

Molecular aspects of the etiopathogenesis of the parathyroid gland diseases

Katarzyna Łącka

Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan

Abstract

Current views on the molecular aspects of familial parathyroid gland diseases have been presented (familial primary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism).

Their inherited mode and genetic abnormalities have been described. Particularly, the following genes: *HRPT2*, *MEN1*, *RET*, *CASR*, *GNAS* have been shown. Localization, structure, expression and structural changes (mutations) found in patients with familial parathyroid gland diseases have been presented. Attention has been paid to clinical and histopathologic symptoms, which should indicate the need to undertake genetic studies.

Key words: *familial primary hyperparathyroidism – hypoparathyroidism – pseudohypoparathyroidism – HRPT 2 gene – MEN1 gene – PTH gene – CASR gene – GNAS 1 gene*

✉ Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine
Poznan University of Medical Sciences
Przybyszewski Str. 49; 60355 Poznań
e-mail: K_Lacka@wp.pl

Molekularne aspekty etiopatogenezy chorób przytarczyc

Katarzyna Łącka

Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat molekularnych podstaw rodzinnie występujących chorób przytarczyc (rodzinnie występującą pierwotną nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc oraz rzekomą niedoczynność przytarczyc).

Omówiono sposób dziedziczenia tych chorób oraz zmiany genetyczne. Szczególnie opisano następujące geny: *HRPT2*, *MEN1*, *RET*, *CASR*, *GNAS*. Podano lokalizację tych genów, ich strukturę i ekspresję oraz zmiany strukturalne (mutacje) znalezione u osób z chorobami przytarczyc rodzinie występującymi. Zwrócono uwagę na objawy kliniczno-histopatologiczne stanowiące wskazanie do przeprowadzenia genetycznych.

Słowa kluczowe: *rodzinna nadczynność przytarczyc – niedoczynność przytarczyc – rzekoma niedoczynność przytarczyc – gen HRPT2 – gen MEN1- gen PTH – gen CASR – gen GNAS1*

✉ Dr hab. Katarzyna Łącka
Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego
Przybyszewskiego 49, 60355 Poznań
e-mail: K_Lacka@wp.pl

Przytarczycy (w liczbie czterech: dwie pary) położone są najczęściej na tylnej powierzchni bocznych płatów tarczycy, symetrycznie w pobliżu górnego i dolnego ich bieguna. Jednak w około 10-15% przypadków zarówno lokalizacja jak i liczba gruczołów przytarczycznych może być nietypowa. Obecność przytarczyc stwierdza się np. wewnątrz gruczołu tarczowego, lub w śródpiersiu przednim czy tylnym. Waga każdej z przytarczyczek wynosi około 40 mg.

Gruczoły przytarczyczne powstają z endodermi trzeciej i czwartej kieszonki skrzelowej jelita głowowego. Zbudowane są zasadniczo z dwóch rodzajów komórek: komórek głównych (ciemne) oraz komórek oksyfilnych.

Głównym hormonem wydzielanym przez komórki główne przytarczyc jest preproparathormon składający się ze 115 aminokwasów (AA), z którego następnie, w wyniku cięć enzymatycznych, powstaje parathormon (90 AA) oraz parathormon: PTH (84 AA). Największą aktywność biologiczną wykazuje 34 – aminokwasowy N - końcowy fragment PTH.

Wydzielanie PTH podlega sprzężeniu zwrotnemu w zależności od stężenia Ca^{++} oraz aktywnego metabolitu witaminy D_3 ($1.25(OH)_2D_3$). Fizjologicznie wydzielanie parathormonu zwiększa się wraz z wiekiem, szczególnie u kobiet, u których powyżej 70. r.ż. jego stężenie w surowicy podwyższa się dwukrotnie.

Podział chorób przytarczyc.

Choroby przytarczyc można podzielić na: nadczynność, niedoczynność oraz rzekomą niedoczynność przytarczyc.

Tab. 1. Podział chorób przytarczyc

<p>I. Nadczynność przytarczyc</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotna [gruczolak jednego (ok.80%) lub kilku przytarczyc, rozrost komórek głównych (15-18%), rak (1-2%)] <ul style="list-style-type: none"> - sporadyczna - <u>rodzinną: izolowana i składowa zespołu MEN</u> 2. Wtórna <ul style="list-style-type: none"> - ostra i przewlekła niewydolność nerek - zespoły upośledzonego wchłaniania wapnia (np. wrodzona krzywica witamino-D-zależna) - osteodystrofia wątrobowa - hipomagnezemia - okres ciąży i laktacji (fizjologiczna) 3. Trzecziorzędowa 4. Rzekoma (ektopowe wydzielanie PTH, substancji PTH-podobnych, prostaglandyn (PGE2), steroli w raku płuca – 35%, nerki – 24%, jajnika – 8%, trzustki, wątroby, jelita grubego) <p>II. Niedoczynność przytarczyc</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. jatrogena (pooperacyjna, po leczeniu ¹³¹I, po naświetlaniu RTG) 2. samoistna <ul style="list-style-type: none"> - <u>izolowana wrodzona</u> - zespół di George'a (zespół III i IV kieszonki skrzelowej) - autoimmunologiczna - wielogruzołowy niedobór hormonalny z autoimmunizacją 3. nabyta <p>III. Rzekoma niedoczynność przytarczyc</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>typ 1</u> – defekt receptora dla PTH (brak wzrostu cAMP w moczu oraz brak zwiększonej fosfaturii po podaniu egzogenego PTH <ul style="list-style-type: none"> - 1A. dziedziczna osteodystrofia Albrighta - 1B. izolowana oporność na PTH 2. typ 2 – defekt pozareceptorowy (podanie PTH powoduje wzrost cAMP w moczu bez zwiększenia fosfaturii)

W pracy zostaną omówione aktualne dane poglądy na temat molekularno-genetycznych przyczyn następujących chorób przytarczyc: pierwotnej nadczynności przytarczyc rodzinie występującej, izolowanej wrodzonej niedoczynności przytarczyc oraz rzekomej niedoczynności przytarczyc.

Pierwotna nadczynność przytarczyc spowodowana jest nadmiernym wydzielaniem parathormonu (PTH) przez jedną lub większą liczbę przytarczyc. Rozpoznawana jest u około 42 osób na 100 000, a jej częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem do 4/1000 w grupie kobiet po 60. r.ż. Spośród przyczyn pierwotnej nadczynności przytarczyc wymienia się pojedynczy gruczolak tego gruczołu w ok. 80% przypadków, pierwotny rozrost przytarczyc u ok. 15-18% chorych oraz rak w 1-2 % przypadkach.

Wyróżnia się rodzinną oraz nierodzinną postać pierwotnej nadczynności przytarczyc. **Pierwotna nadczynność przytarczyc rodzinna** dzieli się na: A. izolowaną: nadczynność przytarczyc 1 i nadczynność przytarczyc typu 2 skojarzoną z guzem szczęki; oraz B. składową zespołu wielogruzołowości wewnątrzwydzielniczej – *MEN Multiple Endocrine Neoplasia MEN* - (MEN 1 i MEN 2A).

Pierwotna nadczynność przytarczyc 1. Pierwsze opisy rodzinie występującej nadczynności przytarczyc pojawiły się w latach 60-tych [1,2,3,4]. Częstość jej występowania określa się na 0.14/1000 [4] lub 0.13/1000 [5]. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący [4].

Charakterystyczną cechą histopatologiczną tej postaci hiperparatyreozy jest rozrost komórek głównych przytarczyc, rzadko natomiast stwierdza się gruczolak tego gruczołu [2, 6].

W chwili obecnej uważa się, że przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc typu 1 mogą być zmiany w genach *MEN 1* lub *HRPT 2* [7,8,9].

Pierwotna nadczynność przytarczyc typ 2 skojarzona z guzem szczęki rodzinie występująca po raz pierwszy opisana została przez Jacksona w 1958 r [10]. Klinicznie zespół charakteryzuje się współwystępowaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc oraz guza szczęki lub żuchwy (fibroma), czasami może pojawiać się guz nerki, hamartoma lub torbielowatość nerek, zapalenie trzustki czy liczne polipy macicy [10-15].

Histopatologicznie obraz przytarczyc wykazuje duże zróżnicowanie. Obok najczęściej występującego przerostu (hiperplazja komórek głównych) można stwierdzić gruczolak pojedynczy lub gruczolaki mnogie, gruczolak cystyczny lub zmiany cystyczne w niepowiększonych gruczolach przytarczyc [11,15]. Czasami badanie histopatologicznie ujawnia cechy raka przytarczyc [16-19].

Chorobę dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący, a przyczynę tej pierwotnej nadczynności przytarczyc upatruje się w zmianach w obrębie genu *HRPT 2* [20-24].

Gen HRPT 2 zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 1 (*locus*: 1q24-q32), zawiera 17 eksonów, a jego cDNA obejmuje 1596 pz. Koduje białko parafibrominę składającą się 531 aminokwasów [9, 20-23].

Do chwili obecnej znaleziono szereg mutacji germinalnych (punktowych, duplikacji, insercji) z najczęstszą lokalizacją w eksonie 1, 2, 7 genu *HRPT2* u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc typu 2 (skojarzoną z guzem szczęki) lub, rzadziej, typu 1 [9]. Jednak ich występowanie nie jest częste, co potwierdziły badania Simonsa i wsp. Autorzy Ci ujawnili mutacje w obrębie genu *HRPT2* jedynie u jednej spośród 32 przebadanych rodzin z rodzinnie występującą izolowaną nadczynnością przytarczyc [24]. Była to mutacja (679insAG) prowadząca do skrócenia długości białka parafibrominy i jej inaktywacji. U analizowanych chorych nie wykazano również mutacji w obrębie genów *MEN 11* i *CASR*.

Obok mutacji germinalnych w obrębie genu *HRPT 2* opisano w dostępnym piśmiennictwie mutacje somatyczne u chorych, u których rozpoznano raka lub gruczolaka przytarczyc [25,26]. Obecność mutacji w genie *HRPT 2* może być ważnym czynnikiem ryzyka występowania raka przytarczyc.

Rycina 1 przedstawia lokalizację, strukturę i mutacje genu *HRPT 2*.

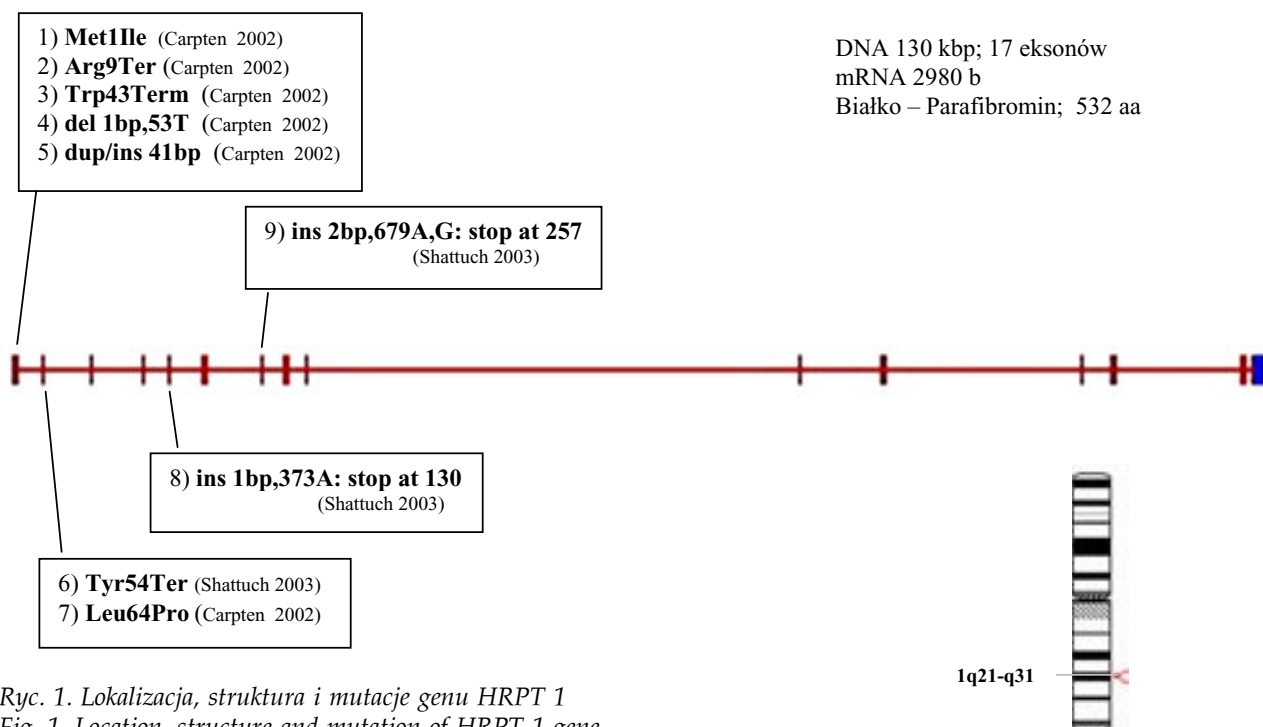
Pierwotna nadczynność przytarczyc rodzinna najczęściej jest jednak **składową zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej**, a najczęstszą zmianą histopatologiczną jest rozrost komórek głównych przytarczyc.

MEN 1 charakteryzuje się współwystępowaniem zmian rozrostowych lub metaplastycznych w obrębie dwóch lub więcej gruczołów dokrewnych: guzów trzustki w około 55-75% (*Gastrinoma*, *Insulinoma*, *Glucagonoma*, guzy hormonalnie

nieczynne, *Vipoma*), guzów przysadki w około 40-65% (*Prolactinoma*, *Corticotropinoma*, *Alphoma*, *Somatotropinoma*), pierwotnej nadczynności przytarczyc (około 90-95%), a także rakowiaka: <5% (np. rakowiaka oskrzela, dwunastnicy, grasicy), guzów nadnerczy w ok. 10% (*Incidentaloma*), Lipoma w ok. 5% [27-31]. Pierwszy opis choroby podał Erdheim w roku 1903, natomiast w roku 1954 Wermer wskazał na genetyczne tło choroby. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący i spowodowana jest mutacjami w obrębie genu *MEN 1* [32,33,7,8].

Gen MEN 1 zlokalizowany jest na chromosomie 11 (11q11-13) i składa się z 10 eksonów [7,8,34-37]. Koduje białko meninę, należące do białek jądrowych. Do chwili obecnej opisano kilkaset mutacji zlokalizowanych w obrębie całego genu, z najczęstszą lokalizacją w eksonie 2,3,7,10 oraz w intronie 7. W wyniku mutacji dochodzi do utraty funkcji białka supresorowego, przzerwiania mechanizmu kontrolującego wzrost komórek, co w konsekwencji prowadzi do klonalnej ekspansji komórek potomnych z utworzeniem guza przytarczyc [38-47]. Nie wykazano korelacji pomiędzy lokalizacją i rodzajem mutacji w genie *MEN 1* a obrazem klinicznym choroby (fenotypem).

MEN 2A charakteryzuje się współwystępowaniem raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego nadnerczy (*Pheochromocytoma*) oraz pierwotnej nadczynności przytarczyc, której penetracja wynosi około 30%. Dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący i związany jest z obecnością mutacji germinalnych w obrębie genu *RET* – genu kinazy tyrozynowej wchodzącej w skład receptora czynników wzrostowych.



Ryc. 1. Lokalizacja, struktura i mutacje genu *HRPT 1*
Fig. 1. Location, structure and mutation of *HRPT 1* gene

Protoonkogen RET został zidentyfikowany w roku 1988 przez Takahashi w komórkach linii NIH 3T3 transfekowanych ludzkim DNA izolowanym z chłoniaka wywodzącego się z limfocytów T. Zlokalizowany jest na ramieniu długim chromosomu 10 (*locus*: 10q11.2) i zawiera 20 eksonów i 19 intronów. Obejmuje ponad 60 kbp genomowego DNA. Koduje białko RET złożone z 1114 lub 1072 aminokwasów (dwie izoformy).

U chorych na MEN 2A znakomita większość mutacji zlokalizowana jest w eksonach: 11-tym, w kodonie 634 (ok. 87% wszystkich mutacji) oraz 10-tym, w kodonach: 609, 611, 618 i 620 [49-51]. Istnieje duża korelacja pomiędzy lokalizacją i rodzajem mutacji w genie *RET* a fenotypem. Wykazano np., że każda mutacja w kodonie 634 powodująca zamianę cysteiny w inny aminokwas predysponuje do rozwoju guza chromochłonnego nadnerczy, z kolei mutacja prowadząca do zamiany cysteiny w argininę w wysokim stopniu koreluje z występowaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc [52].

Dotychczasowe obserwacje uzasadniają przeprowadzenie badań molekularnych w każdym przypadku histopatologicznego przerostu przytarczyc u chorych z pierwotną ich nadczynnością (poszukiwanie mutacji w obrębie genów: *HRPT 2* lub *MEN 1*).

Rak przytarczyc stanowi około 1-2% przyczyn pierwotnej nadczynności przytarczyc i ujawnia się najczęściej w piątej dekadzie życia, średnio 10 lat wcześniej niż pierwotna nadczynność przytarczyc powstała w wyniku innych przyczyn. Choroba często rozpoznawana jest w okresie przedoperacyjnym na podstawie objawów ciężkiej hiperkalcemii (znacznie wyższej niż u pozostałych chorych) oraz wyczuwalnego guza w obrębie szyi (u 30-76% chorych). U tych chorych po paratyreoidektomii często obserwuje się nawroty hiperkalcemii [53,54]. U większości chorych z rakiem przytarczyc i rodzinnie występującą pierwotną nadczynnością przytarczyc wykazano mutacje genu *HRPT 2*. Przyjmuje się, że obecność zmutowanego genu *HRPT 2* zwiększa prawdopodobieństwo nowotworu złośliwego przytarczyczek [16,18,25,26,55,56].

W chorych na raka przytarczyc obserwuje się ponadto: immunohistochemicznie nadekspresję *CASR*, cykliny D1 (*CCND1*) i Ki 67, utratę heterozygotyczności (LOH) regionu chromosomu 1 zawierającego gen *HRPT 2*, chromosomu 11 zawierającego gen *MEN1*, locus genu *RB* (*Retinoblastoma*), który jest regulatorem cyklu komórkowego oraz mutacje genu supresorowego *p53* [57-60].

Gruczolaki przytarczyc są pochodzenia klonalnego, mogą się wywodzić z pojedynczej, macierzystej komórki „progenitorowej”, w której zaistniała mutacja onkogenna. W 25% przypadków gruczolaków sporadycznych stwierdza się delecję w obrębie chromosomu 11 (11q12-13), natomiast

w ok. 4% zmiany onkogenu *PRAD1* (lokalizacja na chromosomie 11) kodującym białko regulatorowe cyklu komórkowego – cyklinę D. Ponadto aż w 40% wykazano utratę allelu chromosomu 1p (1p32pter). W przypadku gruczolaków przytarczyc wykazano również zmiany o charakterze utraty heterozygotyczności regionu (LOH) 1q, 13p12-q32, 9p22-p21, 5q15-qter, 1p34-pter, 19p13.2-pter [62].

Nadczynność przytarczyc noworodków (rodzina hiperkalcemia hipokalcjuracyczna) dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący i charakteryzuje się stałą hiperkalcemią, często pojawiającą się we wczesnym dzieciństwie, hipokalcjurią, podwyższonym stężeniem PTH w surowicy. Klinicznie przytarczycy najczęściej wykazują prawidłową wielkość, rzadziej są nieznacznie powiększone. Histopatologicznie może pojawiać się hiperplazja komórek głównych przytarczyc. Coraz częściej uważa się, że jest ona zaburzeniem wrażliwości przytarczyc na działania wapnia powstająca w wyniku mutacji w genie kodującym wapniowo-wrażliwy receptor przytarczyc [63].

Izolowana wrodzona niedoczynność przytarczyc dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący lub recesywny [63]. U chorych z tą postacią choroby stwierdza się zmiany w genie *PTH* lub genie *CASR*.

Gen *PTH* zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 11 (11p15.3-15.1). Obejmuje 4 kbp genomowego DNA i składa się z 3 eksonów. mRNA *PTH* o długości 813 zasad koduje białko preproparathormon o długości 116 aminokwasów (AA), z którego następnie w wyniku działania enzymów powstaje parathormon (90 AA) i właściwy parathormon (84 AA) [64].

Opisane mutacje w genie *PTH* są zlokalizowane w drugim eksonie i prowadzą do upośledzenia syntezy parathormonu i znacznego obniżenia jego stężenia w surowicy chorych [65-68].

Gen *CASR* (calcium – sensing receptor, gen wapniowo-wrażliwego receptora przytarczyc) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 3 (3q13.3-q21) i należy do receptorów błonowych związanych z białkiem G [69]. Składa się z 6 eksonów i obejmuje ponad 20 kbp DNA [69].

Ekspresja genu *CASR* jest obecna w komórkach głównych przytarczyc oraz komórkach podstawnych kłębuszków nerkowych. *CASR* odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy jonów mineralnych.

Zmiany w genie *CASR* obserwuje się u chorych z niedoczynnością przytarczyc rodzinnie występującą, hiperkalcemii hiperkalcjuracycznej, nadczynnością przytarczyc pierwotną noworodków [70-78]. Mutacje w genie *CASR* powodują, że białko staje się konstytucjonalnie aktywne w zakresie tłumienia wydzielania PTH przy prawidłowym lub obniżonym stężeniu Ca w surowicy.

Rzekoma niedoczynność przytarczyc jest to grupa schorzeń, w których nie stwierdza się niedoboru parathormonu, lecz brak reakcji narządów docelowych (kości, nerek) na ten hormon. Dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący lub autosomalny recesywny.

Typ 1A czyli wrodzona osteodystrofia Albrighta jest to rzadkie zaburzenie o charakterystycznym fenotypie, na który składa się niskorosłość, upośledzenie wzrastania, krótka szyja, twarz okrągła, skrócenie IV i V kości śródreżca. Mogą współwystępować objawy niedoczynności tarczycy lub niedoczynności gonad. U chorych stwierdza się biochemiczne wykładniki niedoczynności przytarczyc (hipokalcemia, hiperfosfatemia) przy podwyższonym stężeniu PTH w surowicy. Celem potwierdzenia choroby wykonuje się test z podaniem egzogenego parathormonu.

Uważa się, że przyczyną schorzenia jest defekt podjednostki α białka przekaźnikowego Gs w wyniku mutacji w obrębie genu *GNAS 1*.

Gen *GNAS 1*. Zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 20 (*locus*: 20q13.2) i obejmuje 71.5 kpb genomowego DNA. Koduje 4 różne izoformy białka. Ekspresja genu zachodzi w tarczycy, gonadach, przysadce, nerkach i limfocytach. Opisano mutacje zarówno o charakterze mutacji missensownych jak i nonsensownych [79-80].

Typ 1B charakteryzuje się opornością na PTH bez współistnienia charakterystycznego fenotypu. Tło choroby nie jest poznane.

Zakończenie

Obecne badania zmierzają do dalszego wyjaśnienia mechanizmów powstawania chorób przytarczyc na poziomie molekularnym. Poznanie przyczyn pozwoli na diagnostykę molekularną tych chorób. Klucznie bardzo ważne byłoby znalezienie markera molekularnego raków przytarczyc, przydatnego w leczeniu i prognozowaniu przebiegu choroby. Na obecnej poziomie wiedzy pewne znaczenie przypisuje się zmianom w genie *HRPT 2*.

Piśmiennictwo

1. Cameron KM, Ogg CS, Harrison AR. Familial hyperparathyroidism. *Lancet* 1966; II: 1006-1007
2. Cutler RE, Reiss E, Ackerman LV. Familial hyperparathyroidism: a kindred involving eleven cases with a discussion of primary chief-cell hyperplasia. *N Engl J Med* 1964; 270: 859-865
3. Peters N, Chalmers TM, Rack JH, et al. Familial hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1966; 42: 228-233
4. Jackson CE, Talbert PC, Taylor HD. Hereditary hyperparathyroidism. *J Indiana Med Assoc* 1960; 53: 1313-1316
5. Christensson T. Familial hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1976; 85: 614-615
6. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, Aurbach GD. Familial studies in patients with primary parathyroid hyperplasia. *Am J Med* 1977; 62: 698-706
7. Lemmens I, Van de Ven WJM, Kas K, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. *Hum*

8. Teh BT, Esapa CT, Houlston R, et al. A family with isolated hyperparathyroidism segregating a missense MEN 1 mutation and showing loss of the wild-type alleles in the parathyroid tumors. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1554-1549
9. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. *HRPT2*, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genet* 2002; 32: 584-588
10. Jackson CE. Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. *Ann Intern Med* 1958; 49: 829-836
11. Gujika M, Okamura K, Sato K, et al. Familial isolated hyperparathyroidism due to multiple adenomas associated with ossifying jaw fibroma and multiple uterine adenomyomatous polyps. *Europ J Endocr* 1998; 138: 557-561
12. Inoue H, Miki H, Oshimo K, et al. Familial hyperparathyroidism associated with jaw fibroma: case report and literature review. *Clin Endocr* 1995; 43: 225-229
13. Kakinuma A, Morimoto I, Nakano Y, et al. Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms, tumor. *Int Med* 1994; 33: 123-126
14. Warnakulasuriya S, Markwell BD, Williams DM. Familial hyperparathyroidism associated with cementifying fibromas of the jaws in two siblings. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1985; 59: 269-274
15. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL. Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 54-60
16. Dinnen JS, Greenwood RH, Jones JH, et al. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *J Clin Path* 1977; 30: 966-975
17. Frayha RA, Nassar VH, Dagher F, Salti IS. Familial parathyroid carcinoma. *Leban Med J* 1972; 25: 299-309
18. Mallette LE, Bilezikian JP, Ketcham AS, Aurbach GD. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *Am J Med* 1974; 57: 642-648
19. Haven CJ, Wong FK, van Dam EWCM, et al. A genotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 1449-1454
20. Teh BT, Farnebo F, Twigg S, et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism – jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 2114-2120
21. Hobbs MR, Pole AR, Pidwirny GN, et al. Hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome: the *HRPT 2* locus is within a 0.7-cM region on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 518-525
22. Szabo J, Heath B, Hill VM, et al. Hereditary hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene *HRPT 2* maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 944-950
23. Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4202-4211
24. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in *HRPT2*, the gene for the hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 96-102
25. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, et al. *HRPT 2* mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003; 40: 657-663
26. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germline mutations of the *HRPT2* gene in sporadic parathyroid carcinoma. *New Engl J Med* 2003; 349: 1722-1729
27. Lamers CBHW, Froeling PGAM. Clinical significance of hyperparathyroidism in familial multiple endocrine adenomatosis. *Am J Med* 1979; 66: 422-424
28. Snyder NIII, Scurry MT, Deiss WP Jr. Five families with multiple endocrine adenomatosis. *Ann Intern Med* 1972; 76: 53-58

29. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998; 129: 484-494
30. Carty SE, Helm AK, Amico JA et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998; 124: 1106-1114.
31. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Consensus. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-56
32. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB et al. Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J Int Med* 1998; 243: 447-453
33. Schimke RN. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia. *Ann Rev Med* 1984; 35: 25-31
34. Nakamura Y, Larsson C, Julier C, et al. Localization of the genetic defect in multiple endocrine neoplasia type 1 within a small region of chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 751-755
35. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85-87
36. Courseaux A, Grosgeorge J, Gaudray P, et al. Definition of the minimal MEN 1 candidate area based on a 5-Mb integrated map of proximal 11q13. *Genomics* 1996; 37: 354-465
37. Guru SC, Crabtree JS, Brown KD, et al. Isolation, genomic organization and expression analysis of MEN 1, the murine homolog of the *MEN 1* gene. *Mammalian Genome* 1999; 10: 592-596
38. Guo SS, Sawicki MP. Molecular and genetic mechanism of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Mol Endocr* 2001; 15: 1653-1664
39. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, et al. Germline mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 455-567
40. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the *MEN1* gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Molec Genet* 1997; 6: 1169-1175
41. Bale SJ, Bale AE, Stewart K, et al. Linkage analysis of multiple endocrine neoplasia type 1 with INT2 and other markers on chromosome 11. *Genomics* 1989; 4: 320-322
42. Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 232-244
43. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, et al. Germline mutation profile of MEN 1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN 1 protein. *Hum Mutat* 2002; 20: 35-47
44. Sato M, Matsubara S, Miyauchi A, et al. Identification of five novel germline mutations of the MEN 1 gene in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1. (MEN 1) families. *J Med Genet* 1998; 35: 915-919
45. Tahara H, Imanishi Y, Yamada T, et al. Rare somatic inactivation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in secondary hyperparathyroidism of uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4113-4117
46. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 76-81
47. Ukita C, Yamaguchi M, Tanaka T, Shigeta H, Nishikawa M. A novel missense mutation of the *MEN1* gene in a multiple endocrine neoplasia type 1 patient associated with carcinoid syndrome. *Inter Med* 2003; 42: 1112-1116
48. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. Somatic mutation of the MEN 1 gene in parathyroid tumours. *Nature Genet* 1997; 16: 375-378
49. Eng C. *RET* proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 380-93
50. Donis-Keller H, Dou S, Chi D et al. Mutations of the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851-856
51. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-460
52. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I et al. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International *RET* Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-1579
53. Wang C, Gaz RD. Natural History of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatment and results. *A J Surg* 1985; 149: 522-527
54. Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-493
55. Weinstein LS, Simonds WF. HRPT 2, a marker of parathyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1691-1692
56. Wassif WS, Moniz CF, Friedman E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocr Metab* 1993; 77: 1485-1489
57. Brandi ML, Stewart K, Zimering MB, et al. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma. *J Clin Endocr Metab* 1992; 75: 362-366
58. Farnebo F, Kytola S, Teh BT, et al. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3775-3780
59. Yoshimoto E, Endo H, Tsuyuguchi M, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocr* 1998; 48: 67-72
60. Haven CJ, van Puijnenbroek M, Karperien M, Fleuren GJ, Morreau J. Differential expression of the calcium sensing receptor and combined loss of chromosome 1q and 11q in parathyroid carcinoma. *J Pathol* 2004; 202: 86-94
61. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, et al. Monoclonality and abnormal parathyroid hormones gene in parathyroid adenomas. *N Engl J Med* 1988; 318: 658-662
62. Pratt EL, Geren BB, Neuhauser EBD: Hypercalcemia and idiopathic hyperplasia of the parathyroid glands in an infant. *J Pediatr* 1947; 30: 388-399
63. De Campo C, Piscopello L, Noacco C, et al. Primary familial hypoparathyroidism with an autosomal dominant mode of inheritance. *J Endocr Invest* 1988; 11: 91-9
64. Finegold DN, Armitage MM, Galiani M, et al. Preliminary localization of a gene for autosomal dominant hypoparathyroidism to chromosome 3q13. *Pediatr Res* 1994; 36: 414-417
65. Schmidtke J, Kruse K, Pape B, Sippell G. Exclusion of close linkage between the parathyroid hormone gene and a mutant gene locus causing idiopathic hypoparathyroidism. *J Med Genet* 1986; 23: 217-219
66. Parkinson DB, Thakker RV. A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Nature Genet* 1992; 1: 149-152
67. Parkinson DB, Shaw NJ, Himsworth RL, Thakker RV. Parathyroid hormone gene analysis in autosomal hypoparathyroidism using an intragenic tetranucleotide (AAAT)(n) polymorphism. *Hum Genet* 1993; 91: 281-284
68. Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, et al. Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1990; 86: 1084-1087
69. Janjic N, Soliman E, Pausova Z, et al. Mapping of the calcium-sensing gene (CASR) to human chromosome 3q13.3-21 by fluorescence in situ hybridization and localization to rat chromosome 11 and mouse chromosome 16. *Mammalian Genome* 1995; 6: 798-801
70. Baron J, Winer KK, Yanovski JA, et al. Mutations in the Ca(2+)-sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Hum Genet* 1996; 5: 601-606
71. DeLuca F, Ray K, Mancilla EE, et al. Sporadic hypoparathyroidism caused by de novo gain-of-function of the Ca(2+)-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2710-2715
72. Lovlie R, Eiken HG, Sorheim JI, Boman H. The Ca(2+)-sensing receptor gene (PCAR1) mutation T151M in isolated autosomal dominant hypoparathyroidism. *Hum Genet* 1996; 98: 129-133

73. Ahn TG, Antonarakis SE, Kronenberg HM, Igarashi T, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism: a molecular genetic analysis of 8 families with 23 affected persons. *Medicine* 1986; 65: 73-81
74. Watanabe T, Bai M, Lane CR, et al. Familial Hypoparathyroidism: identification of a novel gain of function mutation in transmembrane domain 5 of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2497-2502
75. Scire G, Dallapiccola B, Iannetti P, Bonaiuto F, et al. Hypoparathyroidism as the major manifestation in two patients with 22q11 deletions. *Am J Med Genet* 1994; 52: 478-482
76. Pollak MR, Brown EM, Chou YHW, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75: 1297-1303
77. Aida K, Koishi S, Inoue M, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia associated with mutation in the human Ca(2+)-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2594-2598
78. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DEC. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000; 16: 281-296
79. Aldred MA, Aftimos S, Hall C, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with Albright hereditary osteodystrophy. *Am J Med Genet* 2002; 113: 167-172
80. de Sanctis L, Romagnolo D, Olivero M, et al. Molecular analysis of the *GNAS 1* gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Res* 2003; 53: 749-755

Molecular aspects of pituitary tumors

Gabriela Meleń-Mucha

Department of Experimental Endocrinology and Hormone Diagnostics, Institute of Endocrinology, Medical University of Lodz

Summary

Pituitary adenomas are common benign neoplasms, accounting for approximately 15% of intracranial tumors. In systematic autopsy, pituitary tumors are found in 25% of the population, but only one-third of these tumors give rise to clinical manifestations. Why most of these neoplasms remain undiagnosed and pituitary carcinomas are extremely rare? The progress in the studies concerning pituitary tumorigenesis is rather slow and, due to several limitations, including the anatomic inaccessibility of human pituitary gland, the lack of functional human cell lines in culture and the discrepancies between human and animal pituitary oncogenesis (in rodents pituitary hyperplasia is a prerequisite for adenoma development). In humans, the majority of pituitary tumors are monoclonal in origin and derived from single mutated pituicyte, rarely hyperplasia is a prerequisite for adenoma formation.

As in the case of other tumors, activating mutations in oncogenes (*GNAS1*, *PTTG*) and inactivating mutations in tumor suppressor genes (*MEN1*, *CNCL1*) lead to pituitary tumors development. However, mutations in classic oncogenes are very rarely associated with these tumors. Moreover, the important role of some hypothalamic hormones, peripheral hormones and their receptors (e.g. GHRH, dopamine D2 receptor, PRL receptor, estrogens, thyroid hormone receptor) and growth factors (e.g. FGF, EGF, TGF) is postulated and partially proved in promotion of pituitary tumorigenesis.

Further studies are required to determine which of these events are truly primary changes in pituitary tumorigenesis, what may allow development of gene therapy.

Keywords: *oncogenes, antioncogenes, hormones, growth factors, pituitary adenomas*