

---

# Transformuojantis augimo faktorius beta 1 (*TGF-β1*): jo veikimas ir sąsajos su hipofizės adenomos vystymusi. Literatūros apžvalga

---

**K. Ruškytė\***

**R. Liutkevičienė\*\***

*\*Lietuvos sveikatos mokslų  
universitetas, Medicinos akademija*

*\*\*Akių ligų klinika,  
Neuromokslų instituto  
oftalmologijos laboratorija,  
Lietuvos sveikatos mokslų  
universitetas, Medicinos akademija*

**Santrauka.** *TGF-β1* yra vienas iš trijų žmogaus organizme aptinkamų transformuojančių augimo faktorių beta (*TGF-β*) šeimai priklausančių citokinių, kurie veikia įvairių persitvarkymo procesų metu. Tačiau *TGF-β1* veikimas vis dažniau siejamas su patologiniais procesais, o hipofizės adenoma (HA) yra vienas jų. Yra atliekami įvairūs tyrimai norint pritaikyti tiek *TGF-β1* citokiną, tiek jį koduojantį geną HA diagnostikoje. Taigi, šiame straipsnyje apžvelgiama ir nagrinėjama HA ir jų etiologija, *TGF-β1* citokino funkcijos ir sąsajos su HA navikų vystymusi.

**Raktažodžiai:** TGF- šeima, TGF- 1 citokinas, TGFB-1 genas, hipofizės adenoma. Neurologijos seminarai 2016; 20(68): 70–72

---

## ĮVADAS

Hipofizė – tai maža vidaus sekrecijos liauka, esanti turkiabalnio srityje. Ji sudaryta iš priekinės (adenohipofizės) ir užpakalinės (neurohipofizės) skilčių [1]. Ši liauka sekretuoja devynių rūšių hormonus ir dalyvauja gyvybiškai svarbių organizmo funkcijų valdyme. Dažniausiai pasitaikanti hipofizės patologija yra hipofizės adenoma (HA). HA yra priskiriamos gerybiniais navikams ir dažnai vadinamos hipofizės liaukos hiperplazijomis. Jos sudaro apie 10–25 % visų intrakranijinių navikų [1, 2].

Nors HA ir priskiriama gerybiniais navikams, tačiau jos invazyvumas ir auglio sukelti metaboliniai sutrikimai gali sąlygoti ir letalias išėitis. Todėl pastaruoju metu HA patogenezėje didelis dėmesys skiriamas naujų epigenetinių ir genetinių veiksnių paieškai [3, 4].

## HIPOFIZĖS ADENOMOS

HA priskiriamos gerybiniais navikams, tačiau tai nėra visiškai tikslu, nes lieka neatsižvelgta į predisponuojančius veiksnius, tokius kaip navikinio audinio dydis, invazija į gretimas struktūras, paveldimų ar sporadinių atvejų pasireiškimas, biocheminė veikla, morfologinės savybės, klininiai požymiai, atsakas į gydymą ir recidyvavimas [5]. Todėl HA dažnai lemia didelį spektrą apimančių oftalmologinių, neurologinių ir endokrininių komplikacijų [6].

---

### Adresas:

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

Hormonus sekretuojančios HA sukelia daug sunkumų siekiant normalizuoti biocheminį hipofizės aktyvumą. Dėl HA polinkio atsikartoti, nepaisant standartizuoto gydymo, gydytojai taip pat susiduria su sunkumais parinkdami gydymą [5]. Nors chirurginė intervencija yra vienas pirminių gydymo metodų, vis dėlto dažniau taikoma transfenoidinė chirurgija [7, 8].

## HIPOFIZĖS ADENOMŲ ETIOLOGIJA

HA etiologija vis dar nėra visiškai aiški, todėl atliekama daug įvairių tyrimų, nagrinėjančių galimai susijusius tiek aplinkos, tiek fiziologinius, tiek genetinius veiksnius. Manoma, kad HA – daugiaveiksnės etiologijos liga, kurios pasireiškimui įtaką daro genetiniai veiksniai, hormoninė stimuliacija, augimo faktoriai ir kt. [9]. Jau yra nustatyta, kad HA atsiradimą gali lemti paveldėjimas ir somatinės mutacijos, tačiau net 90 % visų šio naviko atvejų sudaro sporadiniai HA atvejai [2, 8].

Vis dažniau, kaip vienas iš etiologijos veiksnių, HA atsiradime yra įvardijama pakitusi epigenetinė reguliacija, apimanti DNR metilinimą, histonų modifikacijas, nukleosomų persitvarkymus ir mikroRNR bei ilgų nekoduojančių RNR sekų pokyčius [9, 10].

## TRANSFORMUOJANČIŲ AUGIMO FAKTORIŲ BETA (*TGF-B*) ŠEIMOS CITOKINAI

*TGF-β* šeimai priklauso trys žmogaus organizme randami citokinai – *TGF-β1*, *TGF-β2*, *TGF-β3*. Pastebėta, kad jie aktyviai dalyvauja ląstelių ciklo reguliavimo, vystymosi,

persitvarkymo, apoptozės ir imuninės sistemos, įvairių ligų pasireiškimo ir vėžiniuose procesuose. Taip pat nustatyta, kad šie citokinai susiję su kai kurių smegenų navikų invazyvumu ir angiogeneziniais mechanizmais [11, 12].

## TRANSFORMUOJANTIS AUGIMO FAKTORIUS BETA 1 (*TGF-β1*) IR JO FUNKCIJOS

*TGF-β1* citokiną koduoja *TGFB-1* genas, esantis 19 žmogaus chromosomoje. Šio geno koduojamas *TGF-β1* baltymas yra neaktyvus: iš pradžių subrendęs *TGF-β1* su kitais baltymais sudaro mažąjį latentinį, vėliau ir didįjį latentinį kompleksus. *TGF-β1* tampa aktyvus tik suardžius kompleksus, pavyzdžiui, nutraukus jungtis tarp baltymų arba pakitus baltymų struktūrai ar jiems degradavus dėl proteinazių veikimo [13, 14].

Tirdami HA, mokslininkai įsitikino, kad *TGF-β1* yra daugiavertis citokinas, kuris veikia ne tik ląstelių diferenciacijoje ir proliferacijoje, bet ir angienezės bei tarp-ląstelinio jungiamojo audinio persitvarkymo procesuose. Šis citokinas taip pat glaudžiai susijęs su dopaminu, kuris skatina *TGF-β1* sintezę [15].

*TGF-β1* gali veikti tiek stimuliuodamas, tiek slopindamas angienezės procesą – viskas priklauso nuo endotelio ląstelių paviršiuje esančių receptorių [16–18]. Taip pat pastebėtas ir kitas *TGF-β1* veikimas prolaktiną sekretuojančiose adenomose – inhibuojama sekretorinė funkcija [19].

## *TGF-β1* IR HIPOFIZĖS ADENOMOS

HA tyrimuose, tiriant peles, buvo nustatytas didesnis aktyvaus *TGF-β1* citokino kiekis vyriškos lyties individams [19]. Taigi, šio geno raiška galėtų būti susijusi su vyriška lytimi, tačiau reikia daugiau tyrimų, kurie tai patvirtintų.

Jokiose HA studijose nebuvo tirtos šių genų metilini- mo sąsajos su sekretine HA funkcija. Tačiau *TGF-β1* veikimas buvo pastebėtas hormoniškai aktyviose HA [19, 20]. Kituose tyrimuose, lyginant su sveiku hipofizės audiniu, mažesnė *TGFB-1* geno raiška buvo nustatyta tiek neinvazyviose, tiek invazyviose hormoniškai neaktyviose HA [21]. Tai įrodo, kad *TGFB-1* geno transkripcija vyksta priklausomai nuo vėžio tipo ir vėžinio proceso stadijos, todėl reikia daugiau tyrimų norint išsiaiškinti, kaip šis genas yra paveikiamas, reguliuojant jo raišką ląstelėje.

Kitų studijų metu pastebėta, kad *TGF-β1* galėtų būti kraujo serumo žymuo prolaktinomų invazivumui tirti [22].

## *TGF-β1* IR KITI PATOLOGINIAI PROCESAI

*TGF-β1* veikimas pastebėtas ne tik HA, bet ir kitų patologinių procesų metu. Yra atliekama daug įvairių tyrimų, ieškant sąsajų su tų procesų pasireiškimu ir vystymusi.

*TGFB-1* genas plačiai tyrinėjamas kituose navikuose. Chen C. ir kiti mokslininkai tyrė šio geno raišką, sergant krūties vėžiu, ir nustatė sąsajas su blogesne pacientų klinika [23]. Tyrimuose su plaučių navikinių ląstelių linijomis pastebėta, kad šis genas veikia ląstelių proliferaciją [24]. Tiriamas jo veikimas ir kitose vėžinių ląstelių linijose *in vitro* tyrimuose [25].

Mokslininkas Xiao Y. su bendraautoriais nagrinėjo rizikos veiksnius radiacijos sukeltos pneumonijos pasireiškimui pacientams, turintiems krūtinės ląstos navikų. *TGFB-1* geno vieno nukleotido polimorfizmas buvo tirtas kaip vienas iš galimų rizikos veiksnių [26]. Taip pat *TGF-β1* veikimas pastebėtas esant smegenų ir nervų pažeidimams [27].

## APIBENDRINIMAS

HA yra priskiriama gerybiniam navikams, tačiau jos etiologija iki šiol nėra aiški. Pastaruoju metu yra tyrinėjami įvairūs biologiniai žymenys, tokie kaip mikroRNR, proliferaciniai markeriai, onkogenai, naviką supresuojantys genai, augimo faktoriai ir jų receptoriai bei faktoriai, susiję su angiogeneze ir ląstelių adhezija. Norima išsiaiškinti jų veikimą navikiniuose procesuose, nuspėti galimą naviko eigą ir rasti specifiską, lengviau pritaikomą ar efektyvesnę gydymą [1, 2, 4].

*TGF-β1* citokinas priklauso *TGF-β* šeimos citokinams, randamiems žmogaus organizme. Pastebėta, kad šis citokinas ir jį koduojančio geno raiška turi sąsajų su HA invazyvumu, funkcinio tipo ir pasireiškimu [20–22]. *TGFB-1* genas tiriamas ne tik HA atveju, bet ir įvairių kitų patologinių procesų metu, dėl *TGF-β1* atliekamų funkcijų [23–27]. Taigi, šis genas yra atsakingas už daugiau nei vieną molekulinį mechanizmą, svarbų įvairių patologinių procesų etiologijoje ir HA vystymesi.

## Literatūra

1. Page RB. Sellar and parasellar tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery. 2<sup>nd</sup> ed. McGraw-Hill, 1996; 791–804.
2. Kalra RR, Taussky P, Niazi T, Couldwell W. Pituitary tumors: genetics and heritable predisposition. In: Hayat MA, ed. Tumors of the central nervous system. Volume 10. Springer Netherlands, 2013; 71–83.
3. Slatkevičienė G, Kasputytė R, Liutkevičienė R, Bernotas G, Tamašauskas A. Hipofizės adenoma. Literatūros apžvalga. Neurologijos seminarai 2012; 16(53): 205–9.
4. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. Journal of Molecular Endocrinology 2012; 49: R69–78.
5. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. Frontiers in Endocrinology 2015; 6: 97.
6. Landeiro JA, Fonseca EO, Monnerat ALC, Taboada GF, Cabral GAPS, Antunes F. Nonfunctioning giant pituitary adenomas: invasiveness and recurrence. Surgical Neurology International 2015; 6: 179.

7. Šinkūnas K, Rastenytė D, Deltuva VP, Knispelis R, Tamašauskas A. Prolaktiną sekretuojančių hipofizės adenomų transfenoidinė chirurgija. *Medicina* 2007; 43(9): 691–7.
8. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurologia Medico-chirurgica* 2014; 54(12): 943–57.
9. 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 macroadenomas: association with tumor invasion and histopathological subtype. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e96178.
10. Dudley KJ, Revill K, Clayton RN, Farrell WE. Pituitary tumours: all silent on the epigenetics front. *J Mol Endocrinol* 2009; 42(6): 461–8.
11. Roth P, Silginer M, Goodman SL, Hasenbach K, Thies S, Maurer G, Schraml P, Tabatabai G, Moch H, Tritschler I, Weller M. Integrin control of the transforming growth factor- $\beta$  pathway in glioblastoma. *Brain* 2013; 136: 564–76.
12. Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF $\beta$  signalling and its role in tumour pathogenesis. *Acta Biochimica Polonica* 2005; 52(2): 329–37.
13. TGF $\beta$ -1 genes. URL: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TGF \$\beta\$ 1#proteins](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TGF<math>\beta</math>1#proteins) (žiūrėta 2015-12-10).
14. TGF $\beta$ -1 baltymas. URL: [atlasgeneticsoncology.org/Genes/TGF \$\beta\$ 1ID42534ch19q13.html](http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/TGF<math>\beta</math>1ID42534ch19q13.html) (žiūrėta 2015-12-10).
15. Recouvreux MV, Guida MC, Rifkin DB, Becu-Villalobos D, Diaz-Torga G. Active and total transforming growth factor- $\beta$  1 are differentially regulated by dopamine and estradiol in the pituitary. *Endocrinology* 2011; 152(7): 2722–30.
16. Lloyd RV, Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Scheithauer B. Angiogenesis in normal and neoplastic pituitary tissues. *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 244–50.
17. Iruela-Arispe ML, Sage EH. Endothelial cells exhibiting angiogenesis in vitro proliferate in response to TGF- $\beta$  1. *J Cell Biochem* 1993; 52: 414–30.
18. Sankar S, Mahooti-Brooks N, Bensen L, McCarthy TL, Centrella M, Madri JA. Modulation of transforming growth factor beta receptor levels on microvascular endothelial cells during in vitro angiogenesis. *J Clin Invest* 1996; 97: 1436–46.
19. Recouvreux MV, Lapyckyj L, Camilletti MA, et al. Sex differences in the pituitary transforming growth factor- $\beta$  1 system: studies in a model of resistant prolactinomas. *Endocrinology* 2013; 154(11): 4192–205.
20. Recouvreux MV, Camilletti MA, Rifkin DB, Becu-Villalobos D, Díaz-Torga G. Thrombospondin-1 (TSP-1) analogs ABT-510 and ABT-898 inhibit prolactinoma growth and recover active pituitary transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1). *Endocrinology* 2012; 153(8): 3861–71.
21. Zhenye L, Chuzhong L, Youtu W, Xiaolei L, Lei C, Lichuan H, Hongyun W, Yonggang W, Fei W, Yazhuo Z. The expression of TGF- $\beta$  1, Smad3, phospho-Smad3 and Smad7 is correlated with the development and invasion of nonfunctioning pituitary adenomas. *Journal of Translational Medicine* 2014; 12: 71.
22. Elenkova A, Atanassova I, Kirilov G, Vasilev V, Kalinov K, Zacharieva S. Transforming growth factor  $\beta$  1 is not a reliable biomarker for valvular fibrosis but could be a potential serum marker for invasiveness of prolactinomas (pilot study). *European Journal of Endocrinology* 2013; 169(3): 299–306.
23. Chen C, Zhao K-N, Masci PP, Lakhani SR, Antonsson A, Simpson PT, Vitetta L. TGF $\beta$  isoforms and receptors mRNA expression in breast tumours: prognostic value and clinical implications. *BMC Cancer* 2015; 15: 1010.
24. Zhi-Yong L, Guang-Ling Z, Mei-Mei W, Ya-Nan X, He-Qin C. MicroRNA-663 targets TGF $\beta$ 1 and regulates lung cancer proliferation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2011; 12(11): 2819–23.
25. Wang Y, Jiang M, Li Z, Wang J, Du C, Yanyang L, Yang Y, Wang X, Zhang N, Zhao M, Wang L, Li M, Luo F. Hypoxia and TGF- $\beta$  1 lead to endostatin resistance by cooperatively increasing cancer stem cells in A549 transplantation tumors. *Cell & Bioscience* 2015; 5: 72.
26. Xiao Y, Yuan X, Qiu H, Li Q. Single-nucleotide polymorphisms of TGF $\beta$ 1 and ATM associated with radiation-induced pneumonitis: a prospective cohort study of thoracic cancer patients in China. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; 8(9): 16403–13.
27. Vincze C, Pál G, Wappler EA, Szabó ER, Nagy ZG, Lovas G, Dobolyi A. Distribution of mRNAs encoding transforming growth factors-beta1, -2 and -3 in the intact rat brain and after experimentally induced focal ischemia. *J Comp Neurol* 2010; 518: 3752–70.

K. Ruškytė, R. Liutkevičienė

**TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 (TGF- $\beta$ 1): FUNCTION AND ROLE IN PITUITARY ADENOMA DEVELOPMENT. LITERATURE REVIEW**

**Summary**

TGF- $\beta$ 1 is one of three TGF- $\beta$  family cytokines which are found in human body and act in many transformation processes. However, the functioning of TGF- $\beta$ 1 is more and more often associated with pathological processes such as pituitary adenoma (PA). Various studies are performed in order to use both TGF- $\beta$ 1 cytokine and its encoding gene in PA diagnostics. This article reviews and analyses PA and its etiology, functions of TGF- $\beta$ 1 cytokine and its association with the development of PA.

**Keywords:** TGF- $\beta$  family, TGF- $\beta$  1 cytokine, TGF $\beta$ -1 gene, pituitary adenoma.

Gauta:  
2016 02 26

Printa spaudai:  
2016 03 10