

## **Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma in situ testis**

**Int J Andrology 2008;31:275–287; DOI:10.1111/j.1365-2605.2007.00855.x**

SI BRASK SONNE, DAVID MØBJERG KRISTENSEN, GUY W. NOVOTNY, INGE AHLMANN OLESEN, JOHN E. NIELSEN, NIELS E. SKAKKEBÆK, EWA RAJPERT-DE MEYTS AND HENRIK LEFFERS

University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Correspondance to: Si Brask Sonne, Department of Growth and Reproduction, GR-5064, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark. E-mail: [si@bsonne.dk](mailto:si@bsonne.dk)

Recent increases in male reproductive disorders have been linked to exposure to environmental factors leading to the testicular dysgenesis syndrome (TDS). Testicular cancer is the most severe condition in TDS and studies have shown a clear correlation between risk of testicular cancer and other components of TDS and that the geographical location of the mother during pregnancy can be a risk factor. This suggests that the dysgenesis has its origin in utero and that TDS is initiated by environmental factors, including possibly hormone-disrupting compounds that act on the mother and the developing foetus, but the genetic background may also play a role. The morphological similarity of carcinoma in situ (CIS) cells (the precursor of the majority of invasive testicular cancers) with primordial germ cells and gonocytes, and overlap in expression of protein markers suggests an origin of CIS from primordial germ cells or gonocytes. CIS cells and germ cell-derived cancers of the human type have so far not been described in any animal model of TDS, which could be caused by species differences in the development of the male gonad. Regardless of this, it is plausible that the dysgenesis, and hence the development of CIS cells, is a result of disturbed signalling between nurse cells and germ cells that allow embryonic germ cells to survive in the pre-pubertal and adult testis. The post-pubertal proliferation of CIS cells combined with aberrant signalling then leads to an accumulation of genetic changes in the CIS cells, which eventually results in the development of invasive testicular cancer in the adult.

### **La sindrome da disgenesia testicolare e l'origine del carcinoma in situ del testicolo**

I recenti incrementi dei disordini riproduttivi maschili sono stati collegati all'esposizione a fattori ambientali conducenti alla sindrome da disgenesia testicolare (TDS). Il cancro testicolare è la più severa condizione nella TDS e gli studi hanno dimostrato una chiara correlazione tra il rischio del cancro testicolare e le altre componenti della TDS e che la locazione geografica della madre durante la gravidanza può essere un fattore di rischio. Ciò suggerisce che la disgenesia ha la sua origine nell'utero e che la TDS è iniziata da fattori ambientali, inclusi i composti ormono-distruttivi che agiscono sulla madre e sul feto in sviluppo, per quanto l'assetto genetico possa giocare un suo ruolo. La similitudine morfologica delle cellule del carcinoma in situ (CIS), precursori della maggior parte delle forme di cancro invasivo testicolare, con le cellule germinali primordiali e con i gonociti, è la sovrapposizione dell'espressione dei marcatori proteici suggerisce una origine del CIS dalle cellule germinali primordiali o dai gonociti. Le cellule del CIS le forme di cancro derivate dalle cellule germinali di tipo umano non sono state così ben descritte in alcun modello animale di TDS in ragione delle differenze di specie nello sviluppo delle gonadi maschili. Nonostante ciò, è plausibile che la disgenesia e quindi lo sviluppo delle cellule del CIS siano un risultato del disturbo dei segnali tra le cellule di supporto e le cellule germinali che consente alle cellule germinali embrionali di sopravvivere nei testicoli pre-puberali e adulti. La proliferazione post-puberale delle cellule del CIS, combinata con i segnali aberranti che conducono all'accumulo di modificazioni genetiche nelle cellule del CIS, può eventualmente dare luogo allo sviluppo del cancro testicolare invasivo nell'adulto.

**Il commento** – Uno degli aspetti della patologia testicolare che è più trascurato dagli uomini e dagli andrologi, nonostante il suo significativo incremento nell'ultimo decennio (anche se fortunatamente per ora si mantiene a valori piccolissimi di incidenza, almeno per quanto si sia capaci di individuarlo), è l'alterazione delle cellule germinali testicolari (la disgenesia) che possono dare luogo al cancro testicolare. L'analisi svolta da questo e da altri lavori dimostrano che tale forma di cancro (ma forse molte altre) viene da lontano... viene dalle cellule embrionali che permangono e si alterano già nell'utero (la donna in gravidanza deve stare molto attenta ai suoi comportamenti e agli ambienti in cui si pone!). Le ulteriori numerose occasioni di azioni negative prodotte dai molti composti chimici anche a larga diffusione, si accumulano nel tempo e favoriscono il permanere delle cellule alterate così da porre le condizioni del carcinoma in situ (CIS), cioè di una forma di cancro testicolare relativamente controllata dal sistema immunitario così da rimanere relegata in un contesto microscopico anche per molto tempo. Gli eventi che alterano il controllo endocrino a livello ambientale (le stesse sostanze che portano alle alterazioni del DNA) e non ultime alcune terapie molto in voga per la caduta dei capelli con antiandrogeni vari e iperstimoli ormonali (non necessari!) per indurre maggiore efficienza sessuale o tentare di ottenere una migliore produzione spermatica, sono il fattore che poi conduce allo sviluppo del CIS da cui prima alla diffusione intratesticolare e poi della invasione metastatica. Per quanto poi sia vero, come viene dimostrato, che le basi del cancro testicolare sono gettate già nel feto, nessuno può

escludere che l'azione dei composti chimici e dell'alterazione dell'equilibrio endocrino inducano trasformazioni cellulari, prima disgenetiche e poi cancerose, anche con inizio nella vita puberale o adulta per accumulo continuo di danni del DNA delle cellule germinali associate a inefficienze del sistema immunitario che deve svolgere i controlli sullo stato di integrità delle cellule e che deve eliminare le cellule alterate. Non abbiamo a disposizione test capaci di dare precoci rilevazioni della presenza delle cellule alterate, salvo la recente presentazione ancora sperimentale di un test immunocromatico eseguibile sullo sperma: possiamo solo sperare che i controlli clinici su larga scala di tale test lo rendano presto disponibile, riducendone i costi e confermandone la attendibilità, tra le analisi di base dello sperma. Tuttavia solo l'attenzione che un uomo deve imparare a porre al proprio apparato sin dalla età puberale, attenzione che si deve tradurre nei controlli clinico-ecografici come già sottolineato in altri studi e ben eseguiti su ogni componente dell'apparato ogni 2 anni, può consentire di individuare le forme più precoci che sono e rimangono le realmente trattabili in via definitiva.