



Journal Club September-2025

Spatial transcriptomics mapping of immune cell and TGFbeta signaling pathway heterogeneity in testicular germ cell tumours

Moody *et al.*, *Andrology* 2025 Jul 22, doi: 10.1111/andr.70100

Einleitung

Testikuläre Keimzelltumoren (testicular germ cell tumours, TGCTs) sind die häufigste Form von Hodentumoren und die häufigste Tumorerkrankung bei jungen Männern im Alter von 15 bis 35 Jahren. Im Jahr 2020 registrierte die World Health Organization (WHO) 74,000 Neuerkrankungen und 9,000 Todesfälle (1); obwohl es sich bei TGCT um – in Normalfall – eine gut therapierbare Erkrankung handelt, wurde in den letzten Jahrzehnten ein weltweiter Anstieg der Inzidenz beobachtet. Auch bei erfolgreicher Therapie und Heilung, müssen die betroffenen Männer lebenslang mit Einschränkungen der Fertilität, Hypogonadismus, sexueller Dysfunktion und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen rechnen. Der Ursprung dieser Keimzelltumoren liegt bereits in der fetalen Entwicklung des Hodens; während Urkeimzellen (Gonozyten) physiologisch zu Spermatogonien – und nach Erreichen der Pubertät zu Spermien – differenzieren, behalten die Urkeimzellen bei Vorliegen eines Keimzelltumors fetale Keimzellmarker bei und proliferieren ungehemmt innerhalb der *Tubuli seminiferi contorti*. Diese prä-invasive Form der Keimzelltumore wird als *germ cell neoplasia in situ* (GCNIS) bezeichnet. Mit Erreichen der Pubertät kann sich die GCNIS zu einem invasiven Keimzelltumor entwickeln (2). Bei der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um ein Seminom, das selten metastasiert und eine gute Prognose hat, aber auch Nicht-Seminome, wie embryonale Karzinome, Dottersacktumore, Teratome etc. sind möglich. Letztere weisen einen höheren Malignitätsgrad und somit auch eine schlechtere Prognose auf. Die Pathogenese der Keimzelltumore ist nicht abschließend geklärt. Neben genetischen Ursachen (Mutationen in somatischen Genen wie KIT, KRAS und NRAS, Gain-of-function Mutation auf Chromosom 12p), werden auch Umweltfaktoren, epigenetische Veränderungen, familiäre Prädisposition und Kryptorchismus diskutiert. Weiterhin bestehen erhebliche Herausforderungen im Verständnis der Tumorprogression. Insbesondere die ausgeprägte Heterogenität innerhalb der Tumoren und zwischen verschiedenen Patienten erschwert die Entwicklung zielgerichteter Behandlungsstrategien.

Ein zentraler Punkt der Forschung ist das Zusammenspiel zwischen Tumorzellen (GCNIS, Seminom und/oder Nicht-Seminome), ihrer Mikroumgebung (Blutgefäße, evtl. fokaler Erhalt der Spermatogenese) sowie immunologischen und regulatorischen Signalwegen. Hierbei spielt die TGFβ-Signalkaskade (*Transforming Growth Factor Beta*) eine wichtige Rolle, da sie sowohl Tumorwachstum als auch Differenzierungsprozesse beeinflusst. Eine weitere essenzielle Komponente des sog. Tumormikromilieus sind die für Keimzelltumore charakteristischen Immuzellinfiltrate, die vor allem aus T- und B-Lymphozyten sowie Makrophagen bestehen. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass sich das Tumorummunmilieu deutlich von dem des physiologischen Hodens und auch der nicht-neoplastischen Hodenentzündung unterscheidet (3–5). Die vorliegende Studie (6) untersucht diese Fragestellungen mithilfe modernster Transkriptom-Analyse (*Spatial Transcriptomics*, NanoString GeoMx Digital Spatial Profiling System). Dieses Verfahren erlaubt es, Genexpressionsmuster in Geweben nicht nur quantitativ, sondern auch in ihrem räumlichen Kontext zu analysieren.

Zielsetzung der Studie

Die Autoren verfolgten zwei Hauptziele:

1. **Kartierung der Heterogenität** in TGCT-Gewebeproben sowohl zwischen Patienten (interindividuell) als auch innerhalb einzelner Tumoren (intraindividuell) in Bezug auf somatische Zellen (Sertolizellen, Immunzellen), Gefäße und Tumorzellen.
2. **Analyse der Rolle des TGF β -Signalwegs** in verschiedenen Tumorarealen, insbesondere im Übergang von GCNIS zu invasiven Tumorstadien.

Dadurch sollte ein tieferes Verständnis für die zelluläre und molekulare Komplexität von TGCTs geschaffen werden, was wiederum die Grundlage für neue therapeutische Ansätze bilden kann.

Ergebnisse

Die Analysen der Gruppe zeigten eine ausgeprägte Heterogenität zwischen verschiedenen Patienten und auch innerhalb der einzelnen (Tumor)Proben. Dies bestätigt die bereits bekannte biologische Vielfalt von TGCTs, verdeutlicht aber durch die räumliche Erfassung noch einmal eindrücklich die Komplexität. Ein zentrales Ergebnis ist, dass die Zusammensetzung der Immunzellpopulationen wesentlich zu dieser Heterogenität beiträgt. In unterschiedlichen *regions of interest* (ROIs) konnten Transkripte für spezifische Immunzellpopulationen nachgewiesen werden; diese waren vor allem Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen, *natural killer* Zellen (NK-Zellen), dendritische Zellen und auch neutrophile Granulozyten. Diese immunologische Vielfalt legt nahe, dass das Tumor-Mikromilieu entscheidend von der Immunzellinfiltration geprägt ist. In manchen Regionen dominierten Transkripte, die mit immunaktivierenden Prozessen assoziiert sind, in anderen hingegen eher solche, die mit immunsuppressiven Immunzellen und ihren Zytokinen in Verbindung gebracht werden können. Besonderes Augenmerk lag auf Signaturen der TGF β -Familie. In Regionen mit GCNIS und deren direkter Umgebung konnte die Gruppe Gene identifizieren, die durch Activin A reguliert werden. Diese Gene zeigten ein charakteristisches Expressionsprofil, das auf eine wichtige Rolle von TGF β -Signalwegen bei der Umwandlung von GCNIS in invasive Tumorzellen hinweist. Im untersuchten Seminom konnten zwei klar voneinander abgegrenzte Tumorareale nachgewiesen werden; während ein Bereich stark durch Immunzell-assoziierte Transkripte geprägt war, zeigte der andere Bereich verstärkte Aktivität von TGF β -Signalwegen. Dieses komplementäre Muster verdeutlicht, dass selbst morphologisch homogen erscheinende Keimzelltumore auf molekularer Ebene eine funktionelle Heterogenität aufweisen können.

Diskussion

Die Ergebnisse der Studie liefern wichtige neue Erkenntnisse zur Biologie von TGCTs. Vor allem die Heterogenität der Tumorregionen muss als Herausforderung aufgefasst werden; die enorme Vielfalt an Transkriptionsmustern erschwert die Identifikation universeller therapeutischer Angriffspunkte. Es wird deutlich, dass eine personalisierte, auf das individuelle Tumorprofil zugeschnittene Therapie notwendig sein könnte. Des Weiteren wurden Immunzellen als Schlüsselfaktoren bei der Keimzellbiologie bestätigt. Die starke Beteiligung unterschiedlicher Immunzellpopulationen deutet darauf hin, dass Immuntherapien ein vielversprechender Therapieansatz sein könnten. Gleichzeitig wird aber klar, dass nicht alle Patienten gleichermaßen davon profitieren werden, da die immunologischen Signaturen sehr unterschiedlich sind. Immunmodulierende Therapieansätze sind bei anderen Tumorerkrankungen schon gut etabliert (7–9), allerdings fehlen bei den Keimzelltumoren noch allgemein gültige Ansätze. In Hinblick auf die biologische Signifikanz der TGFbeta-Regulation wird deutlich, dass insbesondere Activin A eine zentrale Rolle in der Tumorentstehung und Progression zu spielen scheinen. Sie könnten somit ein attraktives Ziel für neue Medikamente sein. Abschließend verdeutlicht die vorliegende Studie die Bedeutung der Spatial Transcriptomics-Analyse: Konventionelle Bulk-RNA-Analysen verschleiern oft die intra-tumorale Heterogenität. Spatial Transcriptomics ermöglichen es hingegen, die Mikroarchitektur der Tumoren sichtbar zu machen und spezifische Signaturmuster klar abzugrenzen.

Schlussfolgerung

Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass TGCTs nicht nur zwischen Patienten, sondern auch innerhalb einzelner Tumoren eine bemerkenswerte Heterogenität aufweisen. Immunzellen und TGF β -Signalwege spielen eine zentrale Rolle bei der Regulation der Tumorumgebung und der Krankheitsprogression. Für die Zukunft ergeben sich daraus mehrere Perspektiven:

- **Präzisere Diagnostik** durch räumliche Transkriptomanalysen, die helfen könnten, individuelle Risikoprofile zu erstellen.
- **Neue Therapieansätze**, die gezielt immunologische oder TGF β -vermittelte Mechanismen adressieren.
- **Personalisierte Medizin**, die die spezifische Zusammensetzung und Signatur jedes einzelnen Tumors berücksichtigt.

Die Arbeit stellt somit einen wichtigen Schritt dar, um die molekulare Komplexität von TGCTs besser zu verstehen und langfristig die Behandlungsmöglichkeiten für betroffene Patienten zu verbessern.

Quellen

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3):209–49.
2. Berney DM, Cree I, Rao V, Moch H, Srigley JR, Tsuzuki T et al. An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours. *Histopathology* 2022; 81(4):459–66.
3. Hvarness T, Nielsen JE, Almstrup K, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Claesson MH. Phenotypic characterisation of immune cell infiltrates in testicular germ cell neoplasia. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 100(2):135–45.
4. Klein B, Haggenev T, Fietz D, Indumathy S, Loveland K, Hedger M et al. Specific immune cell and cytokine characteristics of human testicular germ cell neoplasia. *Hum. Reprod* 2016; 31(10):2192–202.
5. Islam R, Heyer J, Figura M, Wang X, Nie X, Nathaniel B et al. T cells in testicular germ cell tumors: new evidence of fundamental contributions by rare subsets. *Br. J. Cancer* 2024; 130(12):1893–903.
6. Moody SC, Fietz D, Nathaniel B, Frydenberg M, Tran B, Schuppe H-C et al. Spatial transcriptomics mapping of immune cell and TGF β signalling pathway heterogeneity in testicular germ cell tumours. *Andrology* 2025; online ahead of print.
7. Yoshinaga K, Sadahira T, Maruyama Y, Mitsui Y, Iwata T, Wada K et al. Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of survival outcomes in patients with germ cell tumors. *Investig Clin Urol* 2021; 62(1):47–55.
8. Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, Gallen C, Beyer A, Snyder C et al. Differentiation and Regulation of TH Cells: A Balancing Act for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2021; 12:669474.
9. Chen T, Wang M, Chen Y, Liu Y. Current challenges and therapeutic advances of CAR-T cell therapy for solid tumors. *Cancer Cell Int* 2024; 24(1):133.

Prof. Dr. med. vet. Daniela Fietz
Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Straße 98
35392 Gießen
Daniela.Fietz@uni-giessen.de