

---

# Hipofizės adenomos pagrindinių imunogenetinių veiksnių analizė

---

**E. Zlatkutė\***

**R. Liutkevičienė\*\***

**B. Glebauskienė\*\*\***

**D. Žaliūnienė\*\*\***

*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija*

*\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Akių ligų klinika;*

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neuromokslų institutas*

*\*\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Akių ligų klinika*

**Santrauka.** Hipofizė – maža vidaus sekrecijos liauka, sverianti apie 0,5 gramo. Hipofizė yra laikoma pačia svarbiausia žmogaus vidaus sekrecijos liauka, kuri reguliuoja kitų liaukų hormoninę veiklą. Ji yra pleištakaulio kūno viršutinės sienos įduboje. Šioje srityje yra labai daug svarbių nervinių, kraujagyslių, endokrininių ir kaulinių struktūrų, todėl čia kyla daugybė pataloginių procesų. Hipofizės adenoma yra dažniausiai pasitaikantis nepiktybinis turkiabalnio srities navikas, kurio etiopatogenezė nėra visiškai aiški. Pastaruoju metu tiriama daug imunogenetinių veiksnių, darančių įtaką hipofizės adenomos pasireiškimui, tačiau tikslūs mechanizmai, lemiantys hipofizės adenomos atsiradimą, nėra žinomi.

Šiame straipsnyje apžvelgiame hipofizės adenomos etiologiją, kliniką, diagnostikos ir gydymo galimybes, pagrindinių imunogenetinių veiksnių poveikį hipofizės adenomos išsivystymui ir išsamiai aptariame interleukino-17 vaidmenį hipofizės adenomų etiopatogenezėje.

**Raktažodžiai:** hipofizė, etiologija, klinika, diagnostika, gydymas, interleukinas-17.

Neurologijos seminarai 2015; 19(66): 252–258

---

## IVADAS

Hipofizės adenoma (HA) yra adenohipofizės parenchimos ląstelių gerybinis navikas. HA sudaro apie 10–25 % visų intrakranijinių navikų, o paplitimas bendroje populiacijoje – 16,7 % [1]. Kliniškai reikšmingos HA pasireiškia 1 iš 1 064 gyventojų [2]. Moterys šia liga serga dukart dažniau nei vyrai [3]. HA gali pasireikšti dviem būdais: 1) endokrininiais pokyčiais, dėl hormonų hipersekrecijos ar hiposekrecijos navikui suspaudus normalią hipofizę, 2) aplinkinių struktūrų spaudimo simptomais. Šiais simptomais paprastai pasireiškia makroadenomos [4].

Invazyvios HA yra agresyvios, nes iš turkiabalnio srities gali plisti į aplinkinius audinius. HA invazyvumas ir naviko sukelti metaboliniai sutrikimai gali sąlygoti ir letalias išėitis, kadangi beveik kiekvienas žmogaus organas ir audinys yra tiesiogiai ar netiesiogiai veikiami priekinės ar užpakalinės šios liaukos dalies išskiriamų hormonų [1]. Labai svarbu nustatyti kraujo žymenis, leidžiančius prognozuoti klinikinę HA eigą, pasirinkti gydymo schemą.

Interleukinas-17 yra vienas iš galimų HA invazyvumo žymenų. Tai prouždegiminis citokinas, sudarytas iš 150 aminorūgščių. Jis moduliuoja ankstyvą imuninio atsako stadiją. Atlikti tyrimai parodė, kad interleukinas-17 yra

susijęs su naviko proliferacija ir invazija [5, 6]. Be to, buvo rasta interleukino-17 receptorių hipofizės audinyje [7, 8].

Šiame straipsnyje apžvelgiame HA etiologiją, kliniką, diagnostikos ir gydymo galimybes, pagrindinių imunogenetinių veiksnių poveikį HA pasireikšti ir aptariame interleukino-17 vaidmenį HA etiopatogenezėje.

## ETIOLOGIJA

HA atsiradimo mechanizmai iki šiol nėra visiškai ištirti. Manoma, kad tai – daugiaveiksnių etiologijos liga, kuriai pasireikšti įtaką daro tiek genetiniai veiksniai, tiek hormoninė stimuliacija, tiek augimo faktoriai ir kt. [1].

Tirti aplinkos veiksniai, kurie galėjo turėti įtakos išsivystyti HA. Mokslininkai tyrė HA ryšį su mobiliųjų telefonų vartojimu, tačiau nepavyko įrodyti šios sąsajos [9]. Taip pat buvo nustatyta, kad rūkymas nedidina HA pasireiškimo rizikos [10].

Šiuo metu daugiausia tyrinėjama genetinių veiksnių įtaka. Išskiriama šeiminė izoliuota HA, kuri paveldima autosominiu dominantiniu būdu ir sudaro apie 4–5 % visų HA [11]. Dažniausiai šie navikai yra susiję su dauginės endokrininės neoplazijos sindromo 1 tipu (MEN1), Carney kompleksu (CNC) ir šeimine izoliuota HA (FIPA) [12]. FIPA pirmą kartą buvo nustatyta Šiaurės Airijoje ištyrus keturias šeimas, sergančias HA, kurios nariams buvo rasta vienoda AIP geno mutacija (c. 910 C-T) [13, 14].

---

### Adresas:

*Eglė Zlatkutė*

*LSMUL Kauno klinikų Akių ligų klinika, Eivenių g. 2, Kaunas  
Tel. (8 658) 23 543, el. paštas egle.zlatkute@gmail.com*

## IMUNOGENETINIAI VEIKSNIAI

Yra plačiai tyrinėjama biologinių markerių svarba HA patogenezėje. Biologiniams markeriams priklauso chromosominės alteracijos ir miRNR (*mikroRNR*), proliferacijos markeriai, onkogenai, tumoro supresorių genai, augimo faktoriai ir jų receptoriai, faktoriai, susiję su angiogeneze ar ląstelių adhezija. Tačiau neįrodyta, kad nors vienas biomarkeris yra tinkamas agresyvių-invazinių HA diagnostikai [15].

Keliuose moksliniuose tyrimuose buvo tirti funkcionuojančių asimptominių adenomų patogeneziniai mechanizmai. Ląstelei specifiški transkripcijos faktoriai yra naudingi identifikuoti HA citogenezę. Priekinės hipofizės dalies ląstelės išsivysto iš priekinės nervinės keteros ir dėl hipofizės hormonų genų raiškos progresuoja diferenciacija [16]. Tpit genas, kuris reguliuoja POMK (proopiomelanokortino) audinių raišką, išskiriamas iš kortikotropinių ir melanotropinių ląstelių ir yra specifinis POMK gaminančių ląstelių žymuo [17]. Atlikus Tpit geno tyrimus, nefunkcionuojančiose hipofizės adenomose nustatyti priešingi rezultatai. Viename tyrime imunohistocheminiu metodu nustatyta, kad Tpit genas buvo teigiamas trijose iš keturių adenomų, o kitame tyrime gautas žemesnis Tpit geno mRNR ir baltymų kiekio raiška [16].

Be to, transkripcijos faktorius NeuroD1 susijungia su POMK promotoriumi, aktyvuoja POMK transkripciją ir prisideda prie funkcinės adrenokortikotropiną (AKTH) sekretuojančių hipofizės adenomų raiškos ir 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 yra randamas gonadotropinėse ląstelėse, kai sergama nefunkcionuojančia HA. DAX-1, branduolių receptorių, kartu yra ir specifinis ląstelių faktorius gonadotropinių ląstelių diferenciacijai ir išreiškiamas nefunkcionuojančių adenomų [20]. Pit-1, kuris priklauso genų šeimai, atsakingai už baltymų reguliaciją, aktyvuoja augimo hormono ir prolaktino genus ir sustiprina TSH geno transkripciją [21].

Nefunkcionuojančiose somatotropinių, tiotropinių 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 tiotropinių ląstelių branduoliuose, 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 bendraautorijų tyrimu buvo 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 [20]. Iš kitos pusės, nefunkcionuojančios kortikotropinės adenomos buvo skirtingos, lyginant su kortikotropinėmis ir gonadotropinėmis adenomomis. Tai liudija branduolių Tpit ekspresijos nebuvimas, nors yra randamas citoplazminis ir branduolinis SF-1, atitinkamai [20].

Mokslininkai, neatsižvelgdami į ląstelių kilmę ir naudodami mikrogardelę, palygino genų raiškos profiliavimą ir rado skirtingai išskirtus genus (angl. *differentially expressed genes*, DEGs) tarp normalios žmogaus hipofizės ir esant HA augliui. Anksčiau atlikti žmogaus HA mikrogardelės tyrimai nustatė daug naujų genų, tokių kaip PTTG, GADD45, MEG3a ir BMP-4 [23].

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, angiogenezeje ir genų reguliacijoje [24].

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, sergant HA, abu padidėja [25].

Atlikti tyrimai kai kuriuos genus identifikavo kaip HA tumorogenezės veiksnis, 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 metilinimo [26]. GADD45B, tirtas mikrogardelėje, patvirtintas polimerazės grandininės reakcijos (PGR) ir imunobloto metodais, taip pat *in vitro* eksperimentais, identifiкуotas kaip tumoro supresorius. Cheunsuchon ir bendraautorai nurodė, kad MEG3 nebuvo rastas, tiriant nefunkcionuojančias HA. Tai rodo, kad jo inaktyvacija sukelia nefunkcionuojančių hipofizės adenomų išsivystymą [27]. Kiti genai, POU1F1, IGFBP3 ir CCNB1, taip pat koreliuoja su HA [28].

p53 yra tumoro supresoriaus baltymas, kurį koduoja TP53 genas. Jis yra svarbus ląstelių proliferacijai, apoptozei ir genomo stabilumui. p53 raiška siejama su agresyviais hipofizės navikais. Thapar ir bendraautorai ištyrė, kad neinvazinės ir invazinės adenomos ir hipofizės karcinomos atveju nustatomas p53 perteklius [29]. Nors kelios mokslininkų grupės nustatė, kad p53 koreliuoja su lokaliu HA recidyvu [30], „agresyvus-invazinis“ prolaktiną gaminantis navikas sintetino daugiau p53 [31], bet reikšminga koreliacija su invaziniu augimu nebuvo stebėta [32]. Šie priešingi rezultatai rodo, kad p53 nėra nepriklausomas prognostinis veiksnys, padedantis nustatyti HA invazyvumą [15].

MikroRNR (miRNR) reguliuoja genų raišką potranskripciniame lygmenyje, skylant miRNR arba slopinant baltymų sintezę. MiRNR taip pat svarbūs kaip tumoro supresorių genai ar onkogenai [33]. Netipinė miRNR raiška yra siejama su hipofizės neoplazija. Stilling ir bendraautorai nustatė skirtingą miR-122 raišką kortikotropinėse adenomose, lyginant su kortikotropinėmis karcinomomis [34]. 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, bet mažesnė miR-141 raiška koreliavo su pooperacine remisija pacientams, sirgusiems kortikotropine adenoma [35].

Lentelė. Imunogenetinių veiksnių įtaka hipofizės adenomos pasireiškimui

Imunogenetiniai veiksniai	Poveikis	Patogenezinis mechanizmas	Literatūra
FGFR4/NCAM/N-kadherino/ -katenino kompleksas	Bet kurios dalies pažeida	FGFR4/NCAM/N-kadherino/ -katenino komplekso vientisumas yra reikalingas, kad būtų išlaikytas normalus neuroendokrinių ląstelių fenotipas ir jų sąveika su ekstraceliuliniu matriksu.	1
AIP genas	Mutacija	AIP yra tumoro supresorius, bet jis veikia susijungdamas su specifiniais (AIP) receptoriais hipofizėje, kur aktyvuoja hipofizės adenomos vystymosi mechanizmą. Dabar manoma, kad AIP genas užima cAMP (cikloadenozinmonofosfatazė) kelią ir, būdamas ląstelių paviršiuje, keičia integrino funkcijas.	13, 14
Tpit genas	Trūkumas	Reguliuoja POMK audinių raišką ir yra specifinis POMK gaminančių ląstelių žymuo. Tpit geno trūkumas sutrikdo POMK sintezę ir audinių raišką, todėl išsivysto nefunkcionuojanti HA.	16, 17, 20
NeuroD1	Trūkumas	NeuroD1 yra transkripcijos faktorius, kuris susijungia su POMK promotoriumi, aktyvuoja POMK transkripciją ir prisideda prie funkcinės AKTH sekretuojančių adenomų raiškos ir diferenciacijos, taip pat ir prie nefunkcionuojančių adenomų.	18, 20
SF-1	Perteklius	Žinomas kaip svarbus endokrininės sistemos vystymosi ir funkcijos reguliatorius. Randamas gonadotropinėse ląstelėse, kai sergama nefunkcionuojančia hipofizės adenoma.	19
Pit-1 genas	Inaktyvacija	Geno inaktyvacija signaliniame kelyje sukelia hormonų (augimo hormono, prolaktino) neišskyrimą.	20–22
DAX-1	Perteklius	Yra specifinis ląstelių faktorius gonadotropinių ląstelių diferenciacijai ir yra išskiriamas nefunkcionuojančių adenomų.	20
PTTG	Perteklius	PTTG trūkumas slopina ląstelių proliferaciją, taip mažindamas HA vystymąsi. Manoma, kad PTTG raiška padidina bet kurio tipo naviką, paveikdama KEAF ir FAF raišką.	24, 25
MEG3	Inaktyvacija	Jo inaktyvacija sukelia nefunkcionuojančių hipofizės adenomų išsivystymą.	27, 28
GADD45B	Trūkumas	GADD45B yra tumoro supresorius, jo trūkumas sukelia greitesnį HA augimą.	28
GADD45G	Trūkumas	GADD45G geno raiškos trūkumas atsiranda dėl promotoriaus metilinimo.	26, 26
p53	Perteklius	p53 yra tumoro supresoriaus baltymas, kurį koduoja TP53 genas. Jis yra svarbus ląstelių proliferacijai, apoptozei ir genomo stabilumui. p53 raiška yra siejama su agresyviais hipofizės navikais.	29–32
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.	33–35
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.	36, 39
MMP-9 genas	Perteklius	Uždegimo mediatoriai (MMP-9) pagreitina aplinkinių audinių ardyimą. Tai skatina naviko invaziją ir metastazavimą. Šie uždegiminiai procesai sustiprina karcinogenezę pažeistuose organuose. MMP-9 yra potencialus biologinis markeris invazinėms HA diagnozuoti.	36, 40
FGFR4-R388 (fibroblastų augimo faktoriaus receptorius 4)	Vienintelio nukleotido polimorfizmas (SNP)	Šis alelis neseniai buvo susietas su mitochondrinu STAT3 (angl. <i>Signal transducer and activator of transcription 3</i> ) geno serino fosforiliniu, kuris palengvina augimo hormono ląstelių tumorigenezę.	45
NCAM (angl. <i>neural cell adhesion molecule</i> )	Perteklius	Susijungusių su polisialo rūgštimi (inaktyvintas NCAM, kuris negali prisijungti prie gretimos membranos) neuronų adhezijos molekulių kiekis koreliuoja su HA augimu ir invazyvumu.	46
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, bet 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 kenkia glikozilimine dalyvaujančių receptorių apdorojimui ir pateikimui.	47–49

## IL-17

Nustatyta, kad uždegimas padeda naviko ląstelių invazijai. Manoma, kad uždegimo mediatoriai (IL-1, IL-6, IL-8, TNF ir MMP-9) pagreitina aplinkinių audinių ardymą, kas skatina naviko invaziją ir metastazavimą. Šie uždegiminiai procesai sustiprina karcinogenezę pažeistuose organuose [36].

Interleukinas-17 (IL-17) yra sintezuojamas T ląstelių helperių-17 (Th-17) ir yra priskiriamas citokinams, kurie dalyvauja vėlesnėse uždegimo kaskadose, padidindami chemokinių gamybą ir sutelkdami monocitus ir neutrofilus į uždegimo židinį. Nustatyta, kad, esant daugeliui lėtinių neinfekcinių susirgimų, kuriuose dalyvauja uždegiminis atsakas, nustatoma padidėjusi IL-17 koncentracija [37]. Moksliniais tyrimais nustatyta, kad tam tikromis sąlygomis interferonas gama (IFN $\gamma$ ) sustiprina Th-17 ląstelių uždegiminį atsaką [38]. Be to, Th-17 ląstelių kiekiai teigiamai koreliuoja su naviko mikrokraujagyslių tankiu [36].

IL-17 receptoriai (IL-17R) yra visuose iki šiol tirtuose audiniuose, įskaitant ir hipofizės audinį, todėl IL-17 padidėjimas lemia jo receptorių padaugėjimą [36]. Esant navikiniam susirgimui audinyje, prie šių receptorių jungiasi specifinis citokinas, dėl kurio atsiranda naujadarės mikrokraujagyslės [39]. Taip sudaromos palankios sąlygos augti navikui [36].

2011 m. Qui ir bendraautoriai nustatė, kad IL-17 kiekis kraujo serume, sergant invazine HA, buvo daug didesnis, nei sergant neinvazine HA [36].

## KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

HA pasireiškia endokrininiais sutrikimais, tai yra hormonų hipersekrecija arba trūkumu, neurologine simptomatika dėl naviko masės ir gali būti atsitiktinis radinys, kai dėl kitų indikacijų atliekant galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) randama HA [50].

Sergant HA, didžiajai daliai pacientų dėl regos nervo kryžmės kompresijos pažeistų regos nervų skaidulų sutrinka regos funkcijos (regos aštrumas, akiplotis, spalvų jausmas, kontrastinis jautrumas) ir stebimi regos nervų diskų pažeidimai, todėl oftalmologiniai tyrimo metodai yra svarbūs ankstyvoje HA diagnostikoje [51].

HA endokrininiai simptomai yra dėl hormonų pertekliaus, dažniausiai dėl hiperprolaktinemijos, akromegalijos ar Kušingo sindromo. Kita endokrininė simptomatika pasireiškia hormonų trūkumu – hipopituitarizmu, dažniausiai hipogonadizmu. Taip yra dėl to, kad netiesiogiai trukdoma išskirti normalų hormoną, dėl tiesioginio hipofizės spaudimo arba pulsacinio liuteinizuojančio hormono (LH) išskyrimo slopinimo, dėl kurio neadekvačiai stimuliuojamos gonados [52]. Klinikinė simptomatika priklauso nuo paciento lyties. Jei pacientas yra moteriškos lyties, tai klinikinei simptomatikai svarbu, kada ji susirgo HA – iki ar po menopauzės. Nuovargis ir libido sumažėjimas yra būdingi tiek vyrams, tiek moterims. Vyrai gali turėti erekci-

jos sutrikimų, o moterys prieš menopauzę – oligomenorėją ar amenorėją [53].

Dažniausi neurologiniai simptomai pacientams, sergantiems HA, yra galvos skausmai ir regėjimo sutrikimai [53]. Neurologinė simptomatika yra dažnesnė, sergant nefunkcionuojančiomis HA. Jos nesekretuoja hormonų, kurie sukeltų endokrininę simptomatiką, ir dėl pavėluoto jų diagnozavimo pacientams atsiranda padidėjusios naviko masės simptomai. Galvos skausmai, kurie atsiranda dėl spaudimo į kietąjį dangalą, yra nespecifiški ir nekoreliuoja su naviko dydžiu [54].

Padidėjęs navikas pradeda spausti regos nervų kryžmę, pirmiausia sukeldamas regėjimo lauko iškritimus, dažniausiai bitemporalinę hemianopsiją. Jei HA didėja lateraliai į akytąjį antį, ji gali pakenkti III (*n. oculomotorius*), IV (*n. trochlearis*) ir VI (*n. abducens*) galvinius nervus. Sumažėjęs regėjimo aštrumas gali atsirasti, jei navikas spaudžia regos nervą ar spaudimas į jį padidėja. Skirtingai nuo galvos skausmų, regėjimo sutrikimai koreliuoja su naviko dydžiu. Dažniausiai jie atsiranda pamažu, todėl dauguma pacientų net nepastebi pasikeitimų, kol nėra ištiriami specifiskai [55]. Kiti neurologiniai simptomai – rinoliquorėja, traukuliai ar hipofizės apopleksija, pasireiškia labai retai [50].

## GYDYMAS

HA gydymas yra kompleksinis. Pagrindiniai gydymo metodai yra chirurginis gydymas, radioterapija ir gydymas vaistais. Šiuo gydymu norima sumažinti: hormonų hipersekreciją ir sukeltus klinikinius simptomus, naviko dydį, siekiant sumažinti simptomus dėl masės efekto, ir hormonų trūkumą [50].

Didžioji dalis hipofizės mikroadenomų gydomos konservatyviai, vartojant dopamino agonistus – bromokriptiną ir kabergoliną [56]. Šie vaistai mažina hiperprolaktinemijos simptomus, naviko dydį ir atkuria reprodukcinę funkciją, taip sumažindami prolaktino išsiskyrimą iš priekinės hipofizės dalies. Atsižvelgiant į mikroadenomos rūšį, galima vartoti somatostatino analogus – oktreetidą ar lanreoridą, kurie sumažina augimo hormono išsiskyrimą ir somatotropinių ląstelių proliferaciją; somatostatino receptorių antagonistus – pegvisomantą, kuris sumažina į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 sintezę. Jei pacientai yra paliatyvūs ar neoperabilūs, skiriami gliukokortikoidai, siekiant sumažinti naviko sukeltą simptomatiką, tačiau jie neturi jokios tiesioginės įtakos gydant naviką [50].

Transfenoidalinė mikrochirurgija yra pagrindinis chirurginis gydymo metodas nefunkcionuojančioms mikroadenomoms ir funkcionuojančioms adenomoms, sukėliančioms akromegaliją ar Kušingo ligą [56]. Tyrimų duomenimis, po šių operacijų komplikacijų dažnis neviršija 4 %, o mirštamumas svyruoja tarp 0 ir 1 % [58].

Dauguma hipofizės adenomų, taikant gydymą vaistais arba transfenoidalinę mikrochirurgiją, visiškai išgydomos. Tačiau, kai nepavyksta radikaliai pašalinti naviko, po ope-

racijos gali būti taikomas adjuvantinis gydymas radioterapija ar pakartotinai operuojama. Nors radioterapija yra efektyvi, tačiau dažnai sukelia panhipopituitarizmą [59].

Kuo anksčiau diagnozuojama HA, tuo didesnė tikimybė radikaliai ją pašalinti taikant transfenoidalinę chirurgiją, todėl svarbu kuo anksčiau įtarti šią patologiją ir nuodugnai tikslingai ištirti pacientą.

## APTARIMAS

HA pasireiškimo mechanizmai iki šiol nėra pakankamai ištirti. Manoma, kad tai daugiaveiksnės etiologijos liga, kurios pasireiškimui įtaką turi tiek genetiniai veiksniai, tiek hormoninė stimuliacija, tiek augimo faktoriai [1]. Tirtiems biologiniams markeriams priklauso chromosominės alteracijos ir miRNR (*mikroRNR*), proliferacijos markeriai, onkogenai, tumoros supresorių genai, augimo faktoriai ir jų receptoriai bei faktoriai, susiję su angiogeneze ar ląstelių adhezija [15]. Manoma, kad genetiniai veiksniai turi daugiausia įtakos šiai ligai, tačiau rasti vieno biologinio markerio ar genetinių kompleksų markerių, tinkamų naudoti rutininei HA diagnostikai, iki šiol nepavyksta.

Interleukino-17 receptoriai yra ir hipofizės audinyje, todėl IL-17 padidėjimas lemia jo receptorių padaugėjimą [36]. Esant navikiniam susirgimui audinyje, prie šių receptorių jungiasi specifinis citokinas, dėl kurio atsiranda naujadarės mikrokraujagyslės [39], sudarančios palankias sąlygas augti navikui [5].

Mūsų nagrinėti faktoriai atskleidžia pagrindinių „biomarkerių“ savybes ir jų įtaką HA išsivystymui.

## Literatūra

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer* 2004; 101: 613–9.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4769–75.
3. Page RB. Sellar and parasellar tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2<sup>nd</sup> ed. McGraw-Hill, 1996; 791–804.
4. Kovacs K, et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996; 38(1): 99–106.
5. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101: 2620–7.
6. Pongcharoen S, Niomsup P, Sanguanserm Sri D, Supalap K, Butkhamchot P. The effect of interleukin-17 on the proliferation and invasion of JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 291–300.
7. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 155–74.
8. Ge D, You Z. Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med* 2008; 1: 19.
9. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ. Risk of pituitary tumors in cellular phone users: a case-control study. *Epidemiology* 2009; 20: 348–54.
10. 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.
11. 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.
12. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(5): 543–54.
13. Chahal HS, Stals K, Unterländer M, et al. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 43–50.
14. Lloyd C, Grossman A. The AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) gene and its relation to the pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine* 2014; 46(3): 387–96.
15. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 2012; 49(2): 69–78.
16. Vallette-Kasic S, Figarella-Branger D, Grino M, Pulichino AM, Dufour H, Grisoli F, Brue T. 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.
17. Lamolet B, Pulichino A-M, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, Drouin J. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell* 2001; 6: 849–59.
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.
20. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(4): 447–60.
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.
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.
23. 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.
24. 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.
25. McCabe CJ, Boelaert K, Tannahill LA, Heaney AP, Stratford AL, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), its receptor KDR and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 4238–44.

26. Tamura RE, de Vasconcellos JF, Sarkar D, Libermann TA, Fisher PB, Zerbini LF. GADD45 proteins: central players in tumorigenesis. *Current Molecular Medicine* 2012; 12(5): 634–51.
27. Cheunsuchon P, Zhou Y, Zhang X, et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *The American Journal of Pathology* 2011; 179(4): 2120–30.
28. Zhao P, Hu W, Wang H, Yu S, Li C, Bai J, Gui S, Zhang Y. Identification of differentially expressed genes in pituitary adenomas by integrating analysis of microarray data. *Int J Endocrinol* 2015; article ID 164087, 7 pages.
29. 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.
30. 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.
31. Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P, Reynaud A, Chevallier P, et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 887–900.
32. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 341–53.
33. Sivapragasam M, Rotondo F, Lloyd RV, Scheithauer BW, Cusimano M, Syro LV, Kovacs K. MicroRNAs in the human pituitary. *Endocr Pathol* 2011; 22: 134–43.
34. Stilling G, Sun Z, Zhang S, Jin L, Righi A, et al. MicroRNA expression in ACTH-producing pituitary tumors: upregulation of microRNA-122 and -493 in pituitary carcinomas. *Endocrine* 2010; 38: 67–75.
35. Amaral FC, Torres N, Saggioro F, Neder L, Machado HR, Silva WA Jr, Moreira AC, Castro M. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 320–3.
36. Qui L, He D, Fan X, Li Z, Liao C, Zhu Y, Wang H. The expression of interleukin (IL)-17 and IL-17 receptor and MMP-9 in human pituitary adenomas. *Pituitary* 2011; 14: 266–75.
37. Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 938–44.
38. Xiao M, Wang C, Zhang J, Li Z, Zhao X, Qin Z. INF promotes papilloma development by up-regulating Th-17-associated inflammation. *Cancer Res* 2009; 69(5): 2010–7.
39. Gaffen SL. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 556–67.
40. Gong J, Zhao Y, Abdel-Fattah R, Amos S, Xiao A, Lopes MBS, Hussaini IM, Laws ER. Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas. *Pituitary* 2008; 11: 37–48.
41. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, Meyers J, Gusella JF, Ozelius LJ, Brinckerhoff CE. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer* 1998; 58: 5321–5.
42. Altaş M, Bayrak OF, Ayan E, Bolukbasi F, Silav G, 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.
43. Arakaki PA, Marques MR, Santos MC. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. *J Biosci* 2009; 34: 313–20.
44. De Moerloose L, Spencer-Dene B, Revest J, Hajihosseini M, Rosewell I, Dickson C. An important role for the IIIb isoform of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in mesenchymal-epithelial signalling during mouse organogenesis. *Development* 2000; 127: 483–92.
45. 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.
46. Daniel L, Trouillas J, Renaud W, Chevallier P, Gouvement J, Rougon G, Figarella-Branger D. Polysialylated-neural cell adhesion molecule expression in rat pituitary transplantable tumors (spontaneous mammatropic transplantable tumor in Wistar-Furth rats) is related to growth rate and malignancy. *Cancer Res* 2000; 60: 80–5.
47. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6290–5.
48. Asa SL, Digiovanni R, Jiang J, Ward ML, Loesch K, et al. A growth hormone receptor mutation impairs growth hormone autofeedback signaling in pituitary tumors. *Cancer Res* 2007; 67: 7505–11.
49. Mete O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Brain Pathol* 2012; 22: 443–53.
50. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician* 2013; 88(5): 319–27.
51. Dhasmana R, Nagpal RC, Sharma R, Bansal KK, Bahadur H. Visual fields at presentation and after trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas. *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 2011; 6(3): 187–91.
52. Vance ML. Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV. *Diagnosis and management of pituitary tumors*. Totowa, N.J.: Humana Press, 2001; 165–72.
53. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 2011; 637–51.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *The Laryngoscope* 2011; 121: 1611–3.
58. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Neurosurg* 2004; 18(5): 507–12.
59. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1992–2003.

**E. Zlatkutė, R. Liutkevičienė, B. Glebauskienė,  
D. Žaliūnienė**

**ANALYSIS OF MAIN IMMUNOGENETIC FACTORS  
OF PITUITARY ADENOMA**

**Summary**

Pituitary gland is considered to be the most important endocrine gland which regulates the body's hormones. It weighs about 0.5 grams. Hypophysis is located in the sphenoid body's superior surface depression, sella turcica. This area is surrounded by very important neural, vascular, endocrinal, and osseous structures; therefore many pathological processes can arise in this zone. In sella turcica, the most common pathological process is

hypophysis adenoma which has unclear etiopathogenesis. Recently many immunogenetic factors which have influence on the formation of hypophysis adenoma have been investigated. However the accurate mechanisms are still unknown.

In this article we review pituitary adenoma etiology, clinics, diagnostics, treatment, the effect of main immunogenetic factors in pituitary adenoma formation, and comprehensive discussion about the role of interleukin-17 in the etiopathogenesis of pituitary adenoma.

**Keywords:** pituitary, etiology, symptoms, diagnostics, treatment, interleukin-17.

Gauta:  
2015 07 21

Primta spaudai:  
2015 08 06