125-137.

45. Sagata N. Meiotic metaphase arrest in animal oocytes: its mechanisms and biological significance. Trends Cell Biol 1996; 6:22-28.

46. Yew N, Strobel M, Vande Woude GF. Mos and the cell cycle: the molecular basis of the transformed phenotype. Current Opinion Genet Develop 1993; 3:19-25.

47. Lee G-H, Bugni JM, Obata M, Nishimori H, Ogawa K, Drinkwater NR. Genetic dissection of susceptibility to murine ovarian teratomas that originate from parthenogenetic oocytes. Cancer Res 1997; 57:590-593.

48. Motta PM, Makabe S. Elimination of germ cells during differentiation of the human ovary: an electron microscopic study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1986; 22:271-286.

49. Jones EC, Krohn PL. The relationship between age, number of oocytes and fertility in virgin and multiparous mice. J Endocrinol 1961; 21:469-495.

50. Hiura M, Fujita H. Electron microscopic observations of the elimination of the oocyte through the peritoneal epithelium in the neonatal mouse ovary. Cell Tissue Res 1977; 182:73-79.

51. Peters H. The development of the mouse ovary from birth to maturity. Acta Endocrinol 1969; 62:98-116.

52. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990; 346:240-244.

53. Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. Cell 1994; 79:1111-1120.

54. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. Nature 1994; 372:635-641.

55. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. Nature 1998; 391:761-767.

56. Zazopoulos E, Lalli E, Stocco DM, Sassone-Corsi P. DNA binding and transcriptional repression by DAX-1 blocks steroidogenesis. Nature 1997; 390:311-315.