

# Hipofizės adenoma: literatūros apžvalga ir sąsajos su *TAS2R16* (rs978739, rs1357949) geno polimorfizmais

**E. Pileckaitė**  
**G. Gedvilaitė**  
**L. Kriaučiūnienė**  
**R. Liutkevičienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,  
Medicinos akademija,  
Neuromokslų institutas*

**Santrauka.** Hipofizė yra pagrindinė endokrininės sistemos reguliavimo liauka, kuri per hormonų sekreciją perduoda pogumburio signalus tiksliniams organams. Posmegeninė liauka, išskirdama hormonus, reguliuoja gyvybiškai svarbias fiziologines funkcijas: augimą, dauginimąsi, medžiagų apykaitą ir reakciją į stresą. Hipofizės pažeidimai gali sukelti gyvybei pavojingą homeostazės disbalansą. Sutrikus homeostazei, gali vystytis hipofizės adenomos (HA). Jos dažniausiai yra gerybiniai navikai, atsirandantys iš priekinės hipofizės liaukos epitelio ląstelių. HA yra vienas labiausiai paplitusių centrinės nervų sistemos navikų. Pagal hormonų sekreciją HA yra klasifikuojama į nesekretuojančią (nefunkcionuojančią) ir sekretuojančią (funkciškai aktyvią). Hormonų perteklius, išskiriamas HA, gali sukelti klinikinius sindromus, tokius kaip hiperprolaktinemia (dėl perteklinio prolaktino sekrecijos), akromegalija (dėl augimo hormono hipersekrecijos) ir Kušingo liga (dėl perteklinio adrenokortikotropinio hormono gamybos). Remiantis tyrimų duomenimis, nustatyta, kad HA populiacinis paplitimas nustatomas 80 iš 100 000 asmenų. HA pasireiškimui turi įtakos ne tik somatiniai ar lytinių ląstelių defektai, bet ir aplinkos veiksniai. Tiksliai HA atsiradimo priežastis vis dar nėra aiški, tačiau žinoma, kad nedidelė dalis (~5 %) HA atsiranda dėl paveldimų sindromų, kuriuos sukelia geno pokyčiai. Atsižvelgiant į aplinkos veiksnių įtaką ir genetinius pakitimus, kurie turi įtakos HA pasireiškimui, galima ieškoti naujų genetinių žymenų šiai ligai nustatyti. Vienas iš rizikos veiksnių, skatinantis HA išsivystymą ir jos agresyvumą, yra alkoholio vartojimas. Nesaikingas alkoholio vartojimas daro įtaką ne tik HA išsivystymui, bet ir kitų vėžinių ligų pasireiškimui. Neseniai atliktame tyrime buvo atkreiptas dėmesys į kartaus skonio 2 receptorių šeimos 16 nario (*TAS2R16*) vieno nukleotido polimorfizmą (VNP) sąsają su storosios žarnos vėžiu, kadangi nustatyta, kad šio geno VNP didina priklausomybę nuo alkoholio. Remdamiesi *TAS2R16* VNP sąsajomis su vėžiniais susirgimais, pasirinkome įvertinti *TAS2R16* geno (rs978739, rs1357949) polimorfizmą sąsajas su HA.

**Raktažodžiai:** hipofizės adenoma, *TAS2R16* rs978739 ir rs1357949, vieno nukleotido polimorfizmai.

## ĮVADAS

Hipofizė, arba posmegeninė liauka, – neuroendokrininis organas, išsidėstęs turkiškajame balne, į krepšį panašioje struktūroje, kurią suformuoja pleištakaulis [1]. Anotomškai hipofizė yra padalinta į tris skiltis: priekinę ir tarpinę skiltis sudaro endokrininę hipofizės dalį (adenohipofizė arba priekinė hipofizė), o užpakalinė skiltis kartu su pogumburiu sudaro neurohipofizę (arba užpakalinę hipofizę) [2]. Adenohi-

pofofizė reguliuoja keletą fiziologinių procesų ir gamina daugybę peptidinių hormonų, įskaitant augimo hormoną (AH), prolaktiną (PRL), skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH), liuteinizuojantį hormoną (LH), folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH) ir adrenokortikotropinį hormoną (AKTH) [3]. Skirtingai nuo adenohipofizės, neurohipofizė nėra liaukinė ir nesintetina hormonų, tačiau yra atsakinga už vandens ir osmosinio slėgio pusiausvyrą. Sutrikus posmegeninės liaukos veiklai, gali atsirasti hipofizės pažeidimų, pavyzdžiui, hipofizės adenomos (HA). Hipofizės pažeidimai gali sukelti gyvybei pavojingą homeostazės disbalansą. Homeostazės sutrikimai sąlygoja HA išsivystymą [1].

Šiame straipsnyje apžvelgiame HA klasifikaciją, etiologiją, patogenezę, šios ligos kliniką, diagnostiką ir gydymą.

### Adresas:

Enrika Pileckaitė  
Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas  
El. paštas enrika.pileckaite@lsmu.lt

© Neurologijos seminarai, 2022. 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.

mą. Taip pat nagrinėjame HA sąsajas su kartaus skonio 2 receptorių šeimos 16 nario (*TAS2R16*) geno polimorfizmais (rs978739, rs1357949).

## HIPOFIZĖS ADENOMA

HA dažniausiai yra gerybinis navikas, atsirandantis psmegeninės liaukos priekinėje dalyje [2]. Tai yra trečia dažniausia intrakranijinė neoplazma po gliomų ir meningiomų, sudaranti maždaug 15 % visų intrakranijinių navikų [4]. HA kliniškai pasireiškia trimis būdais: hormonų hipersekrecijos arba hiposekrecijos sindromais ir neurologiniais simptomais, kurie atsiranda besiplečiant adenomai. Pagrindiniai neurologiniai simptomai yra galvos skausmas ir regėjimo sutrikimai [5]. HA yra farmakologiškai ir chirurgiškai gydomos. Jų lokalizacija, proliferacija ir hormonų hipersekrecija lemia apsunkintą jų gydymą ir išliekantį sergamumą [6]. Remiantis kelių bendruomenių tyrimų rezultatais, HA paplitimas svyruoja nuo 78 iki 116 atvejų 100 000 asmenų [7]. HA serga įvairaus amžiaus žmonės (8–70 metų), tačiau vaikų populiacijoje HA yra reta liga, kuri sudaro 3 % visų vaikų intrakranijinių navikų [8]. Sergamumas HA didėja su amžiumi, nes maždaug 3,5–8,5 % hipofizės navikų diagnozuojami iki 20 metų, tuo tarpu maždaug 30 % asmenų nuo 50 iki 60 metų amžiaus serga besimptomėmis adenomomis [9].

HA gali būti klasifikuojamos pagal dydį, radiologinį laipsnį, funkciją, ultrastruktūrą, ląstelių tipą ir liniją [10]. Pagal dydį adenomos skirstomos į mikroadenomas (skersmuo – >1 cm), makroadenomas (skersmuo – 1–4 cm) arba milžiniškas adenomas (skersmuo – >4 cm) [11]. Adenomas pagal jų augimą ir invazyvumą padeda atskirti Hardžio klasifikavimo skalė. Hardžio klasifikaciją sudaro dvi poskalės: viena apibūdina naviko invaziją į pleištinį sinusą (0–IV laipsniai), o kita – naviko supraselarinį augimo laipsnį (A–D tipai). Tokia klasifikavimo skalė naudojama adenomoms klasifikuoti, remiantis magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) skenavimo rezultatais [12].

Remdamasi imunohistochemija ir transkripcijos faktoriais (TF), kurie yra būtini hipofizės ląstelių diferencijavimui ir brendimui, Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) suskirstė navikus į tris pagrindines ląstelių linijas: acidofilinę, gonadotropinę ir kortikotropinę [13]. Vienas iš pagrindinių transkripcijos veiksnių yra hipofizei specifinis transkripcijos faktorius 1 (PIT-1), kuris lemia acidofilinės linijos (somatotropinių, laktotropinių ir tiotropinių ląstelių) diferenciaciją [14]. Be to, PIT-1 yra susijęs su estrogeno receptoriais (ER), kuris padeda diferencijuotis laktotropinei ląstelei, ir su endotelio transkripcijos faktoriumi 2 (GATA2), kuris lemia tiotropinės ląstelės diferenciaciją [15]. Kiti TF, pavyzdžiui, steroidogeninis faktorius 1 (SF-1), reguliuoja gonadotropinių ląstelių diferenciaciją kartu su GATA2, tuo tarpu T-box transkripcijos faktorius (T-PIT) – kortikotropinių [14]. Pagal ląstelių diferenciacijos linijų klasifikaciją adenomos yra vadinamos: somatotropinėmis, laktotropinėmis, tiotropinėmis, kortikotropinėmis, gonadotropinėmis ir nulinių ląstelių adenomomis

[13]. Dažniausi hipofizės navikai yra laktotropinės ir nefunkcionalios adenomos [16], rečiau aptinkamos gonadotropinės, somatotropinės ir kortikotropinės adenomos [17].

Pagal tai, ar HA sekretuoja hormonus, ar ne, jos skirstomos į funkcionalias (hormoniškai aktyvias) ir nefunkcionalias (hormoniškai neaktyvias) [5, 18, 19]. Sekretuojančios hormonus (funkcionalios) HA sukelia akromegalią ir Kušingo ligą, taip pat prolaktinomas (laktotropines) ir tiotropines adenomas [18]. Pacientams, sergantiems simptomine nefunkcionalia adenoma, dažniausiai pasireiškia simptomai, susiję su naviko masės poveikiu, pavyzdžiui, galvos skausmas, regos sutrikimai ir hipopituitarizmas [20]. Kliniškai nefunkcionaliomis HA vadinami navikai, kurie nėra susiję su klinikiniais sindromais [19]. Be viso to, HA gali būti klasifikuojama kaip atsitiktinė (95 % atvejų), kai daugiau HA atvejų nebuvo šeimos istorijoje, arba šeiminei (5 % atvejų), kai šeimos nariai sirgo HA ar turėjo kitų panašių sutrikimų [21].

## ETIOLOGIJA

HA etiologija yra įvairi. Daugiau nei 95 % HA atsiranda sporadiškai, be jokios šeiminės ar paveldimos priežasties [22], ir daugiau nei pusė diagnozuotų HA neturi nustatytos genetinės priežasties, tad manoma, kad HA pasireiškimą gali lemti ir aplinkos veiksniai [21]. Neseniai atliktame populiacijos tyrime nustatyta, kad didesnis kūno masės indeksas ir platesnė juosmens apimtis, nuo ankstyvos pilnametystės iki diagnozės nustatymo, yra susiję su didesne HA rizika [23]. Kitame tyrime, pasitelkus peles, buvo tirtas alkoholio poveikis hipofizės navikų susidarymui. Tyrimo duomenys parodė, kad alkoholio poveikis vaisiui gali būti vienas iš aplinkos veiksnių, skatinančių agresyvių prolaktinomų vystymąsi, kurios yra hemoraginės ir dažnai prasiškerbdavo į aplinkinius audinius [24].

Tam tikrais atvejais lytinių ląstelių linijos arba somatiniai genetiniai defektai yra susiję su HA susidarymu [21]. Hipofizės navikai, susiję su lytinių ląstelių linijos mutacijomis, gali pasireikšti visiškai atskirai arba kaip sindrominės ligos dalis [25]. Nedidelė HA dalis, maždaug 5 %, atsiranda dėl paveldimų sindromų, tokių kaip dauginės endokrininės 1 tipo neoplazijos (MEN1), Carney komplekso (CNC) ar šeiminės izoliuotos HA (FIPA) [26]. Daugiau paveldimų sindromų pateikta lentelėje [21].

## PATOGENEZĖ

Hipofizės navikų patogeneziniai mechanizmai yra daugiaktoriai ir apima mutavusių genų sąveiką, sutrikusių baltymų raišką ir epigenetinius pakitimus [27]. Genetinių mutacijų kaupimasis sukelia onkogeninius pokyčius, tokius kaip ilgalaikė proliferacija, invazija, angiogenezė ir atsparumas ląstelių mirčiai [28]. Pavyzdžiui, dažniausias (iki 40 %) genetinis somatotropinių adenomų pokytis yra somatinė heterozigotinė guanino nukleotido aktyvumą sti-

Lentelė. Paveldimi sindromai, susiję su HA

Šeiminiai sindromai	Susijęs genas	Dažniausias sekretuojamas hormonas	HA dažnis
Izoliuota šeiminė hipofizės adenoma	<i>AIP</i> (15–30 % visų atvejų)	Augimo hormonas	100 %
Dauginė endokrininė 1 tipo neoplazija	<i>MEN1</i>	Prolaktinas arba nefunkcionalūs HA	40 %
Dauginė endokrininė 4 tipo neoplazija	<i>CDKN1B</i>	–	Retas
Carney kompleksas	<i>PRKARIA</i>	Augimo hormonas	15 %
X chromosoma susijęs akrogigantizmas	<i>GPR101</i>	Augimo hormonas	85 %
1 tipo neurofibromatozė	<i>NF1</i>	Augimo hormonas	Retas

HA – hipofizės adenoma; *AIP* – su arilo hidrokarbonato receptoriais sąveikaujantis genas; *MEN1* – menino genas; *CDKN1B* – nuo ciklino priklausomas kinazės inhibitoriškas 1B genas; *PRKARIA* – kinazės A 1 alfa reguliacinio subvieneto genas; *GPR101* – su G baltymu sujungto receptoriaus 101 genas; *NF1* – neurofibrominas 1.

muliuojančio polipeptido (*GNAS*) geno mutacija [29]. Šis genas koduoja G baltymo subvienetą, kurio mutacijos panaikina arba sumažina subvieneto guanino trifosfato (GTPazės) aktyvumą, dėl to subvienetas tampa aktyvus. Toks aktyvinimas kartu didina ciklinio adenosino monofosfato (cAMP) ir nuo jo priklausomas baltymų kinazės A (PKA) aktyvumą, kurie padidina AH sintezę ir ląstelių proliferaciją [30]. Taip pat mutacijos, įvykusios kituose genuose, pavyzdžiui, *PRKARIA*, *AIP* ar su G baltymu sujungtame receptoriaus 101 (*GPR101*), skatina ląstelių dauginimąsi, didinant tarpląstelinio cAMP kiekį [27]. cAMP ir PKA signalinio kelio sutrikdymas yra stipriai susijęs su HA patogenezė dėl skirtingų nuo PKA priklausomų ir nepriklausomų mechanizmų, kurie kartu sukelia hormonų hipersekreciją ir ląstelių ciklo sutrikimą [31].

Nekontroliuojamas naviko ląstelių progresavimas, kurį sukelia ląstelių ciklo anomalijos, yra pagrindinis HA augimo veiksnys [32]. 80 % HA yra nustatytas bent vienas pakitęs ląstelių ciklo reguliatorius. Su naviko vystymusi yra susijęs nuo ciklino priklausomų kinazių (CDK) inhibitorių, tokių kaip p16 arba p27, praradimas [29]. Taigi, p16 ir nuo ciklino priklausomas kinazės inhibitorius 2A (*CDKN2A*) yra svarbūs naviko augimo slopinimui, sustabdantys jo progresavimą G1/S kontroliniame taške. Toks veikimas sumažina iki 56 % HA [32]. Tuo tarpu per didelę ciklino D ekspresiją skatina HA onkogenę [29]. Ciklinas D1 aktyvuoja CDK4 ir CDK6, taip skatindamas naviko progresiją G1/S kontroliniame taške [32]. Kadangi pagrindinė G1/S kontrolinio taško funkcija yra leisti ląstelei atitaisyti DNR pažeidimus prieš DNR replikaciją, gali būti, kad pokyčiai šiame kontroliniame taške leidžia ląstelei kaupti papildomas mutacijas, kurios skatina nekontroliuojamą proliferaciją. Manoma, kad šio kontrolinio taško panaikinimo mechanizmas paprastai yra epigenetinis nutildymas [33].

Be to, atsižvelgiant į genų ekspresijos pokyčių svarbą ir mažą genitinių anomalijų skaičių hipofizės navikuose, didelis dėmesys skiriamas epigenetinėms modifikacijoms nagrinėti [28]. DNR metilinimas yra pagrindinė genų inaktivavimo priežastis hipofizės navikuose. Plataus masto genomo ir metilomo tyrimai parodė, kad promotoriaus regiono CpG vietose yra metilinimo skirtumų, pagal kuriuos galima atskirti kelių tipų adenomas nuo normalaus hipofizės audinio. Nustatyta, kad genų pogrupis yra hipermeti-

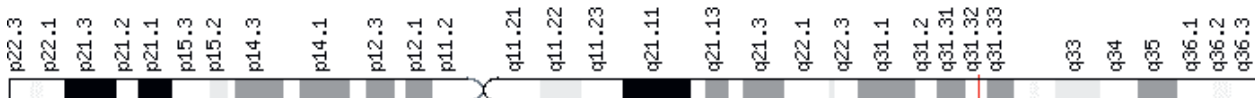
lintas nefunkcionaliose adenomose, taip pat AH ir PRL išskiriančiose HA [32]. Be to, ištirta, kad O-6-metilguanino DNR metiltransferazės (MGMT) promotoriaus metilinimas yra susijęs su HA atsinaujinimu. MGMT yra DNR reparacijos baltymas, kuris pakeičia DNR metilinimo būseną ir temozolomido sukeltą alkilimą. MGMT ekspresijos nustatymas gali būti naudojamas kaip molekulinis žymuo ankstyvajam HA pasikartojimo prognozavimui [34].

Vienas iš svarbiausių baltymų, kurie dalyvauja HA navikogenezėje, yra sekurinas, kurį koduoja protoonkogenas, hipofizės naviką transformuojantis genas (*PTTG*) [27]. Per didelę jo ekspresiją randama beveik visose HA (90 %) [33], tačiau AH išskiriančios adenomos dažniausiai pasižymi aukščiausia ekspresija [27]. Neseniai atliktame tyrime nustatytas kitas baltymas, dalyvaujantis hipofizės navikogenezėje, – serino / treonino baltymo kinazė (MST4). MST4 yra randamas nefunkcionaliose HA ir stimuliuoja p38, baltymo kinazę B ir hipoksiją sukeliantį faktorių 1 (HIF1) – žinomus HA vystymosi veiksnius [29].

## KLINIKA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

HA gali pasireikšti kaip atskiras hormonų hipersekrecijos sindromas, pavyzdžiui, hiperprolaktinemija, akromegalija ar Kušingo liga. Kitas hormoninis HA pasireiškimas yra dalinis arba visiškas hipopituitarizmas, dažniausiai hipogonadizmas [4]. Plečiantis navikui, pacientams, sergantiems HA, pasireiškia neurologiniai simptomai. Masės efekto simptomus apima galvos skausmas ir regėjimo sutrikimai (apie 40–60 % HA pacientų). Hipofizės naviko išsiplėtimas suspaudžia optinį chiazmą, dėl kurio atsiranda regėjimo lauko defektų. Akies motorinio nervo pažeidimas gali sukelti diplopiją, o ketvirtojo, penktojo ir šeštojo galvinių nervų pažeidimai gali būti susiję su invazyviais navikais [35]. Taip pat galimi ir kiti neurologiniai sutrikimai, pavyzdžiui, smegenų skysčio rinorėja, traukuliai ir hipofizės apopleksija, tačiau jie yra nedažni [4]. Pacientams, sergantiems HA (nefunkcinėmis ir funkcinėmis), gali pasireikšti staigūs klinikiniai simptomai dėl hemoragijos ar naviko infarkto. Toks reiškinys žinomas kaip hipofizės apopleksija. Hipofizės apopleksija gali pasireikšti staigiu galvos skausmu (90 %), hipopituitarizmu (84 %), regos sutrikimais (47 %; įskaitant visišką aklumą) ir kitokia kaukolės

Chr 7

Pav. *TAS2R16* geno lokalizacija [39]

nervo pareze (39 %) [36]. Hipofizės apopleksijos diagnozę galima patvirtinti MRT arba kompiuterine tomografija (KT) [18].

Hormoniškai neaktyvios HA diagnozuojamos atsižvelgiant į jų masės poveikį, susijusį su adenomos augimu, arba vis dažniau atrandamos atsitiktinai, analizuojant paciento MRT, atliktą nesusijusiais su adenoma tikslais (toks atvejis vadinamas hipofizės incidentaloma) [37]. Pagrindinis nefuncionalių adenomų gydymas yra chirurginis, retais atvejais, pasireiškus hormoniškai neaktyvios adenomos hiposekrecijai, gali būti pritaikyta hormonų terapija [18]. Tuo tarpu funkcionalios HA, nors paprastai yra histologiškai gerybinės, išlaiko didelį sergamumą ir trumpina gyvenimo trukmę. Taip yra dėl aktyvaus naviko tiesioginio masės poveikio neurovaskulinėms struktūroms ir hormonų hipersekrecijos. Ankstyva diagnozė ir veiksmingas gydymas yra labai svarbūs mažinant sergamumą ir mirtinumą [38]. Aktyvios HA gydymas chirurginiu būdu padeda pašalinti ne tik naviko masės efekto padarinius, bet ir patį naviką [9]. Medicininis gydymas, pasitelkus įvairius vaistus, padeda sumažinti hormonų hipersekrecijos padarinius, pavyzdžiui, ketokonazolo naudojimas padėjo 49 % pacientų, sergančių kortikotrofinė HA, sureguliuoti kortizolio perteklių. Taip pat, radiologinė terapija taikoma AH sekretuojančioms adenomoms, net 61 % pacientų po įprastinės frakcionuotos radioterapijos normalizuojasi IGF-1 lygis [38].

## TAS2R16 IR HIPOFIZĖS ADENOMA

HA yra daugiaveiksniės etiologijos liga, kuriai pasireikšti įtakos turi ne tik aplinkos veiksniai, bet ir genetinės mutacijos. Norint kuo anksčiau diagnozuoti HA, reikia nustatyti genetinius žymenis šiai ligai. Šiuo metu HA aptikti naudojama tik keletas nustatytų žymenų (Ki-67, -kateninas, E-kadherinas, Bcl-2, galektinas-3, p27, p53). Tad nuolat yra tiriama kiti potencialūs HA žymenys, vienas jų – *TAS2R16* [39].

Žmogaus kartaus skonio suvokimą skatina 25 kartaus skonio 2 receptorių (*TAS2R*) šeimos nariai. Šie receptoriai padeda pajauti nepaprastą karčiųjų junginių, kurie natūraliai randami maisto produktuose ar toksinuose, įvairovę [40]. *TAS2R* randama ne tik burnoje ir gerklėje, bet ir žarnyne, smegenyse, šlapimo pūslėje bei apatiniuose ir viršutiniuose kvėpavimo takuose [41].

*TAS2R* priklauso su G baltymu susietų receptorių superšeimai (GPCR). Kartaus skonio suvokimas pajaučiamas per su G baltymu susietą signalizaciją [42]. Svarbu pabrėžti, kad junginių, kuriuos žmonės suvokia kaip karčius, skaičius yra daug didesnis nei žmogaus *TAS2R* receptorių

ir juos koduojančių genų. Tai reiškia, kad kiekvienas *TAS2R* receptorius reaguoja į daugiau nei vieną kartų ligandą [41]. Pavyzdžiui, *TAS2R* šeimos 16 narys (*TAS2R16*) reaguoja į -gliukozidus, tokius kaip salicinas, sinigrinas, arbutinas ir amigdalinas [43]. *TAS2R16* yra vienas geriausiai ištirtų kartaus skonio receptorių molekulinis ir populiacijos lygiu [44]. Šis *TAS2R16* baltymą koduojantis genas yra 7 chromosomos ilgajame petyje, 31 pozicijoje (7q31.32) (pav.). *TAS2R16* ilgis yra 997 bp [45].

*TAS2R16* genas nėra taip plačiai ištyrinėtas, kaip šio geno baltymas, dažniausiai šio geno polimorfizmai naudojami populiacijos tyrimuose, nustatant baltymo funkcijų pasikeitimą ar evoliucijos padarinius [46, 47]. Keletas *TAS2R16* geno vieno nukleotido polimorfizmų (VNP) yra laikomi priklausomybės nuo alkoholio rizikos veiksniumi [46] ar siejami su ilgaamžiškumu [48]. Taip pat buvo tirtas *TAS2R16*, kaip priklausomybės nuo nikotino veiksnys, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo rasta [49].

N. Soranzo su bendraautorais nagrinėjo, ar *TAS2R16* polimorfiniai variantai gali turėti įtakos sporadinės storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Nustatyta, kad aspirino vartojimas mažina riziką susirgti šio tipo vėžiu [46]. Bet koks aspirino neapdorėjimas organizme (neprisijungimas prie receptoriaus) didina riziką susirgti storosios žarnos vėžiu. Atsižvelgiant į salicino (natūralaus priešūždegiminio ir skausmą mažinančio junginio) ir aspirino panašumą, pagrįsta manyti, kad *TAS2R16* geno variantai gali paveikti receptorių aktyvumą po prisijungimo su šiais ligandais [50]. Be to, buvo tirta ir *TAS2R16* geno sąsaja su storosios žarnos adenoma, nes šio geno VNP yra priklausomybės nuo alkoholio rizikos veiksnys, kai tuo tarpu storosios žarnos adenomai atsirasti įtakos turi didelis alkoholio vartojimas [51].

Atsižvelgiant į tai, kad buvo ieškota sąsajų su *TAS2R16* geno polimorfizmais ir vėžiu, manoma, kad *TAS2R16* geno VNP turi įtakos HA pasireiškimui. Svarbu ir tai, kad *TAS2R16* polimorfiniai variantai (rs978739 rs1357949) turi įtakos didesniai alkoholio vartojimui, kas yra vienas iš HA rizikos veiksnių [46, 51]. *TAS2R16* rs978739 polimorfizmas yra mutacija geno promotoriaus srityje, kai timinas pakeičiamas citoziniu (T>C) [52]. Polimorfizmas rs1357949 yra mutacija, kai adeninas pakeičiamas į guaniną (A>G) [53].

## APIBENDRINIMAS

Hipofizės adenomos dažniausiai vystosi keliais etapais. Jų pasireiškimui turi įtakos daugelis veiksnių, tokių kaip paveldimas genetinis polinkis, specifinės somatinės mutaci-

jos, endokrininiai ir aplinkos veiksniai. HA dažniausiai atsiranda sporadiškai ir tik nedaug adenomų yra paveldėtos ar šeiminių sindromų dalis. Pirminiai genetiniai sutrikimai daugumoje sporadinių adenomų vis dar išlieka nežinomi, nepaisant kelių onkogenų ir navikų slopinančių genų, kurie gali veikti kaip potencialūs HA navikų atsiradimo dalyviai. Dėl to yra svarbu atrasti naujus genetinius žymenis, kurie lemtų šios ligos pasireiškimą ir progresavimą. Atsižvelgiant į tai, kad vienas iš rizikos veiksnių tiek storosios žarnos vėžiui atsirasti, tiek HA yra didelis alkoholio vartojimas, kuriam įtakos turi *TAS2R16* polimorfizmai, susiję su priklausomybe nuo alkoholio, galima daryti prielaidą, kad *TAS2R16* polimorfizmai gali turėti įtakos HA pasireiškimui. Šiai hipotezei patvirtinti reikėtų atlikti tolimesnius tyrimus su *TAS2R16* rs978739, rs1357949 ir HA.

### Literatūra

1. Wang AR, Gill JR. The pituitary gland: an infrequent but multifaceted contributor to death. *Acad Forensic Pathol* 2016; 6(2): 206–16. <https://doi.org/10.23907/2016.023>
2. Scagliotti V, Esse R, Willis TL, Howard M, Carrus I, Lodge E, et al. Dynamic expression of imprinted genes in the developing and postnatal pituitary gland. *Genes (Basel)* 2021; 12(4): 509. <https://doi.org/10.3390/genes12040509>
3. Yelamanchi SD, Tyagi A, Mohanty V, Dutta P, Korbonits M, Chavan S, et al. Proteomic analysis of the human anterior pituitary gland. *OMICS* 2018; 22(12): 759–69. <https://doi.org/10.1089/omi.2018.0160>
4. Zieliński G, Sajjad EA, Maksymowicz M, Pękul M, Koziarski A. Double pituitary adenomas in a large surgical series. *Pituitary* 2019; 22(6): 620–32. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00996-2>
5. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician* 2013; 88(5): 319–27.
6. Würth R, Thellung S, Corsaro A, Barbieri F, Florio T. Experimental evidence and clinical implications of pituitary adenoma stem cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 54. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00054>
7. Dai C, Kang J, Liu X, Yao Y, Wang H, Wang R. How to classify and define pituitary tumors: recent advances and current controversies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 604644. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604644>
8. Perry A, Graffeo CS, Marcellino C, Pollock BE, Wetjen NM, Meyer FB. Pediatric pituitary adenoma: case series, review of the literature, and a skull base treatment paradigm. *J Neurol Surg B Skull Base* 2018; 79(1): 91–114. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1625984>
9. Theodoros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol* 2015; 4(6): 411–29. <https://doi.org/10.2217/cns.15.21>
10. Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, Salvatori R, Brue T, Lopes MB, et al. Pituitary neoplasm nomenclature workshop: does adenoma stand the test of time? *J Endocr Soc* 2021; 5(3): bvaa205. <https://doi.org/10.1210/endo/bvaa205>
11. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013; 126(1): 123–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1084-y>
12. Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP, Bird CR, Chapple K, White WL, et al. Rater reliability of the Hardy classification for pituitary adenomas in the magnetic resonance imaging era. *J Neurol Surg B Skull Base* 2017; 78(5): 413–8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603649>
13. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017; 134(4): 521–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
14. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathol* 2018; 35(2): 51–6. <https://doi.org/10.1007/s10014-018-0314-3>
15. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* 2020; 12(2): 514. <https://doi.org/10.3390/cancers12020514>
16. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7): 2473–89. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00688>
17. Sathyakumar R, Chacko G. Newer concepts in the classification of pituitary adenomas. *Neurol India* 2020; 68(Supplement): S7–12. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287667>
18. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3): 239–47. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.002>
19. Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 135. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0516-x>
20. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary* 2019; 22(4): 422–34. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00960-0>
21. Tatsi C, Stratakis CA. The genetics of pituitary adenomas. *J Clin Med* 2019; 9(1): 30. <https://doi.org/10.3390/jcm9010030>
22. García-Guzmán B, Portocarrero-Ortiz L, Dorantes-Argandar AA, Mercado M. Hereditary pituitary tumor syndromes: genetic and clinical aspects. *Rev Invest Clin* 2020; 72(1): 8–18. <https://doi.org/10.24875/RIC.19003186>
23. Cote DJ, Smith TR, Kaiser UB, Laws ER, Stampfer MJ. Body habitus across the lifespan and risk of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(4): e1591–602. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa987>
24. Jabbar S, Reuhl K, Sarkar DK. Prenatal alcohol exposure increases the susceptibility to develop aggressive prolactinomas in the pituitary gland. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7720. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25785-y>
25. Srirangam Nadhamuni V, Korbonits M. Novel insights into pituitary tumorigenesis: genetic and epigenetic mechanisms. *Endocr Rev* 2020; 41(6): 821–46. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa006>
26. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64(7): 384–95. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.009>
27. Faltermeier CM, Magill ST, Blevins LS Jr, Aghi MK. Molecular biology of pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 2019; 30(4): 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.001>

28. Hauser BM, Lau A, Gupta S, Bi WL, Dunn IF. The epigenomics of pituitary adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00290>
29. Caimari F, Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2016; 22(20): 5030–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0452>
30. Peculis R, Niedra H, Rovite V. Large scale molecular studies of pituitary neuroendocrine tumors: novel markers, mechanisms and translational perspectives. *Cancers (Basel)* 2021; 13(6): 1395. <https://doi.org/10.3390/cancers13061395>
31. Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2019; 181(6): R235–54. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0602>
32. Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386(1–2): 16–33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.006>
33. Elsarrag M, Patel PD, Chatrath A, Taylor D, Jane JA. Genomic and molecular characterization of pituitary adenoma pathogenesis: review and translational opportunities. *Neurosurg Focus* 2020; 48(6): E11. <https://doi.org/10.3171/2020.3.FOCUS20104>
34. Dai C, Sun B, Liu X, Bao X, Feng M, Yao Y, et al. O-6-Methylguanine-DNA methyltransferase expression is associated with pituitary adenoma tumor recurrence: a systematic meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(12): 19674–83. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14936>
35. Russ S, Anastasopoulou C, Shafiq I. Pituitary adenoma. [Updated 2022 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/>
36. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JL, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 2015; 122(6): 1450–7. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141204>
37. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ* 2014; 349: g5390. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5390>
38. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol* 2017; 19(6): 762–73. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now130>
39. Moldovan IM, Şuşman S, Pîrlog R, Jianu EM, Leucuţa DC, Melincovici CS, et al. Molecular markers in the diagnosis of invasive pituitary adenomas – an immunohistochemistry study. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58(4): 1357–64.
40. Thomas A, Sulli C, Davidson E, Berdougou E, Phillips M, Puffer BA, et al. The bitter taste receptor TAS2R16 achieves high specificity and accommodates diverse glycoside ligands by using a two-faced binding pocket. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7753. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07256-y>
41. Jeruzal-Świątecka J, Fendler W, Pietruszewska W. Clinical role of extraoral bitter taste receptors. *Int J Mol Sci* 2020; 21(14): 5156. <https://doi.org/10.3390/ijms21145156>
42. Zhong H, Shang S, Zhang H, Chen J, Wu X, Zhang H. Characterization and phylogeny of bitter taste receptor genes (Tas2r) in Squamata. *Genetica* 2019; 147(2): 131–9. <https://doi.org/10.1007/s10709-019-00056-4>
43. Greene TA, Alarcon S, Thomas A, Berdougou E, Doranz BJ, Breslin PA, et al. Probenecid inhibits the human bitter taste receptor TAS2R16 and suppresses bitter perception of salicin. *PLoS One* 2011; 6(5): e20123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020123>
44. Imai H, Suzuki N, Ishimaru Y, Sakurai T, Yin L, Pan W, et al. Functional diversity of bitter taste receptor TAS2R16 in primates. *Biol Lett* 2012; 8(4): 652–6. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2011.1251>
45. GeneCards. TAS2R16 Gene – Taste 2 Receptor Member 16 [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TAS2R16>
46. Soranzo N, Bufe B, Sabeti PC, Wilson JF, Weale ME, Marguerie R, et al. Positive selection on a high-sensitivity allele of the human bitter-taste receptor TAS2R16. *Curr Biol* 2005; 15(14): 1257–65. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.06.042>
47. Li H, Pakstis AJ, Kidd JR, Kidd KK. Selection on the human bitter taste gene, TAS2R16, in Eurasian populations. *Hum Biol* 2011; 83(3): 363–77. <https://doi.org/10.3378/027.083.0303>
48. Di Bona D, Malovini A, Accardi G, Aiello A, Candore G, Ferrario A, et al. Taste receptor polymorphisms and longevity: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33(9): 2369–77. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01745-3>
49. Mangold JE, Payne TJ, Ma JZ, Chen G, Li MD. Bitter taste receptor gene polymorphisms are an important factor in the development of nicotine dependence in African Americans. *J Med Genet* 2008; 45(9): 578–82. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.057844>
50. Barontini J, Antinucci M, Tofaneli S, Cammalleri M, Dal Monte M, Gemignani F, et al. Association between polymorphisms of TAS2R16 and susceptibility to colorectal cancer. *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1): 104. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0659-9>
51. Schembre SM, Cheng I, Wilkens LR, Albright CL, Marchand le L. Variations in bitter-taste receptor genes, dietary intake, and colorectal adenoma risk. *Nutr Cancer* 2013; 65(7): 982–90. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.807934>
52. National center for biotechnology information. SNP Database, rs978739 [cited 2022 Apr 10]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs978739#variant\\_details](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs978739#variant_details)
53. National center for biotechnology information. SNP Database, rs1357949 [cited 2022 Apr 10]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1357949#variant\\_details](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1357949#variant_details)

**E. Pileckaitė, G. Gedvilaitė, L. Kriaučiūnienė, R. Liutkevičienė**

**PITUITARY ADENOMA: LITERATURE REVIEW AND ASSOCIATION WITH *TAS2R16* (rs978739, rs1357949) GENE POLYMORPHISMS**

**Summary**

The pituitary gland is the primary regulatory gland in the endocrine system transmitting signals from the hypothalamus to target organs through hormone release. Through the release of hormones, the pituitary gland regulates vital physiological functions: growth, reproduction, metabolism, and the stress response. Disorders in the pituitary gland can cause damage, such as pituitary adenomas (PA). PA is the most common benign tumor aris-

ing from epithelial cells of the anterior pituitary gland. PA is one of the most common tumors of the central nervous system. PA is differentiated by hormone secretion into non-secretory (non-functional) and secretory (functionally active). Excess hormones secreted by PA can cause clinical syndromes, such as hyperprolactinemia (caused by excessive secretion of prolactin), acromegaly (due to excess growth hormone), and Cushing's syndrome (due to excessive production of the adrenocorticotrophic hormone ACTH). Studies show that the prevalence of adenomas in the population is approximately 80/100,000. The occurrence of PA is influenced not only by somatic or germ cell defects but also by environmental factors. The exact cause of PA is still unclear, but it is known that a small part (~5%) of PA due to hereditary syndromes is caused by gene changes. Considering the influence of environmental factors and genetic alterations that affect the occurrence of PA, new genetic markers can be searched to de-

tect this disease. One of the risk factors contributing to the development of PA and its aggressiveness is alcohol consumption. Excessive alcohol consumption affects not only the development of PA but also the manifestation of other cancers. A recent study has investigated the association of *TAS2R16* gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) with colon cancer, as SNPs in this gene have been found to increase alcohol dependence. Based on the association of *TAS2R16* SNPs with cancer, we decided to investigate the association of *TAS2R16* gene (rs978739, rs1357949) polymorphisms with PA.

**Keywords:** pituitary adenoma, *TAS2R16* rs978739 and rs1357949, single nucleotide polymorphisms.

Gauta:  
2022 05 06

Priimta spaudai:  
2022 06 11