

Barrabiletako zelula germinalen minbizia eta konbertasak

Testicular Germ-Cell Cancer and Convertases

Aitziber Velado-Egusquiza¹, Laura Gómez-Santos¹, Edurne Alonso²

¹UPV/EHU, Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Bizkaia.

²UPV/EHU, Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Farmazia Fakultatea, Araba.

edurne.alonso@ehu.eus

Laburpena

Barrabiletako zelula germinalen minbizia tumorarik ohikoena da gizonezko gazteen artean. Sendagarria da kasu gehienetan eta ez dauka oso prebalentzia alturik, azken urteetan gora egin badu ere. Barrabiletako tumore germinalak deritze, hozi-zeluletatik sortzen baitira. Tumore horiek tratatzeko erabiltzen diren estrategia terapeutikoak azkeneko 50 urteetan aldatu ez izanak gaixoen bizi-kalitatea murriztua uzten du, epe luzearako albo-ondorio larriak baititu (gaixotasun kardiobaskularrak eta bestelako tumoreak garatzeko arrisku altuagoa, ugalketa-ahalmen gutxitua, etab). Hori dela eta, ezinbestekoa da ikerketa gehiago egitea bizirik dirauten gazteen bizi-kalitatea bermatzeko. Proproteina konbertasak (pro)proteina inaktiboen heltze-prozesuaren arduradunak diren proteasak dira. Hainbat funtzio dituzte, eta, beraz, haien adierazpenaren aldaketak hainbat egoera patologikorekin erlazionatu dira, hala nola minbiziarekin edo hanturarekin. Haien substratu askok erlazio zuzena dute garapen tumoralarekin eta egiaztatu da haien inhibizioak tumoreen agerpena moteltzen duela. Hori guztia kontuan hartuta, interesgarria litzateke aztertzea barrabiletako minbizian konbertasen esangura, haren diagnosirako zein terapeutikarako, biomarkatzaile edota itu terapeutiko gisa.

Gako-hitzak: Barrabiletako minbizia, seminoma, proproteina konbertasak, mikroingurunea

Abstract

Testicular germ cell cancer is the most common malignancy amongst young men. It is widely considered a “curable” form of cancer and, although its prevalence is not too high, it has been increasing since the 1970s. The main therapeutic approaches used to treat these tumors, which have not changed in the last 50 years, limit considerably the long-term quality of life of the survivors due to their side effects (increased risk of cardiovascular disease and other cancer types, decreased fertility, etc.). It is important to continue to research this condition in hopes of bettering that quality of life. Proprotein convertases are the proteases in charge of the maturation of a lot of (pro)proteins. They have multiple functions, so changes in their expression have been related to multiple pathologic states such as cancer or inflammation. A considerable number of their substrates play a part in the biogenesis and development of cancer, and convertase inhibition has been observed to slow the development of some tumors. Considering all this, it may be interesting to study the potential

Aitziber Velado-Egusquiza, Laura Gómez-Santos eta Edurne Alonso

relevance of this protein family in the testes in order to use them as biomarkers or therapeutic targets in the future.

Keywords: Testis cancer, seminoma, proprotein convertases, microenvironment

Bidalia: 2021/06/09

Onartua: 2021/09/17

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2021.399>

1. Sarrera

Barrabletako tumore gehienak, zehazki % 90, barrabletako tumore germinalak (BTG) dira. BTGak barrabletako zelula germinaleatik sortzen diren tumoreak dira, hain zuzen, nahiz eta barrabilak ez diren bestelako tokietan ere agertu ahal diren (1).

Historikoki, tumore hauek modelo gisa erabili dira hainbat esperimendu interesgarri egiteko, esaterako minbizia gaixotasun germinal gisa definitu zuen teoria formulatzean (2). Azken finean, kasu gehienetan minbizi-zelulak des-desberdintze-prozesu bat pairatu duten zelulak dira eta, beraz, zenbait egoeratan enbrioi-zelula gisa jokatzen dute.

BTGak minbizia “garapeneko gaixotasun” definitzen laguntzeaz gain, medikuntzaren aurrerapenean ere garrantzi handia izan du. Izan ere, 1946. urtean metastasidun BTGaren diagnostia jaso zuten 10 pertsonatik 9 hurrengo urtean hil egin ziren (3); gaur egun, ordea, estatistika horri buelta eman zaio, eta barrabletako zelula germinalen minbizia “sendagarria” den minbizi mota kontsidera dezakegu (2).

Hori guztia horrela izanda ere, minbizi hau pairatzen duten gaixoei, gehienek bizirauten duten arren, bizi-kalitatea murriztua geratzen zaie; gaixotasuna diagnostikatzeko eta tratatzeko terapia oso bortitza baita. Barrabil batean masa zelular “zalantzarria” detektatzen bada, eta hori minbizi-markatzaile molekularrekin batera detektatzen bada, zuzenean barrabil osoa kentzen da. Noski, horrek gaixoaren bizi-kalitatean eta ugaltzeko ahalmenean ondorio latzak izaten ditu, bereziki jadanik beste barrabila kendu bazaio.

BTG mota desberdinak daude eta mota bakoitza diagnostikatzeko minbizi-markatzaile molekular espezifikorik ez da aurkitu oraindik. Hori dela eta, proproteina konbertasen (PK) presentzia eta jokaera ikertzea minbizi mota honetan interesgarria litzatekeela proposatzen dugu. PK-k proteasak dira eta beste proteina inaktibo batzuen aktibazioaren arduradunak. Haien substratuak askotarikoak dira eta asko zelulen tumorigenesi-prozesuan inplikaturik daudela ikusi da. Konbertasen adierazpena eta inplikazioa aztertu da beste minbizi batzuetan, bai diagnostian zein prognosian.

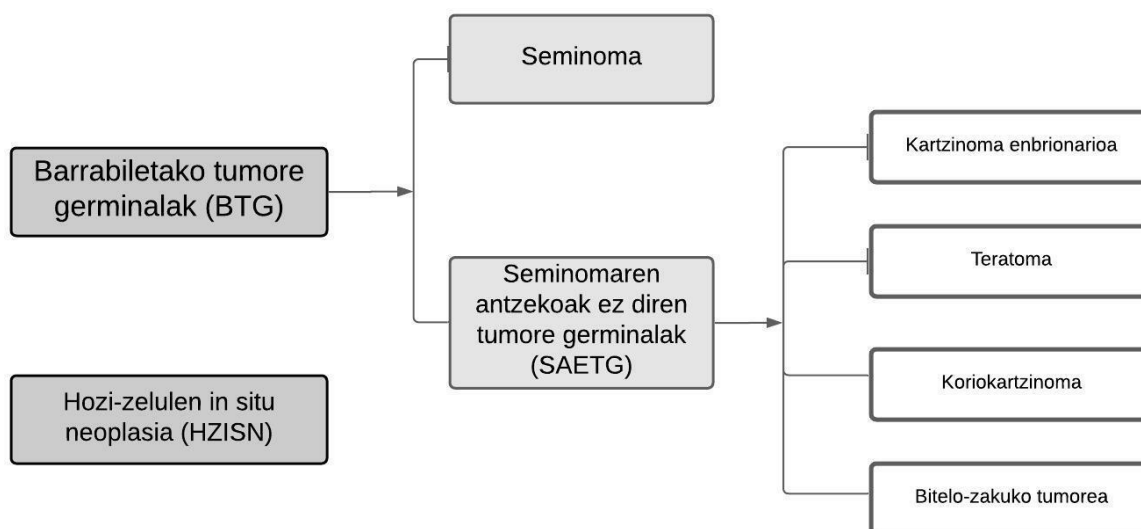
Barrabletako tumorearen inguruan gaur egun dakiguna azalduko dugu hurrengo paragrafoetan: motak, diagnosirako erabiltzen diren markatzaileak eta tratamenduak. Aurrerago proproteina konbertasak proposatuko ditugu molekula markatzaile edota itu terapeutiko gisa barrabletako minbiziaren diagnosirako edota terapeutikarako.

2. Barrabletako tumore germinalak (BTGak)

BTGak zelula germinalen minbizi motarik ugariena dira obulutegien teratoma onberen ostean (1,4). Beste minbizi mota gehienekin konparatuz, BTGek biziraupen-tasa oso altua daukate, baina metastasi eta birgaixotzeak nahiko ugariak dira, bereziki nodulu linfatiko, birika eta garunean, eta kasu horietan heriotza-tasan eragina du (5,6).

2.1. Sailkapena

1. taula. Barrabiletako tumore germinalen sailkapena.



BTGen sailkapena haien histologiaren arabera egin ohi da, bereziki klinikan, bi mota desberdin nagusituz: seminoma eta seminomaren antzekoak ez diren tumore germinalak (SAETG) (7). Horien artean SAETGak ez dira hain ugariak, baina bai heterogeneoak eta bortitzagoak (8). Izan ere, multzo horren barruan beste 4 mota histologiko desberdin daitezke: koriokartzinoma, kartzinoma enbrionarioa, teratoma eta bitelo-zakuko kartzinoma. Gehienetan lau mota horien nahasketa gertatzen da SAETGak pairatzen dituzten gaixoetan eta, beraz, haien tratamendua zailagoa da (8).

BTGen intzidentziari dagokionez, pubertaroaren aurreko aldi gailur bat dago (0-4 urte artean) eta beste bat pubertaroaren ostean (15-35 urte artean) (1). Nahiz eta hasiera batean ez identifikatu desberdintasunik haien artean, 2016. urtean Osasunaren Mundu Erakundeak BTGen sailkapen ofiziala eguneratzean bitelo-zakuko minbizia eta teratoma pubertaroarekin daukaten erlazioaren arabera desberdin egin ziren (9). Izan ere, nahiz eta morfologikoki berdinak izan, pubertaroaren osteko tumoreetan hozizelulen in situ neoplasia (HZISN) identifikatzen duten markatzaileak detektatzen dira, eta pubertaroaren aurreko tumoreetan ez.

HZISNa pubertaroaren osteko BTGen aurreko lesio zelularra da, 0 estadio gisa ezagutzen dena, non hozizelula primordialen antzeko zelula-populazioa dagoen barrabil osasuntsuan (10). Umetokiaren barruan gertatzen den garapen enbrionarioan zehar, hozizelula primordialak desberdin eta espermatogonia bihurtzen dira. Ordutik aurrera, zelulak ez dira gehiago garatzen pubertarora heldu arte. Pubertaroan Leydig zelulen testosteronaren ekoizpenak espermatogenesisia martxan jartzen du (11).

Gaur egun, teoriarik onartuenaren arabera, umetokian gertatzen den fenomeno tumorigeniko baten ondoriozkoa da HZISNaren jatorria. Garapen enbrionarioan hozizelula primordialen, edo gonozitoen, desberdintzapena ez da gertatzen espermatogonietan eta, nerabezararen ostean, ingurunealdaketaren eraginaren ondorioz BTG gaiztoa garatu egiten da (11).

Aitziber Velado-Egusquiza, Laura Gómez-Santos eta Edurne Alonso

2.2. Arrisku-faktoreak

BTGaren garapenean faktore genetikoak zein inguruneak oso garrantzitsuak dira eta, beraz, "genvironmental" eredu aplikatzen da. Modu horretan, gaixotasunaren garapenean eragin konbinatua dagoela onartzen da eragile (epi)genetiko eta (mikro)ingurunearen ondoriozkoa (12).

BTG bat garatzeko arrisku-faktore nagusia kriptorkidiaren historiala izatea da. Kriptorkidia barrabilen garapenean agertzen den arazo bat da, non barrabiletako bat edo biak eskrototik kanpo geratzen diren "jaitsi gabe". Ingurune molekular ezegokian egotean, zelula germinalen garapena ez da ondo betetzen eta HZISNa eragiten du. BTG bat pairatzen duten pertsonen artean % 5-10ek kriptorkidiaren historiala daukate, eta, kriptorkidiaren historiala daukaten pertsonen artean, BTG prebalentzia populazio orokorrekoa baino 3,7-7,5 aldiz altuagoa da (4,13,14).

Familian BTG kasuak izatea ere arrisku-faktore garrantzitsua da, genetikak daukan eragina adierazten baitu. Izan ere, zenbait analisi genetiko burutu dira, eta identifikatutako gene izangai asko kriptorkidiarekin ere erlazionatu dira (4).

Analisi histologikoen ondorioz, HZISN zelulek sexu-garapen desberdina duten pertsonen heldu gabeko gonozitoen antza daukatela behatu da. Heldu gabeko zelula horiek HZISNaren aurreko pausoa direla uste da, eta, ziurrenik, horren ondorioz disgenesia gonadala eta Y kromosoma daukaten pertsonen % 25-30ek zelula germinaleko tumore bat garatzen dute (9,15).

Gainera, BTGen agerpena hipofertilitate eta ernalezintasunarekin lotutako leinu espermatogenikoko zelulen akatsekin erlazionatu da (16). Dena den, oraindik ez dago argi bi elementu horien artean kausalitate-erlazioa dagoen edo hirugarren faktore baten presentzia, bien eragilea dena. Gaur egun, gonaden garapen akastunaren eta HZISN bidezko BTGen agerpenaren arteko erlazioa ukazina da. Izan ere, mota horietako tumore askok hainbat ezaugarri morfologiko dituzte komunean: espermatogenesi akastuna, tubulu seminiferoetako uzkurketa, esklerosi peritubularra, heldu gabeko Sertoli zelulak, zabalketa interstiziala, tubulu hialinizatuak eta mikrolitiasia (17).

Horregatik guztiagatik, BTGak garapeneko tumoreak direla onartzen da, non elementu genetiko zein epigenetiko garrantzitsuak dauden, eta, beraz, zelulak ingurune molekular ezegokian egonez gero, tumorigenesirako joera dute.

2.3. Diagnostika, prognosia eta tratamendua

Tumore bat izan daitekeen masa bat barrabiletan aurkitzen denean, klinikan egiten den lehenengo prozedura ultrasoinu transeskrotala da. Gainera, odol-analisi baten bidez zenbait markatzaile molekular behatu egiten dira, eta gaiztoa izan daitekeela badirudi, orkiektomia egin behar da; hau da barrabilaren erazketa.

Ohikoena iztaiaren bidezko orkiektomia totala egitea da (7). Horrela ez da eskrotoa kaltetzen eta inguruko ehunean zelula tumoralen kutsadura ekiditen da (18). Nahiz eta tumorea barrabilaren alde zehatz batean egon, orkiektomia partzialak ez dira ohikoak eta normalean barrabil osoa kentzen da. Organo osoaren galera arazo bat izan daiteke, bereziki bigarren tumore testikularra bada, eta hori saihesteko zenbait ikerketa-taldek barrabila mantentzeko kirurgia proposatu dute kasu zehatzetan (19). Izan ere, aurreko bost urteetan barrabil kontralateralean tumore bat izanez gero, beste BTG bat pairatzeko probabilitatea 24-27 aldiz altuagoa da eta, bigarren barrabila ere galduz gero, testosteronaren galeraren ondoriozko kalte endokrino eta ugaltze-ahalmen gutxitua izatearen kalte psikologikoak ekidinezinak dira (20).

Minbizia konfirmatu egiten denean, bestelako tumoreetan erabiltzen den TNM eskala erabiltzen da, zeinak tumorea, nodulu linfatikoa eta metastasia deskribatzen dituen (7). Horren bidez, 3 zenbaki esleitzen zaie tumoreei: lehenengoa tumorearen garapenari dagokio (T1-T4), bigarrena nodulu linfatikoen egoerari (N1-N3) eta hirugarrena metastasiari (M1 metastasia gertatu denean eta M0 ez

denean gertatu). BTGen kasuan, lehenengo estadioan hasi beharrean 0 estadioa ere existitzen da: HZISNari dagokiona, hain zuzen.

I. estadioko diagnostia eginez gero, hasiera batean behatutako biomarkatzaileak berriz aztertzen dira orkiektomiaren ostean kontzentrazio normalera heldu arte. Tumorea kendu ostean, biomarkatzaileen positibotasuna mantentzen den bitartean, foku metastasiko bat dagoela esan nahi du. Biomarkatzaileen bilakaeraren arabera, tratamendu adjubantei dagozkien erabakiak ere hartzen dira.

Aztertutako datu guztiak bildu eta kasu bakoitza IGCCCG taldeak (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) 1997an sortutako eskala batean kokatzen da: prognosi ona, prognosi erdia eta prognosi txarra (21) sailkapenaren arabera. Horren ondorioz, orkiektomiaren osteko hiru bide terapeutiko nagusi daude: azterketa aktiboa, peritoneo atzeko linfa-nodoen disekezioa eta terapia sistemikoa. Azterketa aktiboa prognosi hobereana daukaten kasuetan erabiltzen da, peritoneo atzeko linfa-nodoen disekezioa egiten da tumorea nodulu linfatikoetara zabaldu bada (22), eta metastasia duten kasuetan, soilik, terapia sistemikoa erabiltzen da, azkeneko horrek albo-ondorio latzak baititu. Gehien erabiltzen diren terapia sistemikoen artean zisplatino-kimioterapia dago (23). BTGen kontra. BTGek daukaten biziraupen-tasa altua klinikan egiten den pazienteen estratifikazioarekin erlazionatuta dago, kasu bakoitzeko terapiarik hobereana bilatzen baita era sistematikoan (24).

2.4. Markatzaile molekularrak

Minbizi mota guztietan bezala, BTGen kasuan ere markatzaile molekularrak bi helburu desberdinekin erabiltzen dira. Alde batetik, diagnostia egiteko eta, horren ondorioz, prognosia esleitzeko, eta, bestetik, bide terapeutiko desberdinen jarraipena egiteko, behar izanez gero terapeutika zehatza aldatu ahal izateko.

2. taula. BTGen detekziorako erabiltzen diren markatzaile molekularrak.

Molekula	Funtzioa	Zeren adierazle
Markatzaile histologikoak		
OCT ¾ (26)	Hoji-zelula primordialen espezifikoa, orain arte gehien erabilitako markatzailea	HZISN, seminoma eta kartzinoma enbrionarioa
i(12p) (27)	12. kromosomaren p besoaren gehiegizko kopiak	HZISN eta BTG
HMGA (28)	Kromatinaren egituraren parte hartu	Seminoma, teratoma, bitelo-zakuko tumoreak eta kartzinoma enbrionarioa
PATZ (28)	Transkripzioaren errepresorea	BTG
GPR30 (28)	Garapenaren erregulatzailea	Seminoma
Aurora B kinasa (28)	Ziklo zelularren erregulatzailea	HZISN, seminoma eta kartzinoma enbrionarioa
Odoleko markatzaileak		
β-hCG (29)	Proteina fetala	BTG
AFP (30)	Proteina fetala	SAETG
LDH (31)	Katalizatzaile metabolikoa	SAETG
mikroRNA (28)	Adierazpenaren erregulatzaileak	BTG
CTC (25)	Odolean dauden zelula tumoralak	BTG, metastasia
ctDNA (25)	Odolean dagoen tumore-zelulen DNA	BTG

Aitziber Velado-Egusquiza, Laura Gómez-Santos eta Edurne Alonso

Markatzaile histologikoak diagnosi eta prognosian guztiz beharrezkoak diren arren, tratamenduaren jarraipenerako interesgarriagoa da odolean aurki daitezkeen molekulen detekzioa, lagina hartzeko teknika ez baita inbaditzailea. Ezinbestekoa da markatzaile fidagarriak izatea pazienteen estratifikazio ona egin ahal izateko. Izan ere, normalean erabiltzen diren bide terapeutikoen albo-ondorioak kontuan izanda, ahal den heinean ekiditea gomendagarria da.

Azkeneko hamarkadetan markatzaile hobeagoak aurkitzeko asmoz hainbat ikerketa egin diren arren, minbizi mota honen garapenaren azterketarako erabiltzen diren parametroak ez dira ez guztiz fidagarriak ez adierazgarriak (25). Hurrengo paragrafoetan molekula hauen inguruko egoera azalduko dugu.

Markatzaile histologikoak

Paziente baten minbiziari buruzko informazio gehien lortzeko modurik hoberena tumorearen histologia aztertzea da; morfologia zein analisi histologikoen bidezko behaketa, hain zuzen. Orain arte gehien erabilitako markatzaile histologikoa OCT3/4 izan da, hozi-zelula primordialen espezifikoa dena eta HZISN, seminoma edo kartzinoma enbrionarioaren adierazlea (26).

12. kromosomaren p besoaren isokromosoma beste elementu adierazgarri bat da BTGen azterketan. Izan ere, tumore mota guztien artean % 90ek akats hori dute eta gainerako % 10ean ere askotan 12. kromosomaren p besoan gehiegizko material genetikoa beha daiteke (27). Mutazio hauek HZISNarekin ere erlazionatzen dira eta, beraz, lesio aitzindariak daukan tumorigenesi-ahalmenaren parte direla dirudi. Zati horretako hainbat gene BTGen garapenarekin erlazionatu dira, adibidez, KRAS onkogenea eta KIT eta NRAS proto-onkogeneak (28).

Azkeneko urteetan, BTGen markatzaile histologikoei dagokienez zenbait aurrerapauso eman dira. Horren adibideak dira kromatinaren egituraren parte hartzen duten HMGA familiako proteinak, PATZ transkripzioaren errepresorea, garapenaren erregulatzailea den GPR30a eta ziklo zelularren erregulatzailea den aurora B kinasa. Diagnosian erabilgarriak izateaz gain, GPR30a eta aurora B kinasa bide terapeutiko berrien diseinuan aztertzen dira gaur egun (29).

Dena den, garrantzitsua da analisi histologikoa egiterakoan tumoreen heterogeneotasuna kontuan hartzea. Tumore desberdinen ezaugarriak aztertzeko eremu desberdinetako laginak erabili behar dira, bereziki SAETGen kasuan, zelula mota desberdinak nahasirik agertzen baitira.

Odoleko markatzaileak

Gaur egun egiten diren BTGen biomarkatzaileen inguruko ikerketa gehienak odolaren bidez azter daitezkeen molekulen ingurukoak dira. Barrabiletan masa bat antzematen den bezain laster, hiru molekula aztertzen dira pazientearen odolean: giza gonadotropina korionikoaren β -azpiunitatea (β -hCG), α -fetoproteina (AFP) eta laktato deshidrogenasa (LDH) (7). Dena den, molekula horiek ez dira BTGekiko espezifikokoak eta, beraz, ez dira diagnosirako baliabide perfektuak.

β -hCGaren balio normaletatik gorako emaitzak BTGekin erlazionatzen dira. Molekula horren balio altuak baita prostatako, maskuriko, uretrako eta giltzurrunetako minbiziak daudenean ere agertzen dira (30). Gainera, seminomen % 5-40k baino ez du markatzaile hori adierazten eta ez dauka adierazgarritasunik prognosia determinatzerakoan (31).

AFParen kasuan, SAETGa proteina horren balio altuekin erlazionatzen da baita ere (7). Izan ere, aurretiaz seminoma purua kontsideratzen zen tumoredun paziente batek AFP kontzentrazio altua badauka, ordura arte detektatu ez den tumore mistoa duela esan nahi du eta, ondorioz, diagnosia eta tratamendua aldatzeko erabil daiteke. Dena den, odoleko AFP maila altuak ere antzematen dira kartzinoma hepatozelularrean, zirrosian eta hepatitisean (32).

LDH entzimaren odol-balio altuak ere barrabiletako minbiziak daukaten pazienteen erdiek azaltzen dituzte. Molekula horren neurketa jadanik zabaldu diren SAETGen prognosia determinatzeko erabiltzen da tratamendua hasi baino lehen, ematen den bitartean eta ostean (7,33). Horrela izanda

ere, aurreko bi molekulak baino espezifikotasun baxuagoa dauka eta klinikoki inoiz ez da determinantea (7).

Azkeneko urteetan odolaren bidez azter daitezkeen proteinei buruz zenbait ikerlan argitaratu badira ere, minbizian mikroRNAk daukan adierazgarritasunak interes altuagoa sortu du. miRNAk kodetzailea ez den RNAREN molekula txikiak dira, 22 nukleotido ingurukoak. Molekula horiek RNA mezulariarekin batu eta haren adierazpena erregulatzen dute, eta, beraz, hainbat prozesu fisiologikoren garapenetan garrantzi handia azaltzen dute, tumorigenesia barne(29).

BTGetan miRNA molekulaz gain, tumore-zelula zirkulatzaileak (circulating tumor cells, CTCs) eta tumoreko DNA zirkulatzailea (circulating tumor DNA, ctDNA) ere aztertu dira. CTCak metastasi aktiboaren seinale gisa erabil daitezke, odolean zehar mugitzen ari diren tumore primariotik askatutako zelulak baitira (25). ctDNARI dagokionez, tumore-zelulen nekrosi, apoptosi eta bestelako prozesuen ondorioz odolera askatutako material genetiko da.

CTC eta ctDNAREN kasuan, ez dute tumorearen heterogeneotasuna kontuan hartzen. Hau da, odolean aurkitzen diren zelula eta material genetiko tumoralak, tumoreko klonik bortitzenarena izango da eta, beraz, ez da minbizi osoaren adierazgarri izango (25).

3. Proproteinen konbertasak (PK)

Proproteinen konbertasak proteinen itzulpenaren osteko aldaketak egiten dituzten serina proteasak dira. Horren bidez, zelulen hainbat prozesutan parte hartzen dute, zenbait proteina haien forma aitzindaritik forma funtzionalera eramanez eta, ondorioz, haien funtzioa erregulatuz (34).

PKen familian 9 proteina daude: PKSK1, PKSK2, PKSK3, PKSK4, PKSK5, PKSK6, PKSK7, PKSK8 eta PKSK9. Kasu batzuetan, eta bibliografian hobeto aurkitzeko, horietako zenbait proteinak nomenklatura normalizatua agertu baino lehenagoko izena ere hartzen dute: PK1, PK2, Furina, PK4, PK5, PACE4, PK7, SKI-1 eta NARC-1, hurrenez hurren. Haien funtzioa kaltzioaren eta pH-aren mendekoa da orokorrean, baina zenbait PK-k bestelako erregulazio-mekanismoak ere badituzte, furinaren txaperoi intramolekularra, adibidez (35).

PKen substratuen artean, garrantzi biologiko handiko molekulak daude, adibidez, hormona peptidikoak, proteina birikoak eta mintzeko hartzaileak (36). Beraz, PKek haien substratuen aktibitatea erregulatzen dutenez, haien gain- edo azpiadierazpenak hainbat prozesuren gaineko eragina izan dezake. PK-k giza homeostasiarekin erlaxionatuak izan dira, baita hainbat prozesu patologikorekin ere, hala nola endokrinopatiak, neoplasiak, gaixotasun infekziosoak, atherosklerosia eta gaixotasun neurodegeneratiboak, hain zuzen (37). PKek egoera patologiko anitzekin daukaten erlazio estua dela-eta, horiei buruzko ikerketa interes altukoa bihurtu da, markatzaile zein itxerapeutiko gisa.

3.1. PK eta minbizia

Zehazki minbiziari buruz hitz egiterakoan, badirudi PK-k transformazio neoplasikoarekin, zelulen proliferazioarekin, inbasioarekin eta metastasiarekin erlaxionatuta daudela (37–39). Zelula tumoralak inbasio-ahalmena lortzeko pairatzen duten prozesua ez dago guztiz zehaztuta, baina nahiko ezarrita dago transkripzio-faktore, mintz-hartzaile eta metaloproteasen moduko substratuen prozesamenduari erlaxionatuta dagoela (37). Hainbat PK enpirikoki minbizi mota desberdin askorekin lotzen dira eta badaude ikerketa batzuk PKen gainadierazpena tumorearen inhibizioarekin erlaxionatu dutenak(37).

PKen substratu asko zelulen proliferazioan eragina daukaten molekulak dira, adibidez, TGF- β , PDGF, IGF-1 eta haien mintz-hartzaileak (40). Noski, zelulen ingurune metabolikoa oso konplexua da, eta PKen substratuen gain- edo azpiadierazpenak hainbat tumore mota desberdinen tumorigenesi edota garapenean eragina izan dezake. Adibidez, tumoreen mikroingurunean hipoxia gertatzen denean,

Aitziber Velado-Egusquiza, Laura Gómez-Santos eta Edurne Alonso

furina konbertasa trans-Golgi saretik zelularen kanpo-mintzera garraiatzen da, bertako hartzaileen prozesamendua azkartuz eta zelularen seinaleen transdukzioa aldatuz (41). Antzekoa jazotzen da PKSK6aren gainadierazpena gertatzen denean, matrize estrazelularra degradatzen duten metaloproteasak prozesatzen baititu, metastasia erraztuz, alegia (42).

Furina da minbiziarekiko erlaziorik zabalena daukan PKa, bereziki hanturarekin erlazionatutako tumorigenesian eta tumoreen immunozaintzan(39). Izan ere, PD-1 mintzeko hartzaileak, furinaren substratua denak, sistema immunearen tumoreekiko erantzuna "itzaltzen" du. Era berean, furinaren gainadierazpenak KRAS eta BRAF onkogeneen gain eragin sustatzailea du, eta koloneko minbizian terapia espezifikoekiko erresistentziarekin erlazionatu da (43). Interesgarria da aipatzea KRAS onkogenea BTGen garapenarekin jadanik erlazionatu dela (28).

PKSK6 edo PACE4 konbertasari ere hainbat minbizi motaren garapenarekin lotura zuzena aurkitu zaio. Kasu honetan, proteina hori zelulen kanpo-mintzean txertatuta dago. Bertan, garrantzi biologiko handiko molekulen prozesamendua sustatzen du; metaloproteasak eta mintzeko hartzaileak, esaterako. Metaloproteasek matrize estrazelularra degradatzen dute, epitelio-mesenkima trantsizioa eta, ondorioz, zelulen mugikortasuna bultzatuz. Gertaera hori, minbiziaren kasuan, inbasio-gaitasuna metastasia da, hain zuzen (42). Hori horrela izanda, PACE 4a metastasi-arriskua determinatzeko markatzaile edota itu terapeutiko gisa proposatua izan da hanturarekin lotura daukaten zenbait tumoretan, adibidez, prostatakoan (44).

PK-k intereseko molekulak direla minbizi mota askoren azterketan argi dago. Izatez, PK desberdinen gainadierazpena urdaileko, obulutegiko, ugatzeko, koloneko eta nerbio-sistemako minbiziarekin erlazionatu da, adibidez (37,39). Hori dela eta, interesgarria litzateke orain arte aztertu ez den barrabiletako minbiziarekiko PKen erlazioa.

3.2 PKen adierazpena barrabiletan

PK familiako proteina bakoitzak adierazpen-patroi desberdina dauka organismoan zein zelulan zehar. Furina, PKSK5a, PACE4a, PKSK7a eta PKSK8a ubikuoak dira, baina beste PK batzuk askoz espezifikoagoak dira. PKrik espezifikoena PKSK4a da, zelula germinaletan baino ez delako adierazten (37). Adierazpen-patroi horrek gametogenesiarekin erlazionatutako funtzioa duela pentsarazten du eta, kontuan izanda PKSK4arekiko knockout diren saguak ernalezinak direla, konfirmatu daiteke(45).

Espermatogenesisian zehar, zelulek berrantolaketa estruktural eta molekular handia pairatzen dute eta, logikoa da pentsatzea PKSK4aren substratu naturalak diren hainbat molekula espezifiko ekoiztuko direla. Horien adibide dira PACAP, ADAM metaloproteasak eta zenbait hazkuntza-faktore (34). Dena den, ez dugu pentsatu behar PKSK4a espermatogenesi-prozesuan inplikaturik dagoen konbertasa bakarra denik, eta bestelako konbertasak ere ager daitezkeela espermatogenesisian zehar. Gure ikerketa-taldeak barrabiletan egindako analisi immunohistologikoetan furina eta PKSK6aren presentzia ere behatu zuen, mRNA zein proteina mailan, esaterako.

Hori guztia kontuan hartuta, interesgarria izango litzateke PKen papera aztertzea BTG desberdinen kasuetan, beste hainbat minbizi motarekin gertatu den moduan, molekula hauek diagnosi edota prognosi markatzaile edo itu terapeutiko gisa balio handia izan dezaketelako.

4. Minbizia, hantura eta PK-k

Hantura kronikoak sortzen duen ingurune molekularrak zenbait minbizi mota pairatzeko arriskua handitzen du eta, baita ere, minbizi horien garapen eta transformazio metastasikoa sustatzen du (46). Izan ere, mikroingurune horretan PKen substratu balidatu askoren presentzia egiaztatu da; aldaketa funtzional horren oinarri molekularra diren proteasak, zitokinak, hazkunde-faktoreak eta haien hartzaileak, alegia. Ondorioz, onartuta dago PKen eta hanturaren arteko erlazioaren garrantzia minbiziekiko (39).



Horrela bada ere, minbizi mota bakoitzak tumorigenesi eta garapen-mekanismo molekular desberdinei jarraitzen die. Hori dela eta, PKen isilpen orokorra tratamendurako ona da zenbait minbizi motatan eta txarra beste batzuetan (39). Artikulu honetan PKen eragin pro-tumoralak azpimarratuko ditugu.

Tumore-zelulek eta haien inguruneak elkarri eragiten diote haien garapenerako egokiak diren elementuak sustatzeko. Horren ondorioz sortutako inguruneari mikroingurune tumoral deritzo, normalean pH baxukoa, elikagai eta oxigeno gutxikoa eta hantura kronikoa duena (41). Horretaz gain, tumore-zelulak mikroingurune tumoralarekin komunikatu egiten dira immunitate-sistemaren gain eraginez. Interakzio horiek immunoazterketaren eta immunoihesaren arteko desberdintasuna determinatzen dute (39).

Komunikazio-bide horiek askotan PKen mendekoak dira, molekula pro- edo anti-inflamatorioen bidez. Izan ere, PKen blokeoak T zelulen jardura luzatu egiten du eta tumorearekiko erantzun immunologikoa indartzen du. Beraz, PK-k immunoterapia mota berriak diseinatzeko interesgarriak izan daitezke (47). Proproteina konbertasek hantura eta garapen tumoralarekiko daukaten eragina atzeraelikatze-begizta positibo baten moduan deskribatu da (39). TGF- β -aren moduko molekula hantura-sustatzaileak PKen substratu eta induktore gisa deskribatu dira, eta, horren ondorioz, hanturarekin erlazionatutako minbizi askotan PK-k gainadierazi egiten dira, ikerketarako interesgarria den eremua zabalduz(39).

4.1. BTGak eta hantura

Azkeneko hamarkadan BTG gaixoak hobeto estratifikatzeko metodoak bilatu dira tratamenduak eragindako albo-ondorioak murriztu nahian. 2018an argitaratutako ikerketa batean, PD-1 hartzailearen ligandoaren (PD-L1) eta hantura immune sistemikoaren (HIS) indizearen prognosi-balioa aztertu eta baieztatu zen tumore germinalean (48). 2019an neutrofilo/linfzito ratioa (NLR), linfzito/monozito ratioa (LMR) eta HIS indizea BTGen estadioekin erlazionatu ziren, diagnosirako erabilgarritasuna baieztatuz (49). Lan horietan, HIS altuagoa behatu zen tumore bortitza goetan, zeinak BTGen eta hanturaren arteko lotura sendotu zuen. Dena den, oraindik ez dago argi erlazio hori kausala den ala ez, hau da, ez dakigu ingurune hori tumoreen eragile edo ondorioa den. NLR eta LMR balioek ere baieztatutako prognosi-balioa daukate eta, orkiektomiaren ondoren neurtuz gero, NLR balioaren eta heriotzaren arteko erlazioa behatu da (50).

Barrabiletako minbizia eta sistema immuneari buruz hitz egiterakoan, organoak daukan egoera immunopribilegiatuari aipamena egin behar zaio. Izan ere, ugaztunen barrabilak espermatogenesis babesteko sistema immunerengandik babes berezia dauka: hesi hematotestikularra deritzona, alegia. Muga hematotestikularrak molekulen mugimendua murrizten du, beraz, barrabiletan minbizia sortzen denean, sistema immuneko zelulen infiltrazio nabariagoa egonda ere, beste ingurune tumoralarekin konparatuta, organoaren babesak antigenoarekiko espezifikoak diren CD8+ zelulen aktibitate baxuagoa eta NK zelula gutxiago mantentzen ditu (51).

BTGen mikroingurune tumoralak, aipatu dugun moduan, zelulen infiltrazio-tasa altua dauka. Gune horren osagai molekularrak aztertzean, hantura sustatu eta inhibitzen duten hainbat molekularen presentzia antzematen da, horien artean, PKen zenbait substratu, TNF- α eta CXCL10 molekula proinflamatorioak, esaterako (39,51). Dena den, lehen aipatutako barrabilaren babes immunologikoa mantentzeko beste hainbat mekanismo molekular ere aktibaturik agertzen dira. Horien artean, T zelulen funtzioa inhibitzen duen PD-L1aren adierazpen altua, T zelulen infiltrazioa inhibitzen duen WNT/ β -katenina interakzioa, tumorea infiltratzen duten linfzitoen apoptosia sustatzen duen FasL molekularen adierazpen altua eta Sertoli zelulen androgenoekiko hartzaileen ezabaketa (51).

4.2. BTGen tratamendurako estrategia immunoterapeutikoak

Aitziber Velado-Egusquiza, Laura Gómez-Santos eta Edurne Alonso

Aurkitu berri den BTGen eta sistema immunologikoaren erantzun aktiboaren arteko lotura hori dela - eta, tumore horiek tratatzeko estrategia immunoterapeutiko berriak garatzen ari dira. Orain arte argitaratutako lanetan, gehien aztertu izan den estrategia PD-L1/PD-1 interakzioaren artekoa izan da, non antigorputz espezifikoaren bidez PD-1 zein PD-L1 blokeatu eta interakzioa ekiditen den (52). Interakzio horrek, nahiz eta erabilgarria izan organismo osasuntsuan, tumore askok erabiltzen dute sistema immunea "itzaltzeko"

BTGetan ehun osasuntsuan baino PD-L1aren espresio-maila altuagoa dago eta adierazpen horren maila prognosirako adierazgarria dela frogatu da, beraz, BTGen progresioan eragina duela ondoriozta daiteke (53,54). PD-L1aren adierazpen altuagoa daukan tumoreak prognosi txarragoa dauka. Izatez, adierazpen hori ez bada hain altua, terapietarako erantzun nabariagoak behatu dira. Berritoki ere, PK eta BTGen arteko erlazio zuzena ikus daiteke hemen, PD-1 hartzailera furinaren substratua baita.

Dena den, II. fase klinikoan aztertu den PD-1/PD-L1 interakzioaren inhibizioak ez du eman espero ziren bezain emaitza onik, beharbada barrabilaren babes immunologikoari aurre egiteko bestelako elementuak gehitu behar litzaizkiokeelako terapiari (52). Kontuan izan behar da, halaber, saiakuntza klinikoetan parte hartzen duten pazienteak BTG kasurik txarrenak direla, paziente gehienak sendatu egiten baitira jadanik klinikan erabiltzen diren terapiekin. Horren ondorioz, ikerketa horietan lortutako emaitzak ez dira izango BTG paziente guztien adierazgarri.

5. Ondorioak

BTG eta immunitate-sistemari buruz asko dago ikertzeke eta interesgarria izango litzateke PKen eragina aztertzea hemen aurkeztu dugun patologia honetan. Izan ere, PKei zein BTGek sistema immunearekin erlazio nabaria daukatela argi dago, eta prozesu horietan parte hartzen duten hainbat molekula PKen substratu dira. Kontuan izanda PKen inhibizioak ondorio onuragarriak dituela hanturarekin erlazio estua duten bestelako minbizietan, pentsa dezakegu BTGekin gauza bera gertatuko dela (40). Dena den, ezin da ahaztu minbizi mota bakoitzak bere ezaugarri eta mikroingurune tumoral bereziak dituela, eta, beraz, informazio gehiago behar dela PKen erabilgarritasunari buruz hipotesi praktikoak formulatzeko.

Hori guztia dela-eta, barrabiletan PK familiako proteinen analisi orokorra egitea premiazkoa da. Artikulu honetan PD-1/PD-L1 checkpoint molekularrekin izan dezakeen erlazioari buruz idatzi dugu, baina biologia molekularren barne-interes terapeutikoa izan dezaketen hainbat interakzio eta mekanismo daude. Berritoki ere, BTGen tratamenduaren eremu horretan hipotesiak formulatu baino lehen, orain arte egin ez den PKen analisi orokorra egin behar da, bai BTGetan zein barrabil osasuntsuan.

Gure ustez, ikerketa-lan horretatik lor daitekeen informazioa oso baliotsua izango litzateke BTG gaixoei gehiegizko tratamenduarekin daukaten arazoari aurre egiteko. Azken finean, behin bizitza salbatu denean, bizi-kalitatea bermatzea ezinbestekoa da.

6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Trama A, Berrino F. The epidemiology of malignant germ cell tumors: The EURO CARE study. Hemen: Pathology and Biology of Human Germ Cell Tumors. Springer Berlin Heidelberg; 2017. Or. 11–21.
2. Tu S-M, Pisters LL. Curing Cancer: Lessons from a Prototype. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Ots 7 [Kontsulta 2021-03-24];13(4):660. Eskuragarri: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/660>
3. Friedman NB, Moore RA. Tumors of the testis; a report on 922 cases. J Urol [Internet]. 1947 [Kontsulta 2021-03-24];57(6):1199–201. Eskuragarri: <https://europepmc.org/article/med/20276801>
4. Jimenez RE, Gupta S, Herrera-Hernandez LP, Sebo TJ. Testicular germ cell tumors. Hemen: Pathology and Biology of Human Germ Cell Tumors. Springer Berlin Heidelberg; 2017. Or.

267–325.

5. Kvammen Ø, Myklebust T, Solberg A, Møller B, Klepp OH, Fosså SD, et al. Long-term relative survival after diagnosis of testicular germ cell tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016 [Kontsulta 2020-04-29];25(5):773–9. Eskuragarri: <http://cebp.aacrjournals.org/>
6. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*. 2015;68(6):1054–68.
7. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Chism D, Cost N, Derweesh IH, et al. Testicular cancer, version 2.2020. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(12):1529–54.
8. Chieffi P, De Martino M, Esposito F. Further insights into testicular germ cell tumor oncogenesis: potential therapeutic targets. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2020 [Kontsulta 2021-01-22];20(3):189–95. Eskuragarri: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2020.1736566>
9. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016 [Kontsulta 2020-04-27];70(1):93–105. Eskuragarri: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816002062>
10. Chieffi P, Chieffi S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: An overview [Internet]. Vol. 228, *Journal of Cellular Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [Kontsulta 2021-04-8]. Or. 1641–6. Eskuragarri: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.24328>
11. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: Genetic and environmental aspects [Internet]. Vol. 12, *Human Reproduction Update*. 2006 [Kontsulta 2021-03-31]. Or. 303–23. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/humupd/article-abstract/12/3/303/554414>
12. Lobo J, Gillis AJM, Jerónimo C, Henrique R, Looijenga LHJ. Human germ cell tumors are developmental cancers: Impact of epigenetics on pathobiology and clinic. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):1–28.
13. Taran I, Elder JS. Results of orchiopexy for the undescended testis. *World J Urol*. 2006 Abu 5;24(3):231–9.
14. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias - A critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. Vol. 45, *Journal of Pediatric Surgery*. W.B. Saunders; 2010. Or. 2074–86.
15. Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers. Vol. 27, *Endocrine Reviews*. Oxford Academic; 2006. Or. 468–84.
16. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* [Internet]. 2005 aza [Kontsulta 2020-04-27];174(5):1819–22. Eskuragarri: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000177491.98461.aa>
17. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* [Internet]. 2003 uzt 1 [Kontsulta 2020-04-29];200(3):370–4. Eskuragarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1372>
18. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MPL, Horwich A, Fizazi K, et al. Testicular seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 [Kontsulta 2020-04-29];21(SUPPL. 5):140–6. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/>
19. Patel HD, Gupta M, Cheaib JG, Sharma R, Zhang A, Bass EB, et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and

- meta-analysis. Vol. 38, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier Inc.; 2020. Or. 344–53.
20. Rowland RG. Risk of contralateral testicular cancer: A population-based study of 29,515 U.S. men - Commentary [Internet]. Vol. 24, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2006 [Kontsulta 2020-04-27]. Or. 173. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/97/14/1056/2521308>
 21. Mead GM. International germ cell consensus classification: A prognostic factor- based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):594–603.
 22. Baniel J, Sella A. Complications of retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer: Primary and post-chemotherapy. Vol. 17, *Seminars in Surgical Oncology*. Wiley-Liss Inc.; 1999. Or. 263–7.
 23. Qi L, Luo Q, Zhang Y, Jia F, Zhao Y, Wang F. Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin [Internet]. Vol. 32, *Chemical Research in Toxicology*. American Chemical Society; 2019 [Kontsulta 2021-03-17]. Or. 1469–86. Eskuragarri: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
 24. Pierorazio PM, Cheaib JG, Patel HD, Gupta M, Sharma R, Zhang A, et al. Comparative Effectiveness of Surveillance, Primary Chemotherapy, Radiotherapy and Retroperitoneal Lymph Node Dissection for the Management of Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*. 2021;205(2):370–82.
 25. Leão R, Ahmad AE, Hamilton RJ. Testicular Cancer Biomarkers: A Role for Precision Medicine in Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2019 ots 1 [Kontsulta 2021-01-19];17(1):e176–83. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.007>
 26. de Jong J, Stoop H, Dohle GR, Bangma CH, Kliffen M, van Esser JW, et al. Diagnostic value of OCT3/4 for pre-invasive and invasive testicular germ cell tumours. *J Pathol* [Internet]. 2005 Eka [Kontsulta 2020-04-30];206(2):242–9. Eskuragarri: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1766>
 27. Rodriguez E, Houldsworth J, Reuter VE, Meltzer P, Zhang J, Trent JM, et al. Molecular cytogenetic analysis of i(12p)-negative human male germ cell tumors. *Genes, Chromosom Cancer*. 1993;8(4):230–6.
 28. Shen H, Shih J, Hollern DP, Wang L, Bowlby R, Tickoo SK, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep*. 2018;23(11):3392–406.
 29. De Martino M, Chieffi P, Esposito F. MiRNAs and biomarkers in testicular germ cell tumors: An update. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–11.
 30. Sheth NA, Saruiya JN, Ranadive KJ, Sheth AR. Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by human breast tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 1974 [Kontsulta 2020-04-29];30(6):566–70. Eskuragarri: <https://annals.org/aim/fullarticle/687108>
 31. Butcher DN, Gregory WM, Gunter PA, Masters JRW, Parkinson MC. The biological and clinical significance of HCG-containing cells in seminoma. *Br J Cancer* [Internet]. 1985 [Kontsulta 2020-04-29];51(4):473–8. Eskuragarri: <https://www.nature.com/articles/bjc198568>
 32. Raitanen M, Hervonen P. Testicular cancer [Internet]. 6. argit. Vol. 121, *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja*. Elsevier Inc.; 2005. 743–750 Or. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00083-9>
 33. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors [Internet]. Vol. 28, *Journal of Clinical Oncology*. 2010 [Kontsulta 2021-01-14]. Or. 3388–404. Eskuragarri: <https://www.researchgate.net/publication/44656025>
 34. Seidah NG. The Proprotein Convertases, 20 Years Later. Hemen: *Methods in Molecular Biology* [Internet]. Humana Press; 2011 [Kontsulta 2021-06-8]. Or. 23–57. Eskuragarri: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-204-5_3
 35. Anderson ED, Molloy SS, Jean F, Fei H, Shimamura S, Thomas G. The ordered and compartment-specific autoproteolytic removal of the furin intramolecular chaperone is required for enzyme activation. *J Biol Chem*. 2002 Api 12;277(15):12879–90.

36. Bergeron F, Leduc R, Day R. Subtilase-like pro-protein convertases: From molecular specificity to therapeutic applications. *J Mol Endocrinol*. 2000;24(1):1–22.
37. Artenstein AW, Opal SM. Proprotein convertases in health and disease. Vol. 365, *New England Journal of Medicine*. 2011. Or. 2507–18.
38. Bassi DE, Fu J, De Cicco RL, Klein-Szanto AJP. Proprotein convertases: “Master switches” in the regulation of tumor growth and progression. Vol. 44, *Molecular Carcinogenesis*. 2005. Or. 151–61.
39. Siegfried G, Descarpentrie J, Evrard S, Khatib AM. Proprotein convertases: Key players in inflammation-related malignancies and metastasis. *Cancer Lett* [Internet]. 2020;473(Abe 2019):50–61. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.027>
40. Khatib AM, Siegfried G, Prat A, Luis J, Chrétien M, Metrakos P, et al. Inhibition of proprotein convertases is associated with loss of growth and tumorigenicity of HT-29 human colon carcinoma cells: Importance of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor processing in IGF-1-mediated functions. *J Biol Chem* [Internet]. 2001 [Kontsulta 2020-05-7];276(33):30686–93. Eskuragarri: <http://www.jbc.org/>
41. Arsenault D, Lucien F, Dubois CM. Hypoxia enhances cancer cell invasion through relocalization of the proprotein convertase furin from the trans-golgi network to the cell surface. *J Cell Physiol*. 2012 urt;227(2):789–800.
42. Bassi DE, Mahloogi H, Klein-Szanto AJP. The proprotein convertases furin and PACE4 play a significant role in tumor progression. *Mol Carcinog* [Internet]. 2000 [Kontsulta 2020-05-7];28(2):63–9. Eskuragarri: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-2744\(200006\)28:2%3C63::AID-MC1%3E3.0.CO;2-C?casa_token=T5TeR6mIQIUAAAAA:ABr53ZqApxbVxzxwIUyFEnchwDumLQkp2SBo0Y8uBjtgxliOoqZNgNymwN2_v2Qp3-RgFCilGNVD6vfk](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-2744(200006)28:2%3C63::AID-MC1%3E3.0.CO;2-C?casa_token=T5TeR6mIQIUAAAAA:ABr53ZqApxbVxzxwIUyFEnchwDumLQkp2SBo0Y8uBjtgxliOoqZNgNymwN2_v2Qp3-RgFCilGNVD6vfk)
43. He Z, Thorrez L, Siegfried G, Meulemans S, Evrard S, Tejpar S, et al. The proprotein convertase furin is a pro-oncogenic driver in KRAS and BRAF driven colorectal cancer. *Oncogene* [Internet]. 2020;39(17):3571–87. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1038/s41388-020-1238-z>
44. D’Anjou F, Routhier S, Perreault JP, Latil A, Bonnel D, Fournier I, et al. Molecular validation of pace4 as a target in prostate cancer. *Transl Oncol* [Internet]. 2011 [Kontsulta 2020-05-7];4(3):157–72. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104696/>
45. Gyamera-Acheampong C, Tantibhedhyangkul J, Weerachatyanukul W, Tadros H, Xu H, Loo J-W van de, et al. Sperm from Mice Genetically Deficient for the PKSK4 Proteinase Exhibit Accelerated Capacitation, Precocious Acrosome Reaction, Reduced Binding to Egg Zona Pellucida, and Impaired Fertilizing Ability1. *Biol Reprod* [Internet]. 2006 Api 1 [Kontsulta 2019-06-11];74(4):666–73. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.105.046821>
46. Korniluk A, Koper O, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. From inflammation to cancer [Internet]. Vol. 186, *Irish Journal of Medical Science*. Springer London; 2017 [Kontsulta 2021-03-18]. Or. 57–62. Eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-016-1464-0>
47. Wessler S, Aberger F, Hartmann TN. The sound of tumor cell-microenvironment communication - composed by the Cancer Cluster Salzburg research network. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):1–2.
48. Chovanec M, Cierna Z, Miskovska V, Machalekova K, Kalavska K, Rejlekova K, et al. Systemic immune-inflammation index in germ-cell tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 2018 Mar 20 [Kontsulta 2021-01-8];118(6):831–8. Eskuragarri: www.bjcancer.com
49. Imamoglu GII, Eren T, Baylan B, Karacln C, Karacin C. May High Levels of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematologic Inflammation Markers Suggest a Further Stage in Testicular Tumours? *Urol Int* [Internet]. 2019 Urr 1 [Kontsulta 2021-01-10];103(3):303–10. Eskuragarri: <https://www.karger.com/Article/FullText/502658>

Aitziber Velado-Egusquiza, Laura Gómez-Santos eta Edurne Alonso

50. Olcucu MT, Karamik K, Yilmaz K, Okuducu Y, Cakir S, Ates M. Preoperative inflammation markers and de ritis ratio in predicting clinical presentation and prognosis of patients with testicular germ cell tumors. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2020;
51. Birbrair A. Tumor Microenvironments in Organs: From the Brain to the Skin – Part A [Internet]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. Eskuragarri: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36214-0>
52. Kalavska K, Schmidtova S, Chovanec M, Mego M. Immunotherapy in Testicular Germ Cell Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Ira 24 [Kontsulta 2021-01-22];10(Iraila):1–9. Eskuragarri: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.573977/full>
53. Jennewein L, Bartsch G, Gust K, Kvasnicka HM, Haferkamp A, Blaheta R, et al. Increased tumor vascularization is associated with the amount of immune competent PD-1 positive cells in testicular germ cell tumors. *Oncol Lett*. 2018 Jun 1;15(6):9852–60.
54. Cierna Z, Mego M, Miskovska V, Machalekova K, Chovanec M, Svetlovska D, et al. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol*. 2016 Ots 1;27(2):300–5.