

Molekularne aspekty guzów przysadki

Gabriela Melań-Mucha

Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej, Instytut Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Gruczolaki przysadki należą do dość powszechnie występujących nowotworów i stanowią ok. 15% guzów wewnątrzczaszkowych u ludzi. W badaniach autopsyjnych guzy te stwierdza się aż u 25% populacji, ale tylko jedna trzecia tych nowotworów manifestuje się klinicznie. Dlaczego zatem znaczna część tych guzów jest klinicznie niema, a raki przysadki stanowią prawdziwą rzadkość? Postęp w badaniach nad patogenezą guzów przysadki jest dość powolny, co wynika z następujących ograniczeń: małej dostępności ludzkich przysadek, braku odpowiednich ludzkich linii komórkowych w hodowli oraz znaczących odmienności w onkogenezie przysadki u ludzi i zwierząt (np. u gryzoni tworzenie gruczolaków najczęściej poprzedza hiperplazja komórek przysadki). U ludzi większość guzów przysadki to gruczolaki o monoklonalnym pochodzeniu, wywodzące się z pojedynczej zmutowanej komórki części gruczołowej przysadki, rzadziej rozwój gruczolaka przysadki poprzedza hiperplazja.

Tak jak w innych nowotworach podstawowe znaczenie w powstawaniu guzów przysadki odgrywa aktywacja protoonkogenów (*GNAS1*, *PTTG*) oraz inaktywacja genów supresorowych (*MEN1*, *CNC1*), chociaż mutacje

w klasycznych onkogenach obserwowane są w guzach przysadki rzadko. Ponadto postulowany i częściowo udokumentowany jest wpływ niektórych hormonów podwzgórzowych, obwodowych i przysadkowych oraz ich receptorów (np.: GHRH, receptor dopaminowy D2, receptor PRL, estrogeny, receptor trijodotyroniny), a także czynników wzrostowych (np. FGF, EGF, TGF) w powstawaniu gruczolaków przysadki.

Dalsze badania wyjaśniające, które z tych zmian stanowią pierwotną przyczynę powstawania gruczolaków przysadki, a które są jedynie następstwem transformacji nowotworowej, mogą stanowić przesłankę do rozwoju terapii genowej.

Słowa kluczowe: onkogeny, geny supresorowe, hormony, czynniki wzrostu, gruczolaki przysadki



Gabriela Melań-Mucha
Instytut Endokrynologii
91-425 Łódź, ul. Sterlinga 3
tel/fax: +42 6365427
e-mail: g.m-mucha@wp.pl

Przysadka jest gruczołem wydzielania wewnętrznego położonym w siodle tureckim na podstawie mózgu. Odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy u ludzi nadzorując, między innymi, tak ważne procesy, jak: wzrost, rozmnażanie i metabolizm. Zbudowana jest z dwóch części: gruczołowej (przedni płat przysadki) i nerwowej (tylny płat przysadki). Większość guzów przysadki rozwija się z części gruczołowej, która jest zbudowana z pięciu typów komórek: somatotropowych (GH), laktotropowych (PRL), kortykotropowych (ACTH), tyreotropowych (TSH) i gonadotropowych (FSH, LH).

Guzy przysadki – dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące guzów przysadki są dość skąpe. Pacjenci ze zdiagnozowanymi gruczolakami przysadki nie należą do często spotykanych chorych w gabinecie endokrynologicznym. Jednak jak wynika z badań autopsyjnych guzy przysadki należą do bardzo często występujących patologii, bowiem w nie wyselekcjonowanym materiale sekcyjnym stwierdza się je u ok. 20% populacji [1]. Ponadto częstość tych guzów rośnie wraz z wiekiem pacjenta i w populacji osób powyżej 50 roku życia częstość ich sięga 30% [1]. Podobnie wysoki odsetek guzów przysadki jest stwierdzany w oparciu o nowoczesną diagnostykę obrazową (tomografię

komputerową i rezonans magnetyczny) [2]. Guzy przysadki rzadko występują u młodzieży, mniej niż 8% tych guzów ujawnia się przed 20 rokiem życia [3]. Z nieznanymi dotychczas powodów manifestacji klinicznej ulega jednak bardzo znikomą część tych nowotworów. Według badań epidemiologicznych zakończonych przed 1969 rokiem częstość guzów przysadki, które zmanifestowały się klinicznie wynosiła ok. 1,85 na 100 000 mieszkańców [4]. Późniejsze dane mówiły, że częstość pacjentów z jawnymi klinicznie guzami przysadki wynosi 0,02 do 0,03%. Dane te jednak wydawały się mało wiarygodne, albowiem opierały się jedynie na informacjach z dużych ośrodków leczniczych. Na ostatnim Zjeździe ENEA w Sorrento (kwiecień 2004 r.) przedstawiono wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w Belgii, w dwóch regionach obejmujących łącznie 45 tys. mieszkańców. W tej populacji częstość występowania jawnych klinicznie guzów przysadki oszacowano na 0,1% (1 przypadek na 1000 mieszkańców) [5].

Guzy przysadki stanowią ok. 15% guzów wewnątrzczaszkowych, oraz aż 25% wszystkich operowanych guzów czaszki. Przy dużej częstości występowania tych nowotworów, kolejną intrygującą informacją jest wybitna rzadkość raków przysadki. Dotychczas w piśmiennictwie dobrze

udokumentowano jedynie ok. 65 przypadków raków. Większość z nich wydzielala ACTH i PRL, a guzy nieczynne hormonalnie stanowiły znikomy odsetek raków [6]. Zatem, w onkologicznym ujęciu problemu, guzy przysadki są nowotworami łagodnymi (nie dającymi odległych przerzutów). Jednak, ciężkie objawy kliniczne wynikające z aktywności hormonalnej tych guzów (akromegalia, choroba Cushinga), oraz ich wewnątrzczaszkowa lokalizacja i trudności w doszczętnym, i nie okaleczającym pacjenta, usunięciu tych guzów, a także ich nawrotowość sprawiają, że nazwanie tych nowotworów „łagodnymi” wydaje się mylące nie tylko dla pacjentów, ale i dla lekarzy nie znających specyfiki tych guzów.

Powstawanie nowotworów – informacje ogólne

Jak w każdym nowotworzeniu, tak i w powstawaniu guzów przysadki wyróżnia się 3 etapy: etap inicjacji, promocji i progresji nowotworu. Przyjmuje się, że do inicjacji nowotworu dochodzi wskutek aktywacji onkogenów i genów mutatorowych oraz inaktywacji genów supresorowych. Klasyczne onkogeny i geny supresorowe kodują produkty białkowe biorące udział w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki i w kontroli wzrostu tkanek, regulując takie procesy, jak: proliferacja, apoptoza i różnicowanie (czynniki wzrostowe i ich receptory, kinazy białkowe, czynniki transkrypcyjne, białka wiążące GTP, czynniki adhezyjne, białka cytoszkieletu i mitochondrialne). Według Roberta A. Weinberga „nowotwór zaczyna powstawać wówczas, gdy komórka wyłamuje się spod kontroli mechanizmów decydujących o jej podziałach i lokalizacji”. Wiadomo również, że u podstaw powstawania masy guza leży zaburzenie równowagi komórkowej i względna przewaga namnażania komórek (prolifерacja) na ich śmiercią (apoptoza, nekroza).

Jednak, jak wynika z badań, mutacje w klasycznych onkogenach, czy inaktywujące mutacje w genach supresorowych rzadko występują w gruczolakach przysadki i nie odgrywają istotniejszej roli w nowotworzeniu przysadkowym. Obserwacje dotyczące podstaw molekularnych powstawania guzów w innych gruczolach wydzielania wewnętrznego wyraźnie wskazują, że mechanizmy te są odmienne w porównaniu z nowotworami nie endokrynnymi.

Patogeneza guzów przysadki

Od momentu wykazania, że gruczolaki przysadki są guzami o charakterze monoklonalnym [7], przyjęto, że to wewnętrzny defekt pojedynczej komórki progenitorowej jest odpowiedzialny za wyłamanie się jej spod mechanizmów regulujących wzrost, a następnie za klonalną ekspansję oraz ostatecznie za powstanie gruczolaka. Przez analogię do nowotworzenia w innych narządach, genami

kandydatami w onkogenezie przysadki mogą być wszystkie czynniki, które w fizjologii kontrolują wzrost i różnicowanie się komórek przysadki oraz ich aktywność sekrecyjną. Należą do nich geny: dla hormonów podwzgórza i ich receptorów, dla hormonów obwodowych i ich receptorów, dla wewnątrz przysadkowych czynników wzrostu i ich receptorów, dla czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w organogenezę przysadki oraz czynników uczestniczących w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki w ukształtowanym narządzie.

Rola hormonów podwzgorzowych i obwodowych

Jak wiadomo, neurohormony podwzgórza (zarówno statyny jak i liberyny) oraz hormony obwodowe są silnymi regulatorami syntezy i wydzielania hormonów przysadkowych, a także regulatorami wzrostu odpowiednich typów komórek przysadki. Hipoteza o nadmiernej stymulacji (przez liberyny) i/lub osłabionej inhibicji (przez statyny) komórek przysadki przez neurohormony podwzgórza w patogenezie guzów przysadki jest postulowana od wielu lat [8] i doczekała się wielu potwierdzających wyników w badaniach eksperymentalnych. Na przykład u myszy transgenicznych z nadekspresją GHRH dochodzi do rozwoju hiperplazji komórek somatotropowych, a następnie powstania gruczolaka somatotropowego przysadki [9]. U myszy transgenicznych (*Drd2^{-/-}*) pozbawionych receptora dopaminergicznego D2 (D2R), a tym samym pozbawionych hamującego wpływu dopaminy na funkcję i wzrost laktotropów, dochodzi do powstania gruczolaków laktotropowych przysadki u samic i samców [10]. Jednak guzy te cechuje wyraźny dymorfizm płciowy, a mianowicie u samic pozbawionych D2R poza hiperprolaktynemią dochodzi do hiperplazji laktotropów widocznej między 9 a 12 miesiącem życia, podczas gdy u samców, w tym okresie, przysadki pozostają niezmiennione. Między 17 a 20 miesiącem życia gruczolaki laktotropowe stwierdza się u zwierząt obu płci; u samic są to duże guzy, 50-krotnie większe od prawidłowej przysadki, wykazujące ekspansję nadsiodłową i naciekanie sąsiednich struktur; u samców natomiast przysadki w całości wykazują jedynie nieznaczne powiększenie, mimo wieloogniskowego rozwoju gruczolaków (bez towarzyszącej hiperplazji laktotropów), co wskazuje na odmienne wewnątrzkomórkowe mechanizmy prowadzące do powstania tych guzów u samic i samców. Obserwacje te pozostają w zgodzie z teorią nadmiernej stymulacji czy osłabionej inhibicji, a uzyskane wyniki potwierdzają jedynie krytyczną rolę GHRH i dopaminy w kontroli proliferacji i sekrecji, odpowiednio, somato- i laktotropów. Znacznie większym zaskoczeniem były obserwacje poczynione u myszy pozbawionych receptora prolaktynowego (*Prlr^{-/-}*). Hiperprolaktynemia u tych myszy była

faktem przewidywalnym, ze względu na znane ultrakrótkie sprzężenie zwrotne, w którym PRL jest czynnikiem nasilającym hamujący wpływ dopaminy poprzez zmianę aktywności hydroksylazy tyrozynowej, kluczowego enzymu w syntezie dopaminy [11]. Myszy *Prlr^{-/-}* charakteryzuje wcześniej ujawniająca się i bardziej nasiloną hiperprolaktynemię niż obserwowana u myszy *Drd2^{-/-}*. Ponadto hiperplazja laktotropów występuje u myszy *Prlr^{-/-}* wcześniej, a jej nasilenie i wielkość guzów są większe niż u myszy *Drd2^{-/-}*. Łączny defekt obu typów receptorów *Drd2^{-/-}* i *Prlr^{-/-}* u samców wywołuje addytywne nasilenie zmian w przysadce: najbardziej nasiloną hiperprolaktynemię i największe rozmiary gruczolaków w porównaniu z myszami z izolowanym niedoborem receptorów. Należy podkreślić, że u wszystkich omawianych szczepów występuje wyraźny dymorfizm płciowy, z mniejszym nasileniem zmian w przysadce u samców [12]. Obserwacje omówionych wyżej mysich knockout-ów dostarczyły nowych dowodów, które silnie sugerują, że PRL jest głównym fizjologicznym regulatorem neuronów guzowo-lejkowych i jest konieczna w utrzymaniu odpowiednich stężeń dopaminy w przysadkowym krążeniu wrotnym. Z kolei, addytywny efekt obydwu modyfikacji genetycznych (*Prlr^{-/-}* + *Drd2^{-/-}*) na rozwój gruczolaków przysadki sugeruje niezależny od dopaminy udział PRL w powstawaniu guzów przysadki, podpowiadając poszukiwanie defektu receptora PRL, szczególnie w makrogruczolakach przysadki.

Jednak, jak wynika z badań prowadzonych na ludzkich guzach przysadki, aktywujące mutacje genów kodujących hormony podwzgórza czy ich receptory (włączając GHRH-R, GnRH-R, TRH-R, D2R, sstr2 i 5) są niezmiernie rzadkie i nie wydają się odgrywać istotniejszej roli w patogenezie tych nowotworów u ludzi [13-16]. Podobnie rzadko stwierdza się mutacje genów kodujących hormony obwodowe czy ich receptory. W przypadku rzadkich gruczolaków tyreotropowych stwierdzono mutację somatyczną receptora dla trijodotyroniny powodującą osłabienie hamującego wpływu tego hormonu na wydzielanie TSH, co jak sugerują badacze może być przyczyną powstania gruczolaka [17]. Podobnie, mutacja receptora glikokortykoidów prowadząca do uogólnionej oporności na glikokortykoidy, a tym samym do braku zwrotnego hamowania wydzielania ACTH przez glikokortykoidy, może poprzedzać i być przyczyną rozwoju gruczolaka adrenokortykotropowego [18]. Rola estrogenów w powstawaniu guzów przysadki jest znana od dawna i doczekała się wielu potwierdzeń doświadczalnych. Estrogeny są miogenami dla laktotropów i gonadotropów. Wysokie dawki estrogenów indukują hiperplazję laktotropów i powstanie gruczolaków prolaktynowych u gryzoni. Estrogeny wywołują taki efekt poprzez nasilenie ekspresji PTTG (pituitary tumor transforming gene),

bFGF, TGF, VEGF i galaniny. Powstawanie guzów przysadki u ludzi pod wpływem wysokich dawek estrogenów obserwowano jedynie u transseksualistów. Na komórkach guzów prolaktynowych stwierdza się obecność receptorów estrogenowych α i β oraz izoformy receptora estrogenowego ulegającej aktywacji niezależnie od obecności ligandu [19, 20].

Rola czynników wzrostowych

Wiadomo, że przysadka jest źródłem wielu czynników wzrostowych, które kontrolują ekspresję genów oraz proliferację i migrację komórek przysadki działając na drodze para lub autokrynej [21]. Głównym źródłem tych czynników są zróżnicowane komórki przysadki. Spośród klasycznych czynników wzrostowych znaczącą rolę w powstawaniu guzów przysadki wydają się odgrywać takie czynniki jak: bFGF, FGF4, TGF α i β , NGF. TGF α jest silnym mitogenem dla laktotropów, a wzrost stężeń mRNA TGF α poprzedza hiperplazję laktotropów zaindukowaną podawaniem estrogenów, natomiast spadek obserwowany jest podczas leczenia bromokryptyną [22]. U myszy transgenicznym z nadekspresją TGF α po okresie hiperplazji laktotropów, dochodzi do rozwoju prolaktynoma u 12-miesięcznych zwierząt [23]. Podobnie, bFGF jest potencjalnym mitogenem dla laktotropów i czynnikiem proangiogenym dla przysadki. Jednak dane dotyczące mitogennych właściwości bFGF pozostają kontrowersyjne, a znaczenie ekspresji bFGF i jego receptorów dla rozwoju poszczególnych typów gruczolaków nadal niewyjaśnione. Wiadomo natomiast, że w indukowanej estrogenami hiperplazji laktotropów u gryzoni obserwowany jest wzrost ekspresji bFGF i PTTG, co poprzedza powstanie gruczolaków przysadki [24]. Lepiej udokumentowaną rolę w powstawaniu guzów przysadki odgrywa inny członek należący do rodziny czynników wzrostu fibroblastów, a mianowicie FGF4. FGF4 jest produktem genu *hst* (heparin-binding secretory transforming gene) i silnym mitogenem dla laktotropów zarówno in vivo jak i in vitro. Ekspresja FGF4 jest obserwowana jedynie w tkankach embrionalnych i nowotworowych [21]. Komórki GH4 transfekowane *hst* tworzą guzy bardziej agresywne przy przeszczepianiu, a FGF4 poza stymulacją proliferacji laktotropów, nasila także wydzielanie prolaktyny [25]. Ponadto wiadomo, że ok. 30% ludzkich prolaktynoma wykazuje silną immunoreaktywność dla FGF4, co koreluje z inwazyjnością guza [26]. W 2002 roku Ezzat i wsp. [27] opisali kadłubową formę receptora FGFR4 pochodzącą z ludzkich guzów przysadki (pituitary tumor derived – ptd), która jest ciągle fosforylowana i posiada silne transformujące właściwości in vivo i in vitro. U myszy transgenicznym dla ptd-FGFR4 dochodzi do rozwoju guza prolaktynowego przypominającego ludzkiego prolaktynoma. Kolejnym czynnikiem najprawdopodobniej

zaangażowanym w nowotworzenie przysadkowe jest obecny również w przysadce czynnik wzrostu nerwów (NGF). Bierze on udział w różnicowaniu komórki laktotropowej i w utrzymaniu jej fenotypu. NGF wspólnie z bFGF i EGF stymulują syntezę PRL i ekspresję receptorów dopaminergicznych D2. U myszy transgenicznych dla NGF dochodzi do rozwoju hiperplazji laktotropów bez formowania gruczolaka, a przerwanie pętli NGF - specyficzny receptor wydaje się odgrywać kluczową rolę w progresji prolaktynoma u człowieka [28].

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych, mutacje w dotychczas omówionych genach (kandydatach) dla hormonów podwzgórzowych, obwodowych i czynników wzrostowych są rzadkie i nie wydają się być główną przyczyną powstawania guzów przysadki, a jedynie odgrywają rolę czynników promocyjnych.

Geny odpowiedzialne za inicjację gruczolaków przysadki

Jakim zatem genom przypisuje się kluczową rolę w patogenezie guzów przysadki? Tabela I przedstawia nazwy tych genów, mechanizmy poprzez które, dochodzi do ich aktywacji czy inaktywacji, oraz typy gruczolaków przysadki, lub zespoły chorobowe, do których zaburzenia te prowadzą.

Mutacja w genie *GNAS1* była jedną z pierwszych mutacji opisanych w gruczolakach przysadki [29]. Jest ona przyczyną rozwoju znacznego odsetka guzów somatotropowych. Gen *GNAS1* koduje podjednostkę α białka G stymulującego związanego z receptorami dla hormonów. Prawidłowa podjednostka α wiąże GDP/GTP i posiada aktywność GTP-azy. Mutacja α podjednostki (Arg201>Cys; Gln227>Arg) powoduje utratę aktywności GTP-azy, a poprzez to konstytutywną aktywację cykazy adenylowej i wzrost stężenia cyklicznego AMP w komórce, a w konsekwencji wzrost zależnego od cAMP czynnika transkrypcyjnego CREB (cAMP response-element binding protein). Mutacja genu *GNAS1* występuje i jest uważana za przyczynową 40% gruczolaków somatotropowych, 10% guzów nieczynnych hormonalnie i 5% guzów adrenokortykotropowych oraz zespołu McCune-Albright [29,30].

Mutacja w genie *MEN1* prowadzi do powstanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (MEN 1), w którym poza nadczynnością przytarczyc występują guzy przysadki i endokrynne guzy trzustki. Gen *MEN1* (11q13) koduje białko meninę (610 aminokwasów) najprawdopodobniej działające jako represor transkrypcji współdziałając z JunD i TGF β -SMAD3 [31,32]. Mutacje w tym genie rzadko występują w sporadycznych gruczolakach przysadki.

Kolejna mutacja, która jest przyczyną zespołu Carney'a, w obrazie którego występują: gruczolaki przysadki (głównie somatotropowe), guzkowy przerost nadnerczy z towarzyszącym ACTH-nieza-

leżnym zespołem Cushinga, śluzaki serca i skóry oraz znamiona na skórze, jest mutacja inaktywująca genu *PRKAR1* (*CNC1*). Gen ten koduje typ 1 jednostki regulatorowej (R1) dla PKA. Prawidłowa jednostka pełni kluczową rolę w ochronie przed ciągłą aktywacją jednostek katalitycznych PKA. Jej mutacja powoduje więc ciągłą aktywację PKA. Stwierdza się ją u 50% pacjentów z zespołem Carney'a, natomiast rzadko występuje w sporadycznych gruczolakach [33, 34,35].

Pituitary tumor transforming gene (*PTTG*) to kolejny gen, a właściwie rodzina genów, którym przypisuje się kluczową rolę w powstawaniu guzów przysadki [36]. Produkty białkowe tych genów regulują cykl komórkowy i separację chromatyd. Nadmierna ekspresja *PTTG* prowadzi do zaburzeń separacji chromatyd, aneuploidii, niestabilności chromosomów i zaburzeń w cyklu komórkowym. *PTTG* jest czynnikiem transformującym dla komórek przysadki zarówno w doświadczeniach *in vivo* jak i *in vitro*. U myszy transgenicznych z nadmierną ekspresją *PTTG* dochodzi do rozwoju hiperplazji, a w konsekwencji do powstania gruczolaków przysadki. Z kolei myszy pozbawione *PTTG* cechuje hipoplazja przysadki i wysp trzustkowych z towarzyszącą cukrzycą [37, 38]. Przyjmuje się, że *PTTG* działa poprzez bFGF i VEGF na wzrost i angiogenezę przysadki. Wiadomo, że w indukowanym estrogenami prolaktynoma u szczurów nadmierna ekspresja *PTTG* jest wczesnym zjawiskiem w procesie powstawania guza i poprzedza jego pojawienie się [39]. *PTTG* wydaje się zatem uczestniczyć zarówno w inicjacji jak i w progresji guzów przysadki.

Znaczenie pozostałych zaburzeń genetycznych występujących w guzach przysadki nie wydaje się być kluczowe w powstawaniu tych nowotworów. Zaburzenia te zostały szeroko przedyskutowane w obszernym review opracowanym przez Melmeda [40], w którym autor omawia również znaczenie genów zaangażowanych w organogenezę przysadki, takich jak: *Prop1*, *Pit1* *Tpit1* i innych. Mutacje w tych genach mogą czasami prowadzić do wystąpienia efektu masy w przysadce (pseudoguz), chociaż najczęściej są przyczyną hipoplazji z izolowaną lub złożoną niedoczynnością przysadki.

Podsumowanie

Guzy przysadki są guzami o charakterze monoklonalnym (głównie), w których rozwoju istotną rolę odgrywają, jako czynniki promocyjne, hormony podwzgórza, hormony obwodowe oraz miejscowe czynniki wzrostu i ich receptory. Ze szlaków wewnątrzkomórkowych najistotniejsza rolę odgrywa cykliczny AMP oraz kinaza proteinowa A. Udział klasycznych onkogenów i genów supresorowych w nowotworzeniu przysadkowym jest niewielki, a tory mutacyjne dla poszczególnych typów gruczolaków są odmienne.

Tabela 1. Geny zaangażowane w powstawanie guzów przysadki

Nazwa genu	Mechanizm aktywacji	Typ gruczolaka/zespół
<i>GNAS1 (Gsp)</i>	mutacja aktywująca	GH-oma (40%), Z. McCune-Albright
<i>PRKAR1(CNC1)</i>	mutacja inaktywująca	Z. Carney'a
<i>MEN1</i>	mutacja inaktywująca	MEN 1
<i>PTTG</i>	nadekspresja	wszystkie typy

Piśmiennictwo

- Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB et al. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 304: 156-158
- Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993;187: 1-14
- Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1135-1140
- Gold EB. Epidemiology of pituitary adenomas. *Epid Rev* 1981; 3: 163-183
- Beckers A, Adam C, Circarelli A, et al. Approaching the true prevalence of pituitary tumors. 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association, April 24-27, 2004, Napoli, Italy; Abstracts, O1.1, 23 (abstr)
- Popovic V. Non functioning pituitary adenomas (NFPA). 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association, April 24-27, 2004, Napoli, Italy; Abstracts, MTE1.1, 37 (abstr)
- Herman V, Fagin J, Gonsky R et al. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1427-1433
- Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998; 19: 798-827
- Mayo KE, Hammer RE, Swanson LW et al. Dramatic pituitary hyperplasia in transgenic mice expressing a human growth hormone-releasing factor gene. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 606-612
- Asa SL, Kelly MA, Grandy DK, Malcolm JL. Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 1999; 140: 5348-5355
- DeMaria JE, Lerant AA, Freeman ME. Prolactin activates all three populations of hypothalamic neuroendocrine neurons in ovariectomized rats. *Brain Res* 1999; 837: 236-241
- Schuff KG, Hentges ST, Kelly MA et al. Lack of prolactin receptor signaling in mice results in lactotroph proliferation and prolactinomas by dopamine-dependent and -independent mechanisms. *J Clin Invest* 2002; 110: 973-981
- Chanson P, De Roux N, Young J et al. Absence of activating mutations in the GnRH receptor gene in human pituitary gonadotroph adenomas. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 157-160
- Faccenda E, Melmed S, Bevan JS, Eidne KA. Structure of the thyrotrophin-releasing hormone receptor in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 341-347
- Lee EJ, Kotlar TJ, Ciric I et al. Absence of constitutively activating mutations in the GHRH receptor in GH-producing pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3989-3995
- Ballare E, Persani L, Lania AG et al. Mutation of somatostatin receptor type 5 in an acromegalic patient resistant to somatostatin analog treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3809-3814
- Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TR β can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5572-5576
- Karl M, Lamberts SW, Koper JW et al. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Phys* 1996; 108: 296-307
- Shupnik MA, Pitt LK, Soh AY et al. Selective expression of estrogen receptor alpha and beta isoforms in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3965-3972
- Chaidarun SS, Swearingen B, Alexander JM. Differential expression of estrogen receptor- β (ER β) in human pituitary tumors: functional interactions with ER α and a tumor-specific splice variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3308-3315
- Spada A. Growth factors and human pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 255-257
- Ray D, Melmed S. Pituitary cytokine and growth factor expression and action. *Endocrine Rev* 1997; 18: 206-228
- McAndrew J, Paterson AJ, Asa SL et al. Targeting of transforming growth factor- α expression to pituitary lactotrophs in transgenic mice results in selective lactotroph proliferation and adenomas. *Endocrinology* 1995; 136: 4479-4488
- Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z et al. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nat Med* 1999; 5: 1317-1321
- Shimin I, Huttner A, Said J et al. Heparin-binding secretory transforming gene (hst) facilitates rat lactotrope cell tumorigenesis and induces prolactin gene transcription. *J Clin Invest* 1996; 97: 187-195
- Shimon I, Weiss MH, Hinton DR, Melmed S. Prolactinomas express human heparin-binding secretory transforming gene (hst) protein product: marker of tumour invasiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 23-29
- Ezzat S, Zheng L, Zhu X-F et al. Targeted expression of a human pituitary tumor-derived isoform of FGF receptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis. *J Clin Invest* 2002; 109: 69-78
- Missale C, Boroni F, Losa M et al. Nerve growth factor suppresses the transforming phenotype of human prolactinomas. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993; 90: 7961-7965
- Vallar R, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987; 330: 566-568
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-1695
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404-407
- Gobl AE, Berg M, Lopez-Egido JR et al. Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1447: 51-56
- Kirschner LS, Carney JA, Pack SD et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nature Genet* 2000; 26: 89-92
- Stratakis CA, Jenkins RB, Pras E et al. Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentation, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3607-3614
- Casey M, Vaughan CJ, He J et al. Mutations in the protein kinase A R1 α regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest* 2000; 106: R31-38
- Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 433-441
- Zou H, McGarry TJ, Brenal T, Kirschner MW. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis. *Science* 1999; 285: 418-422
- Abbud R, Chesnokova V, Heaney T et al. Molecular pathogenesis. 8th International Pituitary Congress. Pituitary Society, New York, USA, 2003, Program and Abstracts, S1, 18 (abstr)
- Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nature Medicine* 1999; 5: 1317-1321
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112(11): 1603-1618