

Hipofizės adenoma: svarbūs genetiniai ir klinikinės diagnostikos klausimai

G. Juknytė*
E. Karinauskė*
R. Liutkevičienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neuromokslų institutas, Akių ligų klinika

Santrauka. Hipofizės adenoma (HA) yra adenohipofizės parenchimos ląstelių gerybinis navikas. Kliniškai reikšmingos HA pasireiškia 1 iš 1064 gyventojų. Invazyvios HA yra agresyvios, nes iš turkiabalnio srities gali plisti į aplinkinius audinius. HA invazyvumas ir naviko sukelti metaboliniai sutrikimai gali lemti ir letalias išėitis, kadangi beveik kiekvienas žmogaus organas ar audinys yra tiesiogiai ar netiesiogiai veikiamas priekinės ar užpakalinės hipofizės liaukos dalies sekretuojamų hormonų.

HA atsiradimo mechanizmai iki šiol nėra iki galo ištirti. Manoma, kad tai daugiaveiksnių etiologijos liga, kurios pasireiškimui įtaką daro tiek genetiniai veiksniai, tiek hormoninė stimuliacija, tiek augimo faktoriai ir kt. Hipofizės adenoma gali būti paveldima autosominiu dominantiniu būdu.

Neseniai buvo nustatyta daugybė naujų genetinių pakitimų, dėl kurių individai yra linkę į hipofizės adenomas. Naujų molekulinį diagnostinių, prognostinių taikinių paieška prisidėtų prie efektyvesnio hipofizės adenomų gydymo. Kadangi hipofizės adenomų vystymuisi didelę įtaką gali turėti epigenetiniai pokyčiai hipofizės ląstelėse, šiuo metu vis daugiau dėmesio skiriama epigenetinių mechanizmų tyrimams, tokiems kaip DNR metilinimas, histonų modifikacijos, mikro-RNR tyrimai. Taip pat atliekama iRNR raiškos analizė, siekiant įvertinti genų raiškos sumažėjimą ar padidėjimą patologijos atveju. Visais šiais tyrimais norima aptikti naujus molekulinis žymenis, kad būtų galima kurti taikinius hipofizės adenomoms gydyti.

Kadangi hipofizės adenomų vystymuisi didelę įtaką gali turėti genetiniai pokyčiai hipofizės ląstelėse, šiuo metu vis daugiau dėmesio skiriama genetinių mechanizmų tyrimams. Taigi, šiame straipsnyje apžvelgiame hipofizės adenomos genetinius klausimus.

Raktažodžiai: hipofizės adenoma, genai, biologiniai markeriai.

ĮVADAS

Hipofizė yra turkiabalnyje, kuris apsuptas svarbių nervinių, kraujagyslinių, endokrininių ir kaulinių struktūrų, todėl iš šios zonos gali kilti daugybė patologinių procesų [1–7] (pav.). Dažniausia šios srities patologija yra hipofizės adenoma (HA) – dažniausiai pasitaikantis nepiktybinis navikas. HA sudaro apie 15 % visų galvos smegenų navikų. Kliniškai reikšmingos HA pasireiškia 1 iš 1064 gyventojų [5–8]. Moterys šia liga serga du kartus dažniau nei vyrai. Tai beveik visada yra gerybinis navikas, augantis iš

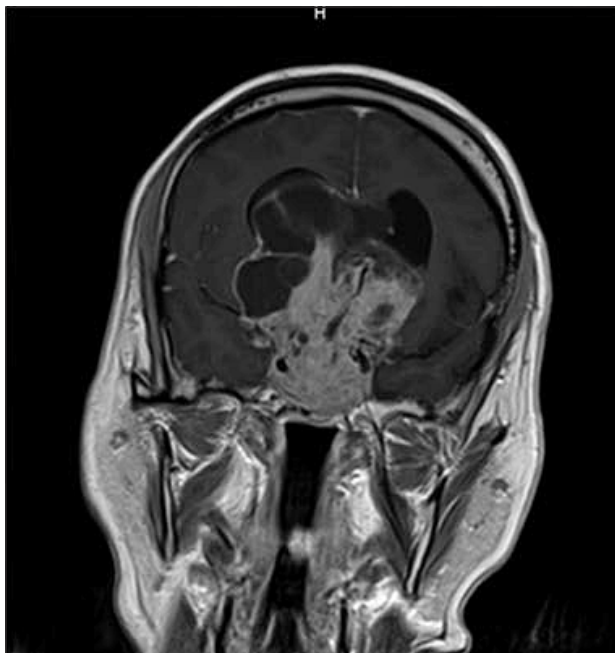
priekinės hipofizės dalies, adenohipofizės, ląstelių, endokrinocitų, kurie išskiria tropinius hormonus, reguliuojančius atitinkamas periferines liaukas ir savarankiškai sukeliančius endokrininius poveikius. Neurohipofizė – užpakalinė hipofizės dalis, kurioje yra kaupiami hormonai vazopresinas ir oksitocinas [3]. HA yra diagnozuojamos pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusi hormonų ekspresija, regos sutrikimai ir hipopituitarizmas – kai hipofizė nebegamina ar gamina per mažai vieno ar daugiau hormonų. Jų stoka gali paveikti daugelį svarbių mūsų organizme vykstančių procesų, tokių kaip augimas, kraujo spaudimo reguliavimas, dauginimosi funkcija [3, 4].

Esant hipofizės adenomai, gana dažnai išsivysto regos nervų kryžmės pažeidimas. Pagal dydį adenomos skirstomos į mikroadenomas (iki 10 mm) ir makroadenomas (daugiau nei 10 mm). Mikroadenomos turi mažai įtakos re-

Adresas:

Gabija Juknytė
Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas gabjuknyte@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2021. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.



Pav. Invazinė hipofizės adenoma

gėjimo sistemai ar kitų liaukų veiklai, o makroadenomas dažniausiai sukelia tam tikrus simptomus. Navikas paprastai būna minkštas ir neturintis kapsulės. Ilgai trunkanti chiazmos (kryžmės) kompresija gali sukelti pirminę regos nervo atrofiją ir daryti neigiamą įtaką regėjimui [4, 8]. Dauguma pacientų nenumano, kad serga HA, kol nėra specialiai dėl to tiriami. Hipofizės adenomos gali pasireikšti dviem būdais – endokrininiais pokyčiais ir aplinkinių struktūrų spaudimu. Pastaruoju būdu dažniausiai pasireiškia makroadenomas [9]. Endokrininiai pokyčiai gali pasireikšti dėl naviko hormonų hiperekspresijos arba hipokspresijos, kai navikas suspaudžia hipofizę. Kuo anksčiau diagnozuojamas navikas, juo labiau tikėtina, kad bus galima jį pašalinti ir išsaugoti regos funkcijas. Hipofizės adenoma gali būti paveldima autosominiu dominantiniu būdu [7–10].

Taigi šiame straipsnyje apžvelgiame HA paplitimą, klasifikaciją, patogenezę, etiologiją ir genetinius veiksnius.

HIPOFIZĖS ADENOMOS PAPLITIMAS

HA yra dažniausiai randamas navikinis procesas centrinėje nervų sistemoje (CNS) [11]. CNS onkologinės ligos dėl savo specifinės lokalizacijos yra viena sudėtingiausių onkologijos sričių. Galvos smegenų navikai sudaro apie 3 % visų onkologinių ligų, apie 1/3 jų yra piktybiniai [3]. Lietuvos nacionalinio vėžio instituto Vėžio kontrolės ir profilaktikos 2012 m. duomenimis, 275 asmenims buvo diagnozuotas piktybinis ir 118 asmenų – gerybinis CNS navikas. Tikslus sergamumas Lietuvoje nėra žinomas [12]. Smegenų ir kiti CNS navikai (tiek piktybiniai, tiek gerybiniai) buvo aštuntoje vietoje pagal dažniausiai pasitaikan-

čius navikus 40-mečių ir vyresnių žmonių amžiaus grupėse. 15–39 metų amžiaus grupėje tai buvo aštuntas dažniausiai pasitaikantis vėžinis susirgimas tarp vyrų ir penktas – tarp moterų. Piktybiniai smegenų ar kiti CNS navikai šioje amžiaus grupėje buvo viena pagrindinių mirties priežasčių [11]. Atlikto tyrimo metu Maltoje visoje populiacijoje HA buvo nustatyta 316 pacientų (paplitimo laipsnis – 75,67 atvejo 100 000 gyventojų) [13]. Belgijoje 2006 m. atliktų studijų metu buvo nustatyti 94 atvejai, o Didžiojoje Britanijoje – 75,6 atvejo 100 000 gyventojų. Islandijoje 1955–2012 m. buvo nustatyta 115,57 atvejo 100 000 gyventojų [14]. Sergamumas HA buvo mažesnis Argentinoje – 97,76 atvejo 100 000 gyventojų [15]. Dažniausiai buvo diagnozuojamos prolaktinomos (45–66 %), rečiau – somatotropinomos (10,6 %) ir adrenokortikotropinį hormoną (AKTH) sekretuojančios adenomos (1,8 %). Dažniausiai prolaktinomos nustatomos moterims ir jaunesniems pacientams, o vyrams ir vyresnio amžiaus asmenims būdingesnės yra makroadenomos [14, 15].

HIPOFIZĖS ADENOMOS KLASIFIKACIJA

Iki 1960 m. HA buvo klasifikuojamos pagal dažymąsi rūgščiais arba šarminiais dažais. HA, kurios nesidažo, yra chromofobinės adenomos, tos, kurios dažosi rūgštiniais dažais (acidofilinės arba eozinofilinės), siejamos su akromegalija, o šarminiais (bazofilinės) – su Kušingo sindromu [9].

Pastarąjį dešimtmetį atlikta nemažai mokslinių tyrimų, susijusių su transkripcijos faktoriais, kurie reguliuoja adenohipofizės ląstelių diferenciaciją ir hormonų veiklą [3]. Pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) 2004 metų klasifikaciją, HA yra klasifikuojamos remiantis pirmine ląstelių kilme ir išskiriamo hormono tipu. Jeigu adenoma neišskiria tinkamo hormono kiekio, kuris būtų aptinkamas kraujyje ar klinikinio tyrimu, ji yra laikoma nefunkcionuojančia [7]. Funkcionuojanti išskiria hormonus, tokius kaip STH (somatotropinis hormonas), PRL (prolaktinas), AKTH ir pan. [9].

Nefunkcionuojančios HA sudaro apie 30 % visų adenomų. Šios adenomos yra svarbios medicininio požiūriu, nes sukelia regos sutrikimus, hipopituitarizmą. Kadangi hipofizė topografiškai yra po regos kryžme, didėdama hipofizės adenoma ima ją spausti ir kelti aukštytyn. Dėl to atsiranda regėjimo aštrumo ir akipločio sutrikimai. Didėjant navikui, galimos galvinių nervų disfunkcijos (angl. *cranial nerve dysfunction*), regos sutrikimai, staigūs hormonų kiekio sumažėjimai [2, 3].

Hormonus išskiriančių hipofizės ląstelių proliferacija sukelia endokrininius sindromus. Prolaktinomos sudaro 40–57 %, nefunkcionuojančios adenomos – 28–37 %, augimo hormoną išskiriančios adenomos – 11–13 %, adrenokortikotropinį hormoną (AKTH) išskiriančios adenomos – 1–2 % visų adenomų [8]. Hipofizės adenomos, kurios išskiria folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH), liutenuojantį hormoną (LH) ar skydliaukę stimuliuojantį hor-

moną (TSH), yra retos. Hipofizės karcinomos sudaro apie 0,2 % visų adenomų [1–9].

Nauja klinikopatologinė klasifikacija siūlo HA skirstyti į penkias klases pagal invazyvumą ir proliferaciją: 1a klasė – neinvaziniai navikai, 1b – neinvaziniai ir proliferuojantys navikai, 2a – invaziniai, 2b – invaziniai ir proliferuojantys navikai, 3 – metastaziniai navikai [3].

HIPOFIZĖS GENETINIAI VEIKSNIAI

Pastaraisiais metais nustatyta daugybė naujų genetinių pokyčių, dėl kurių individai yra linkę į hipofizės adenomas. HA patomechanizmai apima ląstelių ciklo reguliavimo ir augimo faktoriaus signalų pokyčius, kuriuos dažniausiai sukelia epigenetiniai veiksniai. Somatinių ir ypač gemalo ląstelių mutacijos pasitaiko rečiau. Didelė dalis augimo hormono ir adrenokortikotropiną išskiriančių adenomų turi atitinkamai aktyvinančias somatines *GNAS* ir *USP8* genų mutacijas [1–7].

Daugybinės endokrininės neoplazijos 1 tipo (*MEN1*) sindromas, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, sukelia adenohipofizės, kasos salelių, prieškydinės liaukos, rečiau – neuroendokrininių organų navikus. *MEN1* sindromas siejamas su *MEN1* geno mutacija, kuri dažniausiai veikia kaip naviko slopinimo genas [6, 10]. *MEN1* genas, esantis 11 chromosomoje, yra naviko slopinimo genas, kuris sudarytas iš 10 egzonų, koduojančių 610 amino rūgščių baltymą meniną. Nustatyta daugiau kaip 350 šio geno mutacijų, tačiau daugiau kaip 10 % pacientų, kuriems pasireiškė *MEN1* sindromas, neturi tikslios mutacijos. Meninas yra baltymas, kuris reguliuoja promotorių aktyvumą keliuose endokrininiuose ir neendokrininiuose genuose. Jis dalyvauja ląstelės ciklo ir proliferacijos reguliavime, transkripcijos reguliavime [6]. Apie 40 % pacientų, turinčių *MEN1* geno mutaciją, pasireiškia HA, kurios dažniausiai pasitaikantis simptomas yra hiperprolaktinemija [6, 7, 10].

Šeiminė izoliuota hipofizės adenoma (angl. *familial isolated pituitary adenoma*, FIPA) yra retas sindromas, kuris apima šeimines izoliuotas somatotropinomas (angl. *familial isolated somatotrophinomas*, FIS) ir hipofizės adenomos predispozicijos sindromus (angl. *pituitary adenoma predisposition*, PAP). FIPA skiriasi nuo *MEN1* sindromo didesniu somatotropinomų, o ne prolaktinomų, skaičiumi [7]. Pacientai, turintys FIPA sindromą, suserga jaunesniame amžiuje ir turi santykinai didesnes HA.

HA monokloniškumas vis dar yra plačiai priimtas modelis, pagal kurį genetiniai pokyčiai vienoje ląstelėje ją transformuoja ir sukelia adenomos formavimąsi. Audinių lygyje vaizdas gali būti sudėtingesnis, nes vienoje hipofizėje gali būti keli navikai arba hiperplastinės sritys, kur kiekviena iš jų turi savo kloninę kilmę. HA vystymasis tam tikrais atvejais gali priklausyti nuo įvairių onkogenų ir naviką slopinančių genų aktyvumo (1 lentelė) [7–9].

HA molekuliniai tyrimai parodė, kad pakitimai naviko slopinimo (angl. *tumor suppressor*) genuose, kitose neop-

1 lentelė. Dažniausios gemalo (angl. *germline*) ir somatinės genetinės anomalijos, susijusios su hipofizės adenomomis

Genas	Defektas
<i>AIP</i>	Gemalo mutacijos ir heterozigotiškumo praradimas 15 % šeiminėje izoliuotoje hipofizės adenomoje
<i>CDKN1B</i> (<i>p27^{Kip1}</i>)	Gemalo heterozigotinės nonsense mutacijos MEN4, MEN1 tipo sindromas
<i>MEN1</i>	Inaktyvuoja visas hipofizės adenomos mutacijų rūšis
<i>PRKARIA</i>	Carney's komplekse esančios mutacijos, kurios sukelia somatolaktotropinės hiperplazijos ir adenomos atvejus

lazmose ar panašiuose onkogenuose retai dalyvauja šių navikų vystymesi. Pastaruoju metu atlikta nemažai imunogenetinių tyrimų, nustatiusių reikšmingas sąsajas su HA pasireiškimu (2 lentelė). Kai kuriais HA atvejais nustatomos tam tikros mutacijos – Ras onkogenas, heterozigotiškumo praradimas (LOH) 13 chromosomoje ir LOH 11 chromosomoje. Naujausios studijos parodė *p53* geno mutacijos buvimą hipofizės karcinomose, taip pat mutacijos nebuvimą hipofizės adenomose (karcinomose *p53* geno mutacija susijusi su *p53* baltymo per dideliu išskyrimu naviko ląstelėse ir padeda lengviau jį diagnozuoti) [7].

Keletas mokslinių studijų tyrė funkcionuojančius asimptomių adenomų patogenezinius mechanizmus. Nustatyti ląstelei specifiški transkripcijos faktoriai, naudingi HA citogenezės identifikacijai. Priekinės hipofizės dalies ląstelės išsivysto iš priekinės nervinės keteros ir diferenciacija progresuoja dėl hipofizės hormonų genų raiškos [16]. Atlikus *Tpit* geno (reguliuoja POMK (proopiomelanokortinas) audinių raišką) tyrimus nefunkcionuojančiose hipofizės adenomose, nustatyti priešingi rezultatai – viename tyrime *Tpit* genas buvo teigiamas trijose iš keturių adenomų atlikus imunohistocheminį tyrimo metodą, o kitame tyrime parodė žemesnę *Tpit* geno mRNR ir baltymų kiekio raišką [16, 17]. Be to, transkripcijos faktorius NeuroD1 susijungia su POMK promotoriumi, aktyvuoja POMK transkripciją ir prisideda prie funkcinės AKTH sekretuojančių hipofizės adenomų raiškos bei diferenciacijos, taip pat ir nefunkcionuojančių adenomų [18]. Steroidogeninis faktorius 1 (SF-1), randamas kiaušidžių, sėklidžių ir antinksčių audiniuose, yra žinomas kaip svarbus endokrininės sistemos vystymosi ir funkcijos reguliatorius [19]. Taip pat SF-1 randamas gonadotropinėse ląstelėse, sergant nefunkcionuojančia HA. DAX-1, branduolių receptorių, kartu yra ir specifinis ląstelių faktorius gonadotropinių ląstelių diferenciacijai ir išreiškiamas nefunkcionuojančių adenomų [20]. *Pit-1*, priklausantis genų šeimai, atsakingai už baltymų reguliaciją, aktyvuoja augimo hormono ir prolaktino genus ir sustiprina β -TSH geno transkripciją [21]. Nefunkcionuojančiose somatotropinių, tirotropinių ir laktotropinių ląstelių adenomose *Pit-1* ir augimo hormono mRNR raiška buvo panaši į funkcionuojančios HA [22]. *Pit-1* ir GATA-2 yra ekspresuojami visų nefunkcionuojančių adenomų tirotropinių ląstelių branduo-

2 lentelė. Imunogenetinių veiksnių įtaka hipofizės adenomos pasireiškimui

Imunogenetiniai veiksniai	Poveikis	Patogenezinis mechanizmas	Literatūros šaltiniai
<i>Tpit</i> genas	Trūkumas	Reguliuoja POMK audinių raišką ir yra specifinis POMK gaminančių ląstelių žymuo. <i>Tpit</i> geno trūkumas sutrikdo POMK sintezę ir audinių raišką, todėl išsivysto nefunkcionuojanti HA.	[1], [29], [36]
miRNR	Trūkumas	miRNR taip pat svarbūs kaip tumoro supresorių genai ar onkogenai. Netipiška miRNR raiška yra siejama su hipofizės neoplazija. Daugelio miRNR raiškos trūkumas rastas AKTH sekretuojančiose adenomose.	[16], [28], [30]
FGFR4/NCAM/N-kadherino/ -katenino kompleksas	Bet kurios dalies pažeidimas	FGFR4/NCAM/N-kadherino/ -katenino komplekso vientisumas reikalingas, kad būtų išlaikytas normalus neuroendokrinių ląstelių fenotipas ir jų sąveika su ekstraceliuliniu matriksu.	[24], [39], [40–45]
<i>Pit-1</i> genas	Inaktyvacija	Geno inaktyvacija signaliniame kelyje sukelia hormonų (augimo hormono, prolaktino) neišskyrimą.	[25], [26]
DAX-1	Perteklius	Yra specifinis ląstelių faktorius gonadotropinių ląstelių diferenciacijai ir išskiriamas nefunkcionuojančių adenomų.	[26]
GHRH (angl. <i>growth hormone releasing hormone</i>)	Mutacija	Augimo hormoną sekretuojančioms adenomoms trūksta didelio cAMP kiekio, kuris rodo, kad jos turėtų atsakyti į gydymą somatostatino analogais. Tačiau vietoj atsako į gydymą, jie pakeičia STAT (angl. <i>Signal transducer and activator of transcription</i>) signalinį kelią, kuris priskiriamas somatinei augimo hormone receptoriaus mutacijai. Ši mutacija pakenkia glikoziliniame dalyvaujančių receptorių apdorėjimui ir pateikimui.	[26]
NeuroD1	Trūkumas	NeuroD1 yra transkripcijos faktorius, kuris susijungia su POMK promotoriumi, aktyvuoja POMK transkripciją ir prisideda prie funkcinės AKTH sekretuojančių adenomų raiškos bei diferenciacijos, taip pat ir nefunkcionuojančių adenomų.	[25], [33]
p53	Perteklius	p53 yra tumoro supresoriaus baltymas, kurį koduoja <i>TP53</i> genas. Jis svarbus ląstelių proliferacijai, apoptozei ir genomo stabilumui. p53 raiška yra siejama su agresyviais hipofizės navikais.	[27], [29], [32]
IL-17	Perteklius	IL-17 padidėjimas lemia IL-17 receptorių padaugėjimą. Esant navikiniam susirgimui, audinyje prie šių receptorių jungiasi specifinis citokinas, dėl kurio atsiranda mikrokraujagyslės.	[34]
<i>MMP-9</i> genas	Perteklius	Uždegimo mediatoriai (<i>MMP-9</i>) pagreitina aplinkinių audinių ardymą. Tai skatina naviko invaziją ir metastazavimą. Šie uždegiminiai procesai sustiprina karcinogenezę pažeistuose organuose. <i>MMP-9</i> yra potencialus biologinis markeris invazinėms HA diagnozuoti.	[34]
<i>GADD45G</i>	Trūkumas	<i>GADD45G</i> geno raiškos trūkumas atsiranda dėl promotoriaus metilavimo.	[37]
<i>MEG3</i>	Inaktyvacija	Jo inaktyvacija ir sukelia nefunkcionuojančių hipofizės adenomų išsivystymą.	[38]
<i>GADD45B</i>	Trūkumas	<i>GADD45B</i> yra tumoro supresorius ir jo trūkumas sukelia greitesnę HA augimą.	[38]
<i>AIP</i> genas	Mutacija	<i>AIP</i> yra tumoro supresorius, bet jis veikia susijungdamas su specifiniais (<i>AIP</i>) receptoriais hipofizėje ir ten aktyvuoja hipofizės adenomos vystymosi mechanizmą. Dabar manoma, kad <i>AIP</i> genas užima cAMP (cikloadenozinmonofosfatą) kelią ir, būdamas ląstelių paviršiuje, keičia integrino funkcijas.	[46], [47]
SF-1	Perteklius	Žinomas kaip svarbus endokrininės sistemos vystymosi ir funkcijos reguliatorius. Randamas gonadotropinėse ląstelėse, kai sergama nefunkcionuojančia hipofizės adenoma.	[48]

HA – hipofizės adenoma; POMK – baltymo O manozės kinazė; AKTH – adrenokortikotropinis hormonas; STAT – signalo perdavimo ir transkripcijos aktyvavimo veiksnys; cAMP – ciklinis adenozinio monofosfatas; GHRH – augimo hormoną atpalaiduojantis hormonas

liuose, panašiai kaip ir funkcionuojančių adenomų. Tai rodo, kad simptomų nebuvimo priežastis atsiranda dėl *Pit-1* geno neaktyvumo signaliniame kelyje, kuris lemia hormonų išskyrimą [22].

Cooper ir bendraautorų tyrimu nustatyta, kad nefunkcionuojančios kortikotropinės adenomos tikrai atspindi kortikotropinius žymenis NeuroD1 ir AKTH taip pat gerai, kaip ir gonadotropinius žymenis DAX-1, SF-1 ir -GSU [23]. Iš kitos pusės, nefunkcionuojančios kortikotropinės adenomos buvo skirtingos, lyginant su kortikotropinėmis ir gonadotropinėmis adenomomis, kaip liudija branduolių *Tpit* ekspresijos nebuvimas, nors yra randamas citoplazminis ir branduolinis SF-1, atitinkamai [20].

Mokslininkai palygino genų raiškos profiliavimą ir rado skirtingai išskirtus genus (angl. *differentially expressed genes*, DEGs) tarp normalios žmogaus hipofizės ir esant HA augliui, neatsižvelgiant į ląstelių kilmę, naudodami mikrogardelę. Anksčiau atlikti žmogaus HA mikrogardelės tyrimai nustatė daug naujų genų, tokių kaip *PTTG*, *GADD45*, *MEG3a* ir *BMP-4* [24].

Žmogaus *PTTG* (angl. *Pituitary Tumor Transforming Gene*) genų šeima yra sudaryta bent iš trijų genų: *PTTG1*, *PTTG2* ir *PTTG3*. Šie genai dalyvauja tumorogenezėje, ląstelių transformacijoje, DNR taisyme, angiogenezėje ir genų reguliacijoje [25].

PTTG trūkumas slopina ląstelių proliferaciją, taip mažindamas HA vystymąsi. Iš to tikimasi, kad *PTTG* raiška padidina bet kurio tipo naviką. *PTTG* reguliuoja KEAF (kraujagyslinio endotelio augimo faktorius) ir FAF (fibroblastų augimo faktorius) raišką, todėl jie abu padidėja, sergant HA [26].

Atlikti tyrimai kai kuriuos genus identifikavo kaip HA tumorogenezės veiksnius, kurie priklauso *GADD45* genų šeimai, o *GADD45* geno raiškos trūkumas buvo nustatomas, sergant įvairiais tumorais. Buvo įrodyta, kad didelis ar mažas *GADD45G* geno raiškos trūkumas yra nustatomas daugumoje HA dėl promotoriaus metilavimo [27]. *GADD45B*, tirtas mikrogardelėje, patvirtintas polimerazės grandininės reakcijos (PGR) ir imunobloto metodais, taip pat *in vitro* eksperimentais, identifikotas kaip tumoro supresorius. Cheunsuchon ir bendraautorai nurodė, kad *MEG3* nebuvo rastas, tiriant nefunkcionuojančias HA, o tai rodo, kad jo inaktyvacija sukelia nefunkcionuojančių hipofizės adenomų išsivystymą [28]. Kiti genai, *POU1F1*, *IGFBP3* ir *CCNB1*, taip pat koreliuoja su HA [29–31].

p53 yra tumoro supresoriaus baltymas, kurį koduoja *TP53* genas. Jis svarbus ląstelių proliferacijai, apoptozei ir genomo stabilumui. p53 raiška yra siejama su agresyviais hipofizės navikais. Thapar ir bendraautorai ištyrė, kad neinvazinės ir invazinės adenomos ir hipofizės karcinomos atveju yra p53 perteklius [32]. Nors kelios mokslininkų grupės nustatė, kad p53 koreliuoja su lokaliu HA recidyvu [33], „agresyvus–invazinis“ prolaktiną gaminantis navikas sintetino daugiau p53 [34], bet reikšmingos koreliacijos su invaziniu augimu nestebėta [35]. Šie priešingi rezultatai rodo, kad p53 nėra nepriklausomas prognostinis veiksnys, padedantis nustatyti HA invazyvumą [36].

MikroRNR (miRNR) reguliuoja genų raišką potranskripciniu lygmeniu, skylant mRNR arba slopinant baltymų sintezę. miRNR taip pat svarbūs kaip tumoro supresorių genai ar onkogenai [37]. Netipinė miRNR raiška yra siejama su hipofizės neoplazija. Stilling ir bendraautorai nustatė skirtingą miR-122 raišką kortikotropinėse adenomose, lyginant su kortikotropinėmis karcinomomis [38]. miR-145, miR-21, miR-141, let-7a, miR-150, miR-15a, miR-16 ir miR-145 raiškos trūkumas rastas AKTH sekretuojančiose adenomose. Nors miRNR raiška nekoreliavo su naviko dydžiu, tačiau mažesnė miR-141 raiška koreliavo su pooperacine remisija pacientams, sirgusiems kortikotropine adenoma [39].

APIBENDRINIMAS

Hipofizės adenoma yra adenohipofizės parenchimos ląstelių gerybinis navikas, kuris sudaro 10–25 % visų intrakranijinių navikų. HA paplitimas bendroje populiacijoje – 16,7 %. HA invazyvumas ir tumoro sukelti metaboliniai sutrikimai gali lemti ir letalias išėitis. Manoma, kad HA – daugiaveiksnės etiologijos liga, kurios pasireiškimui įtaką daro genetiniai veiksniai, hormoninė stimuliacija, augimo faktoriai ir kt. Pastaruoju metu HA patogenezėje atkreiptas didelis dėmesys į naujų epigenetinių ir genetinių veiksnių paiešką, kurie suteiks tvirtą pagrindą ligos patogeneziniam mechanizmui suprasti.

Literatūra

1. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *Mol Endocrinol* 2012; 49(2): R69–78.
2. Drummond JB, Ribeiro-Oliveira A Jr, Soares BS. Non-functioning pituitary adenomas. [Updated 2018 Nov 28]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534880/>
3. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): R121–32. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1031>
4. Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neuro-Oncol* 2001; 54(2): 121–7. <https://doi.org/10.1023/A:1012945129981>
5. Altay T, Krisht KM, Couldwell WT. Sellar and parasellar metastatic tumors. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 647256. <https://doi.org/10.1155/2012/647256>
6. Vandeva S, Jaffrain-Rea M, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3): 461–76. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.03.001>
7. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 23(5): 525–41. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.004>
8. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician* 2013; 88(5): 319–27.

9. Bertolossi M, Linta L, Seufferlein T, Kleger A, Liebau S. A fresh look on t-box factor action in early embryogenesis (T-box factors in early development). *Stem Cells Dev* 2015; 24(16): 1833–51.
10. Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A. Familial pituitary adenomas. *J Intern Med* 2009; 266(1): 5–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02109.x>
11. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol* 2018; 20(Suppl 4): iv1–86.
12. Mickevičius T. Rs6987702 (TRIB1), rs1859430 (IL-9) ir rs2069870 (IL-9) genų polimorfizmą sąsajos su hipofizės adenoma [Doctoral dissertation]. Lithuanian University of Health Sciences, 2019.
13. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013; 16(4): 545–53. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0454-0>
14. Agustsson TT, Baldvinsdóttir T, Jonasson JG, Olafsdóttir E, Steinthorsdóttir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(5): 655–64. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0189>
15. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60(6): 554–61. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000195>
16. Vallette-Kasic S, Figarella-Branger D, Grino M, Pulichino AM, Dufour H, Grisoli F, et al. Differential regulation of proopiomelanocortin and pituitary-restricted transcription factor (TPIT), a new marker of normal and adenomatous human corticotrophs. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 7: 3050–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021934>
17. Lamolet B, Pulichino A-M, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell* 2001; 6: 849–59. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00282-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00282-3)
18. Lavoie P-L, Budry L, Balsalobre A, Drouin J. Developmental dependence on NurRE and EboxNeuro for expression of pituitary proopiomelanocortin. *Mol Endocrinol* 2008; 7: 1647–57.
19. Schimmer BP, White PC. Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. *Mol Endocrinol* 2010; 24(7): 1322–37. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0519>
20. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(4): 447–60. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.01.002>
21. Kim MK, McClaskey JH, Bodenner DL, Weintraub BD. An AP-1-like factor and the pituitary-specific factor Pit-1 are both necessary to mediate hormonal induction of human thyrotropin beta gene expression. *J Biol Chem* 1993; 31: 23366–75. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)49472-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)49472-6)
22. Kobayashi I, Oka H, Naritaka H, Sato Y, Fujii K, Kameya T. Expression of Pit-1 and growth hormone-releasing hormone receptor mRNA in human pituitary adenomas: difference among functioning, silent, and other nonfunctioning adenomas. *Endocr Pathol* 2002; 2: 83–98. <https://doi.org/10.1385/EP:13:2:83>
23. Arakaki PA, Marques MR, Santos MC. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. *J Biosci* 2009, 34: 313–20.
24. Bahar A, Bicknell JE, Simpson DJ, Clayton RN, Farrell WE. Loss of expression of the growth inhibitory gene GADD45, in human pituitary adenomas, is associated with CpG island methylation. *Oncogene* 2004; 23(4): 936–44. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207193>
25. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Cusimano M. Pituitary tumor-transforming gene in endocrine and other neoplasms: a review and update. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 721–43. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0012>
26. McCabe CJ, Boelaert K, Tannahill LA, Heaney AP, Stratford AL, Khaira JS, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), its receptor KDR and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4238–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020309>
27. Tateno T, Asa SL, Zheng L, Mayr T, Ullrich A, Ezzat S. The FGFR4-G388R polymorphism promotes mitochondrial STAT3 serine phosphorylation to facilitate pituitary growth hormone cell tumorigenesis. *PLoS Genet* 2011; 7(12): e1002400.
28. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics* 2012; 67(1): 37–41. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(Sup01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(Sup01)08)
29. Tamura RE, de Vasconcellos JF, Sarkar D, Libermann TA, Fisher PB, Zerbini LF. GADD45 proteins: central players in tumorigenesis. *Curr Mol Med* 2012; 12(5): 634–51. <https://doi.org/10.2174/156652412800619978>
30. Cheunsuchon P, Zhou Y, Zhang X, et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Am J Pathol* 2011; 179(4): 2120–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.002>
31. Zhao P, Hu W, Wang H, Yu S, Li C, Bai J, et al. Identification of differentially expressed genes in pituitary adenomas by integrating analysis of microarray data. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 164087. <https://doi.org/10.1155/2015/164087>
32. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ER Jr. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery* 1996; 38: 765–70.
33. Ozer E, Canda MS, Ulukus C, Guray M, Erbayraktar S. Expression of Bcl-2, Bax and p53 proteins in pituitary adenomas: an immunohistochemical study. *Tumori* 2003; 89: 54–9. <https://doi.org/10.1177/030089160308900112>
34. Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P, Reynaud A, Chevallier P, Jan M, et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 887–900. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0062>
35. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 341–53.
36. Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol* 2010; 45(4): 404–8. <https://doi.org/10.3129/i09-276>

37. Sivapragasam M, Rotondo F, Lloyd RV, Scheithauer BW, Cusimano M, Syro LV, et al. MicroRNAs in the human pituitary. *Endocr Pathol* 2011; 22: 134–43.
38. Stilling G, Sun Z, Zhang S, Jin L, Righi A, Kovacs G, et al. MicroRNA expression in ACTH-producing pituitary tumors: upregulation of microRNA-122 and -493 in pituitary carcinomas. *Endocrine* 2010; 38: 67–75. <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9346-0>
39. Amaral FC, Torres N, Saggioro F, Neder L, Machado HR, Silva WA Jr, et al. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 320–3. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1451>
40. Qui L, He D, Fan X, Li Z, Liao C, Zhu Y, et al. The expression of interleukin (IL)-17 and IL-17 receptor and MMP-9 in human pituitary adenomas. *Pituitary* 2011; 14: 266–75. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0292-5>
41. Altaş M, Bayrak OF, Ayan E, Bolukbasi F, Silav G, Coskun KK, et al. The effect of polymorphisms in the promoter region of the MMP-1 gene on the occurrence and invasiveness of hypophyseal adenoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 1611–7. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0671-0>
42. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1789–93. <https://doi.org/10.1210/jc.85.5.1789>
43. Benson VS, Green J, Pirie K, Beral V. Cigarette smoking and risk of acoustic neuromas and pituitary tumours in the Million Women Study. *Br J Cancer* 2010; 102(11): 1654–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605695>
44. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(4): 450–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02364.x>
45. Dhasmana R, Nagpal RC, Sharma R, Bansal KK, Bahadur H. Visual fields at presentation and after trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas. *J Ophthalmic Vis Res* 2011; 6(3): 187–91.
46. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer* 2004; 101: 613–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
47. Page RB. Sellar and parasellar tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. McGraw-Hill, 1996; 791–804.
48. Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Laryngoscope* 2011; 121: 1611–3. <https://doi.org/10.1002/lary.21890>

G. Juknytė, E. Karinauskė, R. Liutkevičienė

PITUITARY ADENOMA: IMPORTANT GENETIC FACTORS AND CLINICAL DIAGNOSTIC ISSUES

Summary

Pituitary adenoma (PA) is a benign tumor of parenchymal cells in the adenohypophysis. Clinically significant PA occurs in 1 in 1064 of the population. Invasive PAs, pituitary carcinomas, are aggressive and can spread from *sella turcica* to other tissues. PA invasiveness and tumor-caused metabolic disorders can also be fatal, as almost every human organ and tissue is directly or indirectly affected by hormones secreted by the anterior or posterior pituitary gland. Most PAs occur spontaneously and their origin is not well known. It is thought to be a disease of multifactorial etiology, the occurrence of which is influenced by genetic factors, hormonal stimulation, and growth factors. PA can be inherited in an autosomal dominant manner.

Recently, many new genetic alterations have been identified that make people predisposed to pituitary adenomas. Attempts are also being made to find new molecular diagnostic and prognostic targets that would contribute to more effective treatment of pituitary adenomas. Since the development of pituitary adenomas can be significantly influenced by epigenetic changes in pituitary cells, there is currently an increasing focus on the study of epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modifications, and micro-RNA studies. Analysis of mRNA expression is also performed to assess the decrease or increase in gene expression in the case of pathology. All of these studies are aimed at finding new molecular markers for the development of targets for the treatment of pituitary adenomas.

Therefore, in this article, we review the genetic issues of pituitary adenoma.

Keywords: pituitary adenoma, gene, biomarkers.

Gauta:
2021 03 18

Priimta spaudai:
2021 06 14