
Matrikso metalo proteinazių (MMP-2 ir MMP-14) vaidmuo navikinio proceso pasireiškimui ir hipofizės adenomų vystymuisi: literatūros apžvalga

K. Ruškytė*
R. Liutkevičienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademija

**Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademijos
Neuromokslų instituto
oftalmologijos laboratorija,
Akių ligų klinika

Santrauka. Matrikso metalo proteinazės (MMP) buvo atrastos tyrinėjant varliagyvių metamorfozę, tačiau dabar tapo dar įdomesnės, dėl jų veikimo įvairių ligų metu. Nepaisant įvairių tyrimų *in vitro*, su ląstelių kultūromis ar gyvūnų modeliais, MMP fiziologinis vaidmuo ilgai buvo neaiškus. Atlikus naujausius tyrimus su pelėmis ir musėmis, buvo nustatyta, kad MMP veikia audiniuose kaip fizinės adaptacijos mediatoriai, reguliuojantys persitvarkymus, sukeltus aplinkos veiksnių ar susijusių su ligomis. Pastebėjus, kad MMP gamyba suaktyvėja ne tik organizmo fiziologinės raidos metu, bet ir esant įvairioms ligoms ar pasireiškiant vėžiui, padidėjo susidomėjimas MMP vaidmeniu patologiniuose procesuose. Šiame straipsnyje apžvelgiama ir nagrinėjama MMP-2 ir MMP-14 struktūros, funkcijos ir sąsajos su hipofizės adenomų navikų vystymusi.

Raktažodžiai: matrikso metalo proteinazė-2, matrikso metalo proteinazė-14, hipofizės adenoma.

Neurologijos seminarai 2015; 19(66): 259-263

ĮVADAS

Hipofizės adenoma (HA) – tai mažos vidaus sekrecijos liaukos hipofizės navikas, sudarantis apie 15 % visų galvos smegenų navikų. Hipofizės lokalizacija – turkiabaltis, o hipofizės adenoma yra viena dažniausių šios srities patologijų. Šis navikas biologiškai priskiriamas prie gerybinių, tačiau neretai sukelia įvairių komplikacijų, tokių kaip susiaurėjęs akiplotis ar sumažėjęs regos aštrumas, pasitaiko ir infiltratyvaus naviko augimo atvejų [1, 2]. Hipofizės adenomos gali būti skirstomos labai įvairiai – tiek pagal hormonų sekreciją į funkciškai aktyvias ir neaktyvias, tiek pagal jų dydį į mikro- ir makroadenomas [1].

Plačiai atliekami tyrimai, norint išsiaiškinti pagrindinius navikų biožymenis, kurie padėtų ne tik nustatyti tikslesnę naviko eigos prognozę, bet ir rasti specifiską, lengviau pritaikomą ar efektyvesnę gydymą. Šiuo metu daug dėmesio skiriama proteolitiniams fermentams, tikintis, kad jie galėtų būti vieni iš biologinių naviko diagnostinių ar diferencinių žymenų [3, 4].

Susidomėjimas matrikso metalo proteinazėmis (MMP) 1960-ųjų pabaigoje – 1970-ųjų pradžioje išaugo, pastebėjus, kad MMP gamyba suaktyvėja ne tik organizmo fiziologinės raidos metu, bet ir esant įvairioms ligoms ar pasireiškiant vėžiui [5].

Adresas:

Kornelija Ruškytė
Eivenių g. 2, Kaunas
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija
Tel. (8 631) 94 660, el. paštas korneleru@gmail.com

Taigi šiame straipsnyje apžvelgsime hipofizės adenomos pasireiškimui svarbius etiologinius veiksnius, patogenezinius mechanizmus, dalyvaujančius hipofizės adenomos pasireiškime, išsamiai aptarsime MMP-2 ir MMP-14 vaidmenį HA naviko pasireiškimui, kliniką, diagnostiką ir gydymo galimybes.

HIPOFIZĖS ADENOMOS IR JŲ SKIRSTYMAS

Hipofizės adenomos – dažniausi šios lokalizacijos navikai. Nors jie dažniausiai priskiriami gerybiniams navikams, hipofizės adenomoms būdinga ir kitokia klasifikacija, įtraukianti ne tik biologinį naviko tipą, bet ir jo dydį, invaziškumą į gretimas struktūras, biocheminį aktyvumą, klinikinius požymius, atsaką į gydymą ir pasikartojamumą [6].

Bene dažniausiai HA klasifikuojamos pagal dydį: navikai, kurių skersmuo yra iki 10 mm, vadinami mikroadenomomis, o makroadenomoms priskiriami navikai, kurių skersmuo didesnis nei 10 mm [1]. Makroadenomos sukelia daugiausia komplikacijų – jos ne tik užspaudžia greta esančias struktūras, bet dažnai pasižymi ir infiltratyviu augimu. Taigi, HA pagal augimo pobūdį dar gali būti skirstomos į neinvazyvias ir invazyvias HA [2].

Kitas dažnai naudojamas klasifikacijos principas yra pagrįstas navikinio audinio biologiniu aktyvumu. Pastebėta, kad navikinio audinio dydis, formuojamos struktūros, klinikiniai požymiai ir pasikartojamumas yra glaudžiai susiję su naviko sekretuojamais hormonais [6]. Nuo sekretuojamo hormono priklauso ne tik naviko eiga, bet ir gydymo parinkimas.

Lentelė. Hipofizės adenomų klasifikacija pagal humoralinį aktyvumą [6]

Navikas	Hormonai	Transkripcijos faktorius
1. Adenomos, produkuojančios AG:		
1.1. Somatotropinės adenomos:		
a) tankiai granuliuotos	GH, -subvienetas	Pit-1
b) mažai granuliuotos	Silpnas GH	
1.2. Mamosomatotropinės adenomos	GH, PRL, -subvienetas	
1.3. Maišytos GH-PRL adenomos	GH, PRL, -subvienetas	
1.4. Daugiahormonės GH produkuojančios adenomos	GH, PRL, -subvienetas, -TSH	
2. Adenomos, produkuojančios PRL:		
2.1. Laktotropinės adenomos:		
a) tankiai granuliuotos	PRL, -subvienetas	Pit-1
b) mažai granuliuotos	PRL	
2.2. Acidofilinės kamieninių ląstelių adenomos	PRL, GH	
3. Adenomos, produkuojančios TSH:		
3.1. Tirotropinės adenomos	-TSH, -subvienetas	Pit-1, GATA-2
4. Adenomos, produkuojančios ACTH:		
a) tankiai granuliuotos	ATCH	Tpit
b) mažai granuliuotos	ATCH	
c) Crooke's ląstelių adenoma	ATCH	
5. Adenomos, produkuojančios FSH, LH:		
a) gonadotropinės adenomos	-TSH, -LH, -subvienetas	PF-1, ER- , GATA-2
6. Daugiahormonės adenomos	Įvairūs	Įvairūs
7. Nulinių ląstelių adenomos	-	-

GH – augimo hormonas; ACTH – adenokortikotropinis hormonas; PRL – prolaktinas; FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas; LH – liuteinizuojantis hormonas; TSH – skydliaukę stimuliuojantis hormonas; Pit-1 – hipofizės specifinis transkripcijos faktorius 1; Tpit – T srities transkripcijos faktorius TBX19; GATA-2 – GATA surišantis baltymas 2; ER- – estrogeno receptorius alfa; SF-1 – steroidogeninis faktorius 1.

Dažniausiai pasitaikančios adenomos: sekretuojančios prolaktiną (30 %), augimo hormoną (15 %), adenokortikotropiną (10 %) ir kliniškai nefunkcionuojančios HA. Skydliaukę stimuliuojantį hormoną sekretuojančios hipofizės adenomos yra daug retesnės [8].

ETIOLOGINIAI VEIKSNIAI

HA etiologija iki šiol nėra visiškai aiški. Buvo iškelta hipotezė, kad tam tikri aplinkos veiksniai galėtų turėti įtakos jų atsiradimui, bet mokslškai to pagrįsti nepavyko [1]. Atliekant įvairius molekulinis genetinius tyrimus, buvo nustatyta, kad HA atsiradimą gali lemti paveldimumas, somatinės mutacijos, tačiau sporadinių atvejų patofiziologiniai mechanizmai, pasireiškiantys tumorogenezės ir invazijos metu, nėra aiškūs [7].

HA, susijusios su paveldimomis, šeiminėmis patologijomis, sudaro tik apie 5 % visų pasireiškiančių HA. Jų genetiniai tyrimai parodė sąsajas su MEN-1 sindromu, Corney sindromu, izoliuota šeimine akromegalija ir su sukcinato dehidrogenaze susijusiu paragangliomos sindromu (angl. *succinate dehydrogenases (SDHs)-related paraganglioma syndrome*). Taip pat buvo nustatyti genai su atsakingomis mutacijomis: MEN1, PRKAR1A, CDKN1B ir

SDH; ir pasireiškusiose HA pastebėtas šių genų alelių heterozigotiškumo praradimas [1, 8].

Buvo nustatyta, kad mutacija GNAS gene sukelia augimo hormoną sekretuojančių HA atsiradimą. 30–40 % iš visų augimo hormoną sekretuojančių hipofizės adenomos atvejų lemia ši GNAS-1 mutacija.

Pastaruoju metu kaip vienas iš etiologijos veiksnių HA atsiradime yra įvardijama epigenetinė dereguliacija. Ji apima DNR metilinimą, histonų modifikacijas, nukleosomų persitvarkymus ir mikroRNR bei ilgų nekoduojančių RNR sekų pokyčius. Bene dažniausiai tiriamas ir vienas iš reikšmingiausių procesų epigenetinėje dereguliacijoje yra DNR metilinimas – stabili CpG salų, esančių geno promotorinėje dalyje, modifikacija, kuri sukelia histonų persitvarkymus, taip nutildant ar indukuojant net ir neturinio mutacijos geno transkripciją [7–9].

MMP VAIDMUO NAVIKO VYSTYMESI

Ieškant naujų gydymo metodų, atsižvelgiama į kai kuriuos biologinius žymenis, kuriuos sudaro mikroRNR, proliferaciniai markeriai, onkogenai, naviką supresuojantys genai, augimo faktoriai ir jų receptoriai bei faktoriai, susiję su angiogeneze ir ląstelių adhezija. Vienas tokių veiksnių yra

matrikso metalo proteinazės (MMP), kurios sudaro proteolitinių fermentų šeimą. Žinomi 8 skirtingi pošeimiai, kuriuos apima mažiausiai 24 funkciniai MMP tipai [3]. MMP pošeimiai išskiriami, atsižvelgiant į jų struktūrą, funkciją ir lokalizaciją: 1) kolagenazės; 2) stromelizinai; 3) želatinazės; 4) membraninio tipo MMP; kitos MMP [4].

MMP FUNKCIJOS IR STRUKTŪRA

Kalbant bendrai apie visus MMP pošeimius, galima sakyti, kad jų veikimo mechanizmai ir poveikis yra labai įvairūs: jos dalyvauja tarpląstelinio jungiamojo audinio (TJA) ir bazinės membranos (BM) ardyme, naviko angiogenezės formavimesi, difuziniame augime ir metastazuojant į kitus audinius [4].

Manoma, kad MMP struktūros ypatumai turi glaudų ryšį su jų atliekama funkcija, todėl pastaruoju metu yra atliekami įvairūs tyrimai, norint nustatyti visą ar bent dalinę MMP sandarą. Iki šiol yra ištirta ir visiškai nustatyta tik kai kurių žmogaus MMP atskirų domenų tridimensinė struktūra ir visa MMP-2 sandara.

Visų žinomų MMP molekulių struktūra yra panaši, ją sudaro 5 pagrindiniai komponentai: 1) signalinis peptidas, reikalingas MMP išsiskirti iš ląstelės, 2) propeptidas, dėl kurio molekulė tampa neaktyvi, 3) katalizinis domenas, turintis Zn^{2+} joną, būtina kataliziniui aktyvumui, 4) ašinis peptidas, sujungiantis domenus, ir 5) hemopeksino domenas, lemiantis molekulės gebėjimą skaidyti atitinkamą substratą [10].

Matrikso metalo proteinazė-2 (MMP-2) dar žinoma kaip IV tipo kolagenazė arba želatinazė A. MMP-2, kaip ir MMP-9, yra priskiriama MMP želatinazių pošeimio fermentams, kurių pagrindinis domenas turi tris II tipo fibronektino fragmentus. Ši struktūra ypatinga tuo, kad sustiprina MMP sąveiką su kolageno molekulėmis. Būtent dėl to MMP-2 ir MMP-9 pasižymi savybe ardyti fibrilinį, IV ir V tipų kolageną, esantį TJA. Todėl šioms želatinazėms yra skiriama daugiausia dėmesio [4]. MMP-2 ir MMP-9 raiška yra pastebėta skirtingų tipų navikuose, tokiuose kaip storosios žarnos, krūties, odos ir plaučių. Visuose šiuose navikuose želatinazių ekspresija buvo susijusi su naviko vietine invazija, limfmazgių metastazėmis ir išgyvenamumu [12]. Todėl manoma, kad jos dalyvauja angiogenezės ir metastazių procesuose dėl tuo metu esamos didelės jų raiškos. Nustatyta, kad šių MMP raiška tiesiogiai priklauso nuo angiogenezės intensyvumo ir kad MMP želatinazių pošeimis svarbus naviko agresyvumui [4].

Kitas labai svarbus MMP pošeimis yra membraninės MMP (MT-MMP), kurių pagrindinė funkcija yra ardyti želatinazes, proteoglikanus ir glikoproteinus. Yra išskiriamos šešios membraninės MMP: MT1-MMP (MMP-14), MT2-MMP (MMP-15), MT3-MMP (MMP-16) ir MT5-MMP (MMP-24) turi specialius fragmentus, kurie yra šių proteinazių molekulių pirminės struktūros C-gale ir padeda joms įsitvirtinti ląstelių membranoje per ten esančias transmembranines struktūras; MT4-MMP (MMP-17)

ir MT6-MMP (MMP-25) prie ekstraceliulinės membranos jungiasi per glikozilfosfatidilinozitolio inkarą [5]. Visos membraninio tipo MMP, išskyrus MMP-17, indukuoja neaktyvų MMP-2 pirmtaką (pro-MMP-2), MMP-14 pasižymi gebėjimu indukuoti ir MMP-13 molekulę ląstelės paviršiuje. Ši matrikso metalo proteinazė ne tik aktyvina kitas MMP, bet ir gali sukelti I, II ir III tipo kolageno degradaciją [13]. Ji taip pat yra atsakinga už epitelinio tipo ląstelių migraciją ir paplitimą po kolageno degradacijos ir sumažėjusią šių ląstelių adheziją [11]. *In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad MMP-14 gebėjimas aktyvuoti pro-MMP-2 parodo svarbų ryšį tarp šių molekulių. Todėl jų raiška siejama su naviko augimu, invazija ir progresavimu [14].

Atlikus tyrimus, pastebėta, kad augliai su MMP-14 trūkumu augo greičiau, tačiau sumažėjo jų gebėjimas metastazuoti [13]. Naujausi tyrimai su invazyviomis HA parodė, kad MMP-14 iRNR ekspresija glaudžiai susijusi su navikų invaziškumu [15]. Taip pat nustatyta, kad ypač padidėjusi MMP raiška dažnai yra susijusi su bloga sergančiųjų prognoze. Įvairūs tyrimai parodė, kad sąsajos tarp MMP ir ligų yra labai sudėtingos, nes padidėjęs MMP aktyvumas gali tiek skatinti, tiek slopinti auglio progresavimą [5].

Atsižvelgiant į galimą HA etiologiją, vykdomi įvairūs tyrimai ir nagrinėjamos MMP koduojančios DNR sekos. Yra atliekamos ir specifinės metilnimui polimerazės grandininės reakcijos (PGR), siekiant nustatyti, ar genai yra hipometilinti, ar hipermetilinti. Šiuose tyrimuose dažnai naudojamas MMP-2 žymuo, kartais ir MMP-14. Nustatyta, kad pakitęs metilinimas taip pat gali lemti naviko vystymąsi [16, 17].

Lokalus invazyvus augimas yra pagrindinis pirminis piktybėjančio naviko bruožas. Tam, kad navikas sėkmingai skverbtųsi į aplinkinius audinius, naviko ląstelės turi ardyti normalaus jų supančio audinio ir ekstraląstelinio matrikso elementus, tokius kaip fibronektinas, laminas ir IV tipo kolagenas. Yra žinoma, kad MMP yra svarbūs BM ir ekstraląstelinio matrikso skaidyme, taip sudaromos palankios sąlygos navikinėms ląstelėms metastazuoti [12].

HIPOFIZĖS ADENOMŲ KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Turkiabalnio sritis yra apsupta kraujagyslių, endokrininių, kaulinių ir labai svarbių nervinių struktūrų, todėl iš šios zonos gali kilti daugybė patologinių procesų [1]. Todėl HA klinikai būdingi tiek neurologiniai, tiek endokrininiai pokitimai [7].

Makroadenomos sukelia daugiausia komplikacijų, susijusių su rega, nes augdamas navikas užspaudžia greta esančias regos nervą maitinančias kraujagysles. Šiems sutrikimams gydyti dažniausiai pasitelkiamas chirurginis gydymo metodas [2].

Kalbant apie nefunkcionuojančias HA, net apie 60 % visų atvejų pasižymi komplikacijomis, susijusiomis su rega, kartais net aklumu. Taip pat gali sutrikti spalvų jauslė ir

kontrastinis jautrumas, pasireikšti regos nervų diskų pažeidimai [18]. Todėl ankstyvoje HA diagnostikoje didelės svarbos turi oftalmologiniai tyrimo metodai ir jų taikymas.

Galvos skausmai ir regėjimo sutrikimai yra vieni dažniausių neurologinių simptomų, pastebimų pacientams, sergantiems HA. Navikui didėjant, jis pradeda spausti aplink esančias struktūras, taip pat ir regos nervų kryžmę. Todėl regėjimo sutrikimai, skirtingai nei galvos skausmai, koreliuoja su naviko dydžiu. Navikui augant, šie sutrikimai pasireiškia palaipsniui ir dažnai yra net nepastebimi [19, 20]. Yra ir kitų neurologinių simptomų, kurie pasireiškia daug rečiau – tai rinolikvorėja, traukuliai ar hipofizės apopleksija [21].

Be neurologinių simptomų ir regos sutrikimo, pasireiškia ir endokrininė simptomatika dėl hormonų hipo- arba hipersekrecijos. Hormonų trūkumo simptomatika būdinga esant akromegalijai, Kušingo sindromui ar hiperprolaktinemijai, o hormonų pertekliaus – esant hipogonadizmui ar hipopituitarizmui [22]. Paciento lytis taip pat lemia pasireiškusių simptomatiką: moterims prieš menopauzę gali pasireikšti oligomenorėja ar amenorėja, vyrams – erekcijos sutrikimai, o libido sumažėjimas ir nuovargis būdingi abiem lytims [20].

HA diagnostika dažniausiai atliekama atsižvelgiant į esamą simptomatiką – endokrininius ar neurologinius sutrikimus, taip pat taikant oftalmologinius tyrimo metodus ar dėl kitų esamų indikacijų atliekant galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) [21].

GYDYMAS

Nors HA laikomos gerybiniais navikais, jas gydyti yra sunku dėl jų polinkio atsikartoti, nepaisant standartizuoto gydymo. Funkciniai navikai taip pat sukelia įvairių sunkumų siekiant normalizuoti biocheminį hipofizės aktyvumą [6].

Chirurginė intervencija yra vienas iš pirmiausiai taikomų gydymo metodų, tačiau, esant prolaktiną sekretuojančioms adenomoms, ji netaikoma [8]. Šiuo atveju atliekama transfenoidinė chirurgija, nors dažnai pasireiškia intraoperacinė komplikacija – smegenų skysčio tekėjimas [23, 24].

Atlikus įvairius mokslinius tyrimus, susijusius su hipofizės hormonų sinteze, sekrecija ir periferiniu veikimu, buvo daug sužinota apie šių procesų fiziologinę reguliaciją ir molekulinis mechanizmus. Todėl buvo labiau išplėtotas vaistų, tokių kaip dopamino agonistai, somatostatino analogai, augimo hormono receptorių antagonistai, steroidogeniniai inhibitoriai ir gliukokortikoidų receptorių antagonistai, taikymas [8]. Dauguma vaistinių preparatų yra skiriama priešoperacinio gydymo laikotarpiu [23].

Dar vienas, tačiau retai naudojamas, gydymo metodas yra spindulinė terapija. Ji dažniausiai taikoma, kai chirurginis gydymas nėra galimas arba pooperaciniu laikotarpiu [23]. Atsinaujinus navikui ar norint pašalinti jo dalį, dažnai yra atliekamos pakartotinės operacijos, skiriamas medikamentinis gydymas arba taikoma radiacija [8].

APIBENDRINIMAS

Nors HA dažnai priskiriamos gerybinio tipo navikams, tačiau vien jų lokalizacija yra susijusi su pasireiškiančiomis komplikacijomis. Todėl šie navikai, net ir nepasižymėdami invaziškumu, gali būti pavojingi. Jų etiologija nėra visiškai aiški, tačiau yra žinomos tam tikros genetinės būklės, koreliuojančios su HA pasireiškimu. HA klasifikacija – labai įvairi, remiantis skirtingais naviko parametrais: dydžiu, augimo pobūdžiu, biocheminiu aktyvumu, pasikartojamumu ir t. t. Daug dėmesio skiriama HA, sekretuojančioms hormonams, nuo kurių priklauso ne tik HA pasireiškimas, bet ir gydymo parinkimas. HA pasižymi labai įvairiu funkcionavimu, todėl nustatyti prognozę yra gana sudėtinga.

Todėl, ieškant naujų gydymo metodų ar diagnostinių žymenų, atsižvelgiama ir į kai kuriuos biologinius veiksnius. Vienas tokių veiksnių yra proteolitinių fermentų šeima – matriksinio metalo proteinazės, kurios aktyviai dalyvauja naviko progresavime ir augimo, vietinės invazijos, metastazės bei angiogenezės procesuose. Nors MMP-2 ir MMP-14 fermentai priklauso skirtingiems MMP pošeimiams, tačiau tarpusavyje yra glaudžiai susiję, nes MMP-14 molekulė indukuoja neaktyvų MMP-2 pirmtaką. Yra nustatyta, kad šių molekulių raiška koreliuoja su naviko piktybiškumu. Atliekant įvairius tyrimus su šiomis MMP, yra stengiamasi sužinoti kuo daugiau apie jų veikimo mechanizmus ir veiklą vėžio procesuose, kad šie molekuliniai žymenys galėtų būti pritaikomi diagnostikoje.

Nauji ankstyvosios diagnostikos metodai padėtų efektyviau klasifikuoti ir nustatyti pacientų pogrupius, turinčius panašių savybių, taip atsirastų daugiau perspektyvų ir būtų galima parinkti efektyvesnį gydymo metodą.

Literatūra

1. Slatkevičienė G, Kasputytė R, Liutkevičienė R, Bernotas G, Tamašauskas A. Hipofizės adenoma. Literatūros apžvalga. Neurologijos seminarai 2012; 16(53): 205–9.
2. Jakubauskaitė R, Lukauskienė R, Tamašauskas A, Šinkūnas K. Hipofizės makroadenomos įtaka akipročiui ir regėjimo aštrumui. Regėjimo pokyčiai po hipofizės makroadenomos pašalinimo operacijos. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2008; 12(9): 564–8.
3. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. Journal of Molecular Endocrinology 2012; 49: R69–78.
4. Švagždys S, Lesauskaitė V. Matriksinio metalo proteinazės: piktybinių navikų augimo ir plitimo mechanizmai. Medicinos teorija ir praktika 2007; 13(2): 132–8.
5. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8(3): 221–33.
6. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. Frontiers in Endocrinology 2015; 6: 97.
7. Ling C, Pease M, Shi L, Punj V, Shiroishi MS, Commins D, Weisenberger DJ, Wang K, Zada G. A pilot genome-scale profiling of DNA methylation in sporadic pituitary macro-

- adenomas: association with tumor invasion and histopathological subtype. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e96178.
8. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurologia medico-chirurgica* 2014; 54(12): 943–57.
 9. Dudley KJ, Revill K, Clayton RN, Farrell WE. Pituitary tumours all silent on the epigenetics front. *J Mol Endocrinol* 2009; 42(6): 461–8.
 10. Liutkevičienė R. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos ir išeminės širdies ligos sąsajos su matrikso metaloproteinazių genų polimorfizmu. Daktaro disertacija. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva 2011.
 11. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research* 2006; 69(3): 562–73.
 12. Malik TM, Kakar SS. Regulation of angiogenesis and invasion by human Pituitary tumor transforming gene (PTTG) through increased expression and secretion of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). *Molecular Cancer* 2006; 5: 61.
 13. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008; 29(5): 290–308.
 14. Borriurkwanit K, Pavasant P, Blick T, Lafleur MA, Thompson EW. High threshold of $\alpha 1$ integrin inhibition required to block collagen I-induced membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) activation of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2). *Cancer Cell International* 2014; 14: 99.
 15. Hui P, Xu X, Xu L, Hui G, Wu S, Lan Q. Expression of MMP14 in invasive pituitary adenomas: relationship to invasion and angiogenesis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2015; 8(4): 3556–67.
 16. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G. The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature. Zhu W-G, ed. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e82619.
 17. Sato-Kusubata K, Jiang Y, Ueno Y, Chun T-H. Adipogenic histone mark regulation by matrix metalloproteinase 14 in collagen-rich microenvironments. *Mol Endocrinol* 2011; 25(5): 745–53.
 18. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76(3): 210–9.
 19. 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.
 20. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2011; 637–51.
 21. 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.
 22. Gomez-Hernandez K, Ezzat S, Asa SL, Mete Ö. Clinical implications of accurate subtyping of pituitary adenomas perspectives from the treating physician. *Turkish Journal of Pathology* 2015; 31: 4–17.
 23. Šinkūnas K. Hipofizės adenomų chirurginio gydymo rezultatus įtakojantys veiksniai. Daktaro disertacija. Kauno medicinos universitetas, 2008.
 24. Šinkūnas K, Rastenytė D, Deltuva VP, Knispelis R, Tamašauskas A. Prolaktiną sekretuojančių hipofizės adenomų transfenoidinė chirurgija. *Medicina* 2007; 43(9): 691–7.

K. Ruškytė, R. Liutkevičienė

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES (MMP-2 AND MMP-14) IN TUMOUROGENESIS AND IN PITUITARY ADENOMA DEVELOPMENT: LITERATURE REVIEW

Summary

Matrix metalloproteinases were discovered in the studies of amphibian metamorphosis, but now they have become even more exciting for their performance during various diseases. Despite various studies in vitro with cell cultures and animal models, MMPs physiological role has long been uncertain. Recent studies in mice and flies revealed the main roles of MMPs: it was found that MMPs work in tissues as a physical adaptation mediators that regulate the shifting caused by environmental factors or related diseases. Further, it was found that MMPs production increases not only in organism physiological development, but also in various diseases or cancer process. That increased interest in the role of MMPs in pathological processes. This article will review and examine MMP-2 and MMP-14 structure, functions, and correlation with development of pituitary adenomas.

Keywords: matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-14, pituitary adenoma.

Gauta:
2015 08 13

Priimta spaudai:
2015 09 09