

## Nöro-Onkolojide Genetik

*Genetics in Neuro-Oncology*

Pitüiter Adenomlarda Genomik Değişiklikler

*Genomic Alterations in Pituitary Adenomas*

# Hipofiz Adenomlarının Moleküler Genetik Özellikleri

Dr. Nurperi GAZIOĞLU

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

Hipofiz adenomları intrakranyal tümörlerin % 10'unu oluşturur. Aslında hipofiz adenomlarının sıklığı çok daha fazladır. Bunlar klinik bulgu vermeksizin yıllarca sessiz kalabilirler ve tesadüfen, bir başka nedenle tetkik edilirken veya otopside ortaya çıkabilirler. Otopside mikroadenoma rastlanma sıklığı %25'e varmaktadır. Hormon salgılamayan bu tümörler insidentaloma olarak adlandırılmaktadır.

Hipofiz bezi çeşitli salgı hücreleri içermektedir: Laktotroplar prolaktin, somatotroplar büyüme hormonu, kortikotroplar adrenokortikotrop hormon, tirotroplar tiroid stimulan hormon, gonadotroplar follikül stimulan hormon ve lüteinizan hormon salgırlar. Bu hücrelerin tümörleri farklı klinik özellikler göstermektedir. Hipofiz adenomu denildiği zaman tek bir homojen tümör tipi düşünmemeliyiz. Salgıladıkları hormona göre farklı biyolojik davranış özellikleri ve farklı etyopatogenezleri olabilir. Bir spektrum olarak düşünürsek, bir uçta tedaviye iyi yanıt veren, iyi sınırlı, yavaş büyüyen adenomlar, diğer yanda ise hiçbir tedavi yöntemiyle durdurulamayarak hızla büyüyen, çevre dokulara yayılan ve hatta merkezi sinir sistemi içinde veya uzak sistemik metastaz yapan hipofiz karsinomları vardır. Karsinom tanısı koymak için tek belirleyicinin tümörün morfolojik özellikleri veya büyüme hızı değil, metastaz yapmış olması kabul edilmektedir. Adenom ile karsinom arasında ise adenomlara oranla tedaviye daha dirençli, daha hızlı büyüyen ve çevre yapıları invazyon gösteren invaziv adenomlar yer almaktadır. Morfolojik olarak hepsi adenom olarak tanımlanan birçok tümör farklı davranışlar göstermekte ve prognozları farklı olmaktadır. Hipofiz tümörleriyle uğraşan uzmanların çok iyi bildiği bu bireysel farklılıkları anlamak ve prognozu

belirleyici parametreleri tanımlayabilmek, bu tümörleri sınıflayabilmek ve böylece hipofiz adenomlarını daha etkin bir şekilde tedavi edebilmek için tümör etyopatogenezini anlamak çok önemlidir. Son yıllarda hipofiz adenomlarının tümör genezisi ve proliferasyonu üzerine yoğun çalışmalar sürdürülmesine rağmen, elimizde henüz çok az kesinleşmiş bilgi vardır.

Hipofiz bezinde adenom gelişiminin hipotalamik etkiyle mi olduğu, yoksa hipofiz bezinin kendindeki bir patoloji sonucu mu geliştiği yıllarca tartışma konusu olmuştur. Hipotalamusun hipofiz üzerindeki kontrolü bilinmektedir. Hipotalamik hipotezin temelini bu bilgi oluşturmaktadır. Ancak 1990 yılında hipofiz adenomlarının monoklonal olduğunun yani tek bir hücrenin genetik bozulması neticesinde bu hücrenin çoğalmasıyla oluştuğunun gösterilmesiyle hipofizer hipotez ağırlık kazanmıştır.

Hipofiz hücresinde tümör gelişimini hangi etkenlerin başlattığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Tümör başlangıcından daha çok onkogenlerin aktivasyonu, progresyonundan ise, ilave genetik mütasyonlar (two hit, multiple hits teorileri), özellikle tümör süpresor genlerdeki inaktivasyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Onkogen aktivasyonu dominan etki göstermekten tümör süpresor gen inaktivasyonunun tek bir alelde görülmesi tümör oluşumu için yeterli değildir. Sağlıklı alelin de genetik bozulmaya uğraması, heterozigotluğun kaybı (LOH) durumunda tümör gelişimi başlar.

Şimdiye kadar kesinlik kazanan tek bilgi hücre membranındaki Gs proteinine bağlı GHRH reseptörünün, 20. kromozomda bulunan Gs- $\alpha$  geninde kodon 201 ve 227'de nokta mütasyonu, diğer adıyla Gsp mütasyonunun özellikle

akromegalik hastalarda sık (% 30-40 oranında) görüldüğüdür. Hormon salgılamayan adenomların % 10'unda, ACTH salgılayan adenomların % 6'sında Gsp mütasyonu gösterilmiştir. Buna karşılık Prolaktinomalarda ve TSH salgılayan adenomlarda Gsp mütasyonu görülmez. GHRH reseptörü/G proteini/ Adenil-siklaz/ cAMP yolunda GTPaz mütasyonu varsa c-AMP yapımı durmaz. Hücre siklüsünü kontrol eden siklin D1 ve D3 sürekli uyarılır. Rb proteininin, fosforilasyonu sonucu transkripsiyon faktörü olan E2F serbest kalır ve hücre siklüsü G1'den S'e ilerler. Ayrıca pRb ile E2F'in birleşmesini engelleyen ras geni de uyarılır.

Hücre siklüsünü kontrol eden siklinlerin de tümör gelişiminin erken evrelerinde etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. İnvazyon ise, daha çok p27, p53, pRb ile ilintili bulunmuştur.

11q13' te bulunan MEN-1 geninin mütasyonu (LOH yani alel kaybı) paratiroid adenomu, pankreas adacık tümörü ve hipofiz adenomu şeklinde multipl endokrin neoplaziye neden olmaktadır. Genellikle ailevi akromegalilerde görülmekle beraber sporadik tümörlerde de MEN-1 geninde mütasyona rastlanmaktadır. MEN'de en sık rastlanan hipofiz adenomu prolaktinomadır.

Pituitary tumor transforming gene (PTTG), 1997 yılında, rat hipofiz adenomu GH4 hücrelerinden izole edilmiştir. PTTG mütasyonu hayvanlarda hipofiz adenomu gelişmesine neden olmakta ve insan hipofiz adenomları tarafından aşırı eksprese edilmektedir. FGF2'nin yapımını ve angiogenezi uyarır. İnvazyonla ilişkilidir.

13q14'de lokalize Rb geni "Knocked out" farelerde retinoblastom değil, ACTH prekürsörü POMC geni eksprese eden büyük hipofiz tümörleri gelişmektedir. Ancak insan hipofiz tümörlerinde alel kaybı gösterilmemiştir. Bu genin çok yakınındaki bir gen mütasyonunda agresif tümörler görülmektedir.

17. Kromozomda lokalize nükleer bir protein olan p53, tümör süpresyonunda fizyolojik bir rol

oynamaktadır. Hücre DNA'sı hasarlandığında, p 21 üzerinden etki edip hücre siklüsünü durdurmakta ve DNA hasarının onarılmasını sağlamaktadır. DNA hasarının onarılamaması durumunda hücreyi apoptoza götürmektedir. p53 mütasyonunda ise DNA hasarlı hücre hızla çoğalmakta ve invaziv tümör oluşmaktadır. p53 knock out farede endokrin tümörler gelişmesine rağmen hipofiz adenomu görülmemektedir. Normal p53'ün yarı ömrü çok kısa olduğundan immünohistokimyasal olarak gösterilemez. Ancak mütant formu TP53 hipofiz adenomlarında (-), invaziv adenomların bir kısmında (+), karsinomların tümünde (+)'tir.

12 p 13'te lokalize p27'nin ekspresyonu bütün tümör gruplarında azalmış olup, karsinomlarda görülmez. Eksikliğinde agresif tümör gelişimi olur.

11q13'de lokalize olan siklin D1 hücre siklüsünü kontrol eder. CCND-1/CDK4 yolu ile hücre siklüsünün G1'den S fazına geçmesini sağlar. Büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Exon 4/ intron 4 bölgesinde G/A gen polimorfizmi (G870A) görülebilir. İnsanda, salgı yapmayan adenomlarda %59, BH adenomlarında %31 oranında gösterilmiştir.

5p13'de lokalize ras geninin H,K ve N formları vardır. pRb'nin E2F'ye bağlanmasını engelleyerek hücre siklüsünü G1'den S fazına geçmesi için uyarır.

H-ras gen mütasyonu insan hipofiz adenomlarından özellikle prolaktinomalarda gösterilmiştir. Malign transformasyon göstergesidir.

Sonuç olarak, hipofiz adenomu gelişiminin multifaktoriyel olduğu kabul edilmektedir. Başlangıçta tek bir hücrede somatik nokta mütasyonun görüldüğü, ikincil mütasyonlarla olayın ilerlediği, çevre faktörleri, büyüme faktörleri, hormonlar ve reseptörlerdeki değişikliklerin tümörlerin biyolojik davranışına etki ettiği düşünülmektedir. Henüz tümörigenezdeki tüm basamaklar aydınlatılamamıştır.