

# A mellékvesekéreg-carcinoma molekuláris patogenezeise

SZABÓ DIÁNA ■ ZSIPPAI ADRIENN ■ BENDES MELINDA OH.  
TÖMBÖL ZSÓFIA DR. ■ SZABÓ PÉTER M. DR. ■ RÁCZ KÁROLY DR.  
IGAZ PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A mellékvesekéreg-carcinoma ritka, rossz prognózisú daganat. Döntően sporadikus előfordulását, de ismertek nagyon ritka öröklődő formái is, amelyek a patogenezis megértésében nagy segítséget nyújtanak. A mellékvesekéreg-daganatokra hajlamosító öröklődő szindrómák közé tartozik a Li-Fraumeni-szindróma, a Beckwith-Wiedemann-szindróma, a familiáris adenomatosus polyposis, illetve a döntően benignus daganatokkal társuló multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa (MEN1), Carney-komplex és McCune-Albright-szindróma. A mellékvesekéreg-daganatok patogenezisében szereplő főbb mechanizmusok közé tartozik az inzulinszerű növekedési faktor-2 fokozott expressziója, a Wnt/ $\beta$ -katenin és a cAMP-proteinkináz-A jelátviteli utak aktivációja, valamint a p53 és MEN1 gének mutációi. A mellékvesekéreg-carcinoma kezelésében a gyógyszeres lehetőségek meglehetősen korlátozottak. Az utóbbi évek molekuláris-bioinformatikai kutatásai számos eddig ismeretlen patogenetikai út szerepét vetették fel, amelyek új gyógyszeres támadáspontok lehetőségét is jelenthetik. E tanulmányban a szerzők az öröklődő daganatszindrómák patogenezisét, a sporadikus daganatokban észlelt eltéréseket és a legújabb molekuláris-bioinformatikai eredményeket ismertetik.

**Kulcsszavak:** mellékvesekéreg-carcinoma, patogenezis, mutáció, jelátvitel

## Pathogenesis of adrenocortical cancer

Adrenocortical cancer is a rare tumor with poor prognosis. Whereas most cases occur in a sporadic setting, there are very rare hereditary forms that are important for the understanding of tumor pathogenesis. The hereditary syndromes associated with adrenocortical cancer are: Li-Fraumeni's syndrome, Beckwith-Wiedemann's syndrome and familial adenomatous polyposis, whereas multiple endocrine neoplasia type 1, Carney's complex and McCune-Albright's syndrome mostly predispose to benign adrenocortical tumors. Overexpression of insulin like growth factor 2, activation of Wnt/ $\beta$ -catenin and cAMP-protein kinase A signaling, as well as mutations of p53 and MEN1 genes are regarded as major pathogenetic mechanisms. Options for medical treatment of adrenocortical cancer are rather limited. Recently published molecular-bioinformatical studies have revealed several previously unknown pathogenetic pathways that may even represent potential drug targets. In this study, the pathogenesis of hereditary tumor syndromes, the alterations in sporadic tumors and the most recent molecular-bioinformatical observations are discussed.

**Keywords:** adrenocortical cancer, pathogenesis, mutation, signal transduction

(Beérkezett: 2010. május 24., elfogadva: 2010. június 16.)

### Rövidítések

APC = axin adenomatosus polyposis coli gén; BWS = Beckwith-Wiedemann-szindróma; CDKN1C = ciklindependens kinázinhibitor 1C; EGF = epidermális növekedési faktor; FAP = familiáris adenomatosus polyposis; ICR = imprintingkontroll-régió; IGF-2 = inzulinszerű növekedési faktor 2; IGFB = inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje; LFS = Li-Fraumeni-szindróma; LOH = (loss of heterozigosity) a heterozigócia elvesztése; MAS = McCune-Albright-szindróma; MEN1 = multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa; PKA = proteinkináz-A; PPNAD = primer pigmentált nodularis adrenalis hyperplasia; TGF = transzformáló növekedési faktor; TOP2A = topoizoméráz-2A; TP53 = tumorprotein-53

A mellékvesekéreg-carcinoma ritka daganat, incidenciája 0,5–2/millió/év. Prognózisa rossz, hiszen az öt éves átlagos túlélés 30% alatt van [1]. A műtéti eltávolítástól eltekintve, kezelési lehetőségeink igen korlátozottak. A kemoterápia eredményei rendszerint szerények, a sugárkezelés ritkán, csontmetasztázisok esetén jön szóba. A több évtizede alkalmazott adrenolitikus hatású mitotán (o'p'-DDD) az egyetlen hatékony, per os szedhető gyógyszer, amely mind adjuváns kezelésként, mind citosztatikus kezeléssel kombinálva alkalmazható. A mi-

totán hatásmechanizmusa részleteiben nem ismert, hatásában a mitokondriumok degenerációja, apoptózis indukciója, szteroid bioszintetikus enzimek gátlása, szabad gyökök szerepe feltételezhető [2]. A mellékvesekéreg-daganatok patogenezisének megértése új kezelési módok megismerését segítheti elő.

Míg a mellékvesekéreg-carcinoma ritka, a sporadikus jóindulatú daganatok nagyon gyakoriak: kóronctani adatok szerint előfordulásuk akár 7–9%-os [3]. A jó- és rosszindulatú daganatok gyakoriságában észlelt nagy különbség háttere nem ismert. Jelenleg nem eldöntött kérdés az sem, hogy a rosszindulatú daganatok a vastagbél-daganatok patogenezisében ismert szekvenciához hasonlóan megelőző benignus daganat stádiumokon keresztül fejlődnek ki vagy független fejlődési utat követnek.

A mellékvesekéreg-carcinoma patogenezisében több fontos mechanizmust azonosítottak az utóbbi években, azonban messze vagyunk még egy átfogó képtől. A patogenezis megértésében nagy segítséget nyújtanak az igen ritka öröklődő mellékvesekéreg-daganatra hajlamosító daganatszindrómák, mivel az ezekben szerepet játszó kóroki mechanizmusokat a sporadikus daganatok patogenezisében is megtalálták. A legújabb molekuláris-bioinformatikai módszerek segítségével eddig ismeretlen patogenetikai utak megismerése lehetséges, amelyek új gyógyszeres támadáspontokat is jelenthetnek.

A szerzők az öröklődő daganatszindrómák ismertetése után a sporadikus daganatokban szerepet játszó patomechanizmusokat, majd a legfrissebb eredményeket és a gyógyszeres kezelés perspektíváit ismertetik.

## Mellékvesekéreg-daganatra hajlamosító örökletes daganatszindrómák

A mellékvesévelő daganataival, a pheochromocytomákkal ellentétben, ahol a csírasejtes mutációk talaján kialakult örökletes daganatszindrómák részeként előforduló daganatok az összes eset 25–30%-áért felelősek, a mellékvesekéreg-daganatok töredék hányada jelentkezik örökletes daganatszindróma keretében [4]. Mellékvesekéreg-carcinómára hajlamosítanak a Li–Fraumeni-szindróma, a Beckwith–Wiedemann-szindróma és a familiáris adenomatosus polyposis, míg a multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa, a Carney-komplex és a McCune–Albright-szindróma elsősorban benignus mellékvesekéreg-adenomákkal társul [5, 6].

### Li–Fraumeni-szindróma (LFS)

A Li–Fraumeni-szindróma (LFS) nagy penetranciájú öröklődő daganatszindróma, amelyre elsősorban csont- és lágyrész-sarcomák, emlőrák, agydaganatok, mellékvesekéreg-carcinoma és gyermekkori leukaemia előfordulása jellemző [7].

Az LFS autoszomális domináns öröklésmentet követ. Molekuláris hátterében a *TP53* (tumorprotein-53) gén mutációi mutathatók ki. A *TP53* az egyik legfontosabb tumorszuppresszor gén, amely a sejtsztódás és DNS-károsodás folyamataiban alapvető szerepet játszik. A többi tumorszuppresszor génnel szemben, amelyekre a Knudson-féle kétlépcsős daganatképződés-mechanizmust érvényesnek tartják, az LFS kialakulásához az egyik *TP53* allélt érintő csírasejtes mutáció is elegendőnek tűnik, második, szomatikus mutációra nincs szükség. Ennek hátterében feltehetően az áll, hogy a mutáns fehérje domináns negatív módon képes gátlást kifejteni. A tumorszuppresszor gének szomatikus mutációját, az ép allél elvesztését jelző LOH (loss of heterozigosity, a heterozigócia elvesztése) LFS-ben nem általános, a daganatok kevesebb mint felében mutatható ki [6, 7].

A *TP53*-mutációk többsége aminosavcserét eredményező, úgynevezett missense típusú mutáció, mindössze a családok 10%-ában írták le a gén deletióját. Az LFS-ben ismert mutációk többsége a *TP53* gén 5., 6., 7. és 8. exonjában fordul elő. Mind inaktíváló hatású, mind aktiváló *TP53*-mutációk ismertek. A *TP53* DNS-kötő régiójában előforduló mutációk főként emlőrákra, míg a DNS-kötő régió kívüli mutációk mellékvesekéreg-carcinómára hajlamosítanak.

Brazília déli részén a gyermekkori mellékvesekéreg-carcinoma prevalenciája a világtárlag 10–15-szöröse. Az esetek döntő többségében ennek hátterében egyetlen csírasejtes *TP53*-mutációt mutattak ki (Arg337His), ami founder (alapító) effektus lehetőségére utal. Ez a mutáció a p53 fehérje pH-érzékeny konformációváltozását eredményezi. Az érintett gyermekekben az LFS-re jellemző egyéb daganatok kevésbé jellemzőek [5, 6, 7].

### Beckwith–Wiedemann-szindróma (BWS)

A Beckwith–Wiedemann-szindróma ritka, túlnövekedéssel (overgrowth) járó betegség, amelynek hátterében a genomikus imprinting zavara mutatható ki. Eredetileg prae- vagy postnatalis túlnövekedés, macroglossia és hasfali eltérések (omphalokele, köldöksér, rectus diastasis) társulásaként írták le. Ezeken az eltéréseken túl hemihyperplasia, visceromegalia, fül- és vesefejlődési rendellenességek, neonatalis hypoglykaemia, szájpadhasadék, valamint daganatok fordulnak elő. A BWS diagnózisát a fentiek közül három eltérés esetén állapíthatjuk meg. A BWS ritka betegség, incidenciája körülbelül 1:14 000 [8, 9].

A BWS több gyermekkori daganatra hajlamosíthat, amelyek között kiemelendő a mellékvesekéreg-carcinoma. Emellett Wilms-tumor, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma és neuroblastoma is előfordulhat. Érdekes, hogy a daganatok döntően 8 éves kor előtt jelentkeznek, 8 éves kor felett a daganatok kialakulásának esélye csekély. BWS-ben szenvedő gyermekek döntő többsége megéri a felnőttkort. BWS-ben szenvedő férfi-

aknál gyakori az azoospermia és a következményes infertilitás [8, 9].

A BWS-esetek 85%-a sporadikus, 10–15%-ban familiáris formában jelentkezik. A familiáris formák autoszomális domináns öröklésmenettel társulnak.

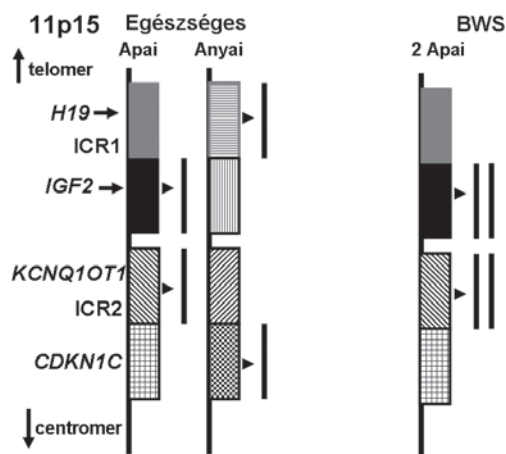
A BWS patogenezisének hátterében a 11p15 kromoszomális régió imprintingzavara áll. E régióban két imprintinget szabályozó ICR (imprintingkontroll-régió) ismert.

A genomikus imprinting jelensége az apai és anyai kromoszómák eltérő viselkedésén alapul, mivel egyes kromoszomális régiókban az apai és anyai eredetű gének eltérő szabályozás alatt állnak. Anyai imprinting esetén az anyától örökölt gének nem fejeződnek ki, csak az apai gének aktívak. Apai imprinting esetén csak az anyától örökölt gének fejeződnek ki. A genomikus imprinting kialakulásában a metilációs mintázat meghatározó jelentőségű: a metilációs mintázat kialakításában az ICR alapvető szerepet játszik. E szabályozási mechanizmus a nukleotidszekvenciát nem érintő, úgynevezett epigenetikai szabályozás körébe tartozik. Körülbelül 100 olyan humán génlocust ismerünk, amelyek genomikus imprinting szabályozása alatt állnak. Betegségekre vezethet, ha az érintett locusokban a gének expressziója a normálistól eltér az imprinting zavarra következtében. A genomikus imprinting következtében egyes gének egyáltalán nem fejeződnek ki, míg mások expressziója a normálisnak kétszerese is lehet. Az uniparentalis disomia jelensége során mindkét kromoszómadarab egy szülőtől származik [8].

Az ICR1 által szabályozott két legfontosabb gén az inzulinszerű növekedési faktor 2 (*IGF-2*) és a *H19*. Az *IGF-2* gén anyai, a *H19* apai imprinting alatt áll, azaz az *IGF-2* normálisan csak az apai, a *H19* csak az anyai allélról fejeződik ki. A *H19* pontos funkciója nem ismert, de valószínűleg a genetikai szabályozásban alapvető mikro-RNS-t kódol. A BWS-esetek 2–7%-ában kimutatható ICR1-hipermetiláció az anyai kromoszómán a *H19* csökkent és az *IGF-2* fokozott expresszióját eredményezi [5, 8, 9].

Az ICR2 két gén, az apai imprinting alatt álló *KCNQ1OT1* és az anyai imprinting alatt álló ciklindependens kinázinhibitor 1C (*CDKN1C*, *p57<sup>KIP2</sup>*) kifejeződését szabályozza. A *H19*-hez hasonlóan a *KCNQ1OT1* gén is valószínűleg egy szabályozó RNS-t kódol, ami a *CDKN1C* expresszióját gátolja. A sporadikus BWS-esetek 50–60%-ában a *KCNQ1OT1* biallélikus expressziója mutatható ki az ICR2 hipometilációja következtében. A *CDKN1C* csökkent expressziójára vezető mutációkat a sporadikus esetek 5–10%-ában, a familiáris esetek körülbelül 40%-ában igazoltak [6, 9].

A BWS-esetek mintegy 20%-a apai uniparentalis disomia következménye, vagyis a 11p15 kromoszómarészlet mindkét példánya az apától származik, ami az *IGF2* és *KCNQ1OT1* gének fokozott, a *H19* és *CDKN1C* gének csökkent expressziójával társul (1. ábra).



1. ábra

A Beckwith-Wiedemann-szindróma patogenezisében szereplő genomikus imprinting mechanizmus sematikus ábrázolása. Uniparentalis disomia következtében két apai kromoszóma van jelen, aminek következtében az *IGF-2* és *KCNQ1OT1* gének fokozott, a *H19* és *CDKN1C* gének csökkent kifejeződést mutatnak

A BWS esetében több geno-feno típus összefüggést írtak le. Daganatok gyakrabban fordulnak elő az ICR1 zavarai esetében [5, 6, 7, 8, 9].

## Familiáris adenomatosus polyposis (FAP)

Mivel a FAP döntően nem endokrin jelentőségű daganatszindróma, e helyütt csak röviden ismertetjük. Prevalenciája körülbelül 1:10 000, öröklésmenete a daganatszindrómák többségéhez hasonlóan autoszomális domináns. A betegsége leginkább jellemző colonpolyposok megjelenése a második évtizedre jellemző. FAP-hoz igen ritkán társul mellékvesekéreg-carcinoma, azonban a sporadikus mellékvesekéreg-carcinoma patogenezisében a FAP-ban leírt patogenetikai eltérések fontos szerepet játszanak. A FAP variánsa a Gardner-szindróma, amelyben a colon adenomatosus polyposis mellett jellegzetes állkapocs-osteomák és hasfali desmoid tumorok fordulnak elő [5, 10].

A FAP hátterében az *APC* (axin adenomatosus polyposis coli) gén mutációit igazolták. Az APC fehérje a Wnt/ $\beta$ -katenin jelátviteli út szabályozásában vesz részt és élettani körülmények között a citoplazmatikus  $\beta$ -katenin-koncentrációt alacsonyan tartja. Az APC fehérje a glikogén-szintáz-kináz-3 $\beta$  (GSK-3) fehérjével alkot komplexet. A GSK-3 a  $\beta$ -katenint foszforilálja, ami annak sejtmembránközeli lokalizációját eredményezi. A Wnt receptorához kötődése nyomán az APC/GSK-3 komplex aktivitásának csökkenése következik be, ami a  $\beta$ -katenin foszforilációjának gátlását és annak citoplazmatikus koncentrációjának emelkedését és sejtmagba történő transzlokációját eredményezi, ahol számos gén transzkripcióját serkenti. Az *APC* gén mutációi esetén a Wnt receptorhoz kötődése nélkül indukálódik e mecha-

nizmus. A Wnt/ $\beta$ -katenin jelátviteli út aktiválódása számos daganat patogenezisében szerepet játszik [11].

## Multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa (MEN1)

A MEN1 szindrómában három fő szerv daganata fordulnak elő elsősorban: a mellékpajzsmirigy (hyperparathyreosis), az endokrin pancreas (insulinoma, glucagonoma, hormonálisan inaktív daganatok stb.) és az agyalapi mirigy (prolactinoma, acromegalia, hormonálisan inaktív adenomák stb.). Mellékvesekéreg-daganatok az érintettek 25–40%-ában fordulnak elő. Ezek döntően hormonálisan inaktív benignus kéregadenomák, de ritkán kortizol- és aldosterontermelő daganatok is előfordulnak. Nagyon ritka a rosszindulatú mellékvesekéreg-carcinoma (<1%) és a mellékvesevelő-kiindulású pheochromocytoma előfordulása. A MEN1 prevalenciája körülbelül 1:30 000 [12, 13].

A MEN1 kialakulásának hátterében egy feltételezett tumorsuppresszor gén, a MEN1 gén mutációi játszanak szerepet. A MEN1 gén termékét meninnek nevezik. A MEN1 gén 10 exont tartalmaz. A MEN1-ben előforduló mutációk többsége a fehérje működését jelentősen zavaró stopkodont eredményező nonsense vagy leolvásáskeret-elmozdulással járó frameshift mutáció. Ezek mellett aminosavcserével járó missense mutációk és deletiók is előfordulnak. A MEN1 gén bizonyos régiókban nem halmozódnak mutációk, más néven mutációs tűzfészkek (hotspot), ami a MEN1 molekuláris vizsgálatát megnehezíti. Ezért a génhordozó állapot igazolásához valamennyi exon vizsgálata szükséges [14, 15, 16, 17].

A menin élettani szerepe és a mutációkkal együttjáró működészavar következményei még nem ismertek teljesszűren. Ismert, hogy a menin kapcsolatban van a jun transzkripciósfaktorcsaláddal és a transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- $\beta$ ) jelátviteli úttal [15, 16].

## Carney-komplex

A Carney-komplex az egyik legritkább örökletes daganatszindróma: a világon kevesebb mint 1000 eset ismert. Tárgyalását érdekes molekuláris háttere indokolja, ami a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisében is szereplő mechanizmust foglal magában. Klinikai képére a foltos bőrpigmentáció, myxomák (szívüregi és bőr), endokrin daganatok és schwannomák együttes jelentkezése jellemző. Leggyakrabban 20 éves kor körül ismerik fel [18].

Az endokrin daganatok között Cushing-szindrómát okozó kétoldali primer pigmentált nodularis adrenal hyperplasia (PPNAD: primary pigmented nodular adrenal disease), acromegáliát, illetve hyperprolactinaemiát okozó hypophysisadenoma, heretumrok (nagysejtes kalcifikáló Sertoli-sejtes tumor), pajzsmirigy-adenomák

és -carcinomák, illetve ovariumciszták kialakulását észlelték. A PPNAD a Cushing-szindróma ritka oka, azonban a Carney-komplexben észlelt leggyakoribb endokrin eltérés (az esetek körülbelül 25%-ában), illetve a PPNAD-esetek jelentős részének hátterében Carney-komplex áll. Klinikailag a PPNAD-ra leginkább fiatal korban (30 éves kor alatt) jelentkező Cushing-szindróma kialakulása jellemző, amely a klasszikus forma mellett gyakran ciklikus Cushing-szindróma képében jelentkezik. Ez utóbbira időszakosan jelentkező (ciklikus) hypercortisolismusra jellemző klinikai kép, illetve a köztes időszakokban a normálshoz közeli klinikai fenotípus jellemző. Jellegzetes az, hogy a Cushing-szindróma diagnózisában használatos dexamethasonszuppressziós tesztre a kortizolszint nem csökken, hanem paradox módon emelkedik. Úgy tűnik, hogy a paradox válasz a mellékvesék fokozott glükokortikoidreceptor expressziójával van összefüggésben. A PPNAD-s mellékvesét kisméretű sötét színű nodulusok és közöttük atrofizált mellékvesekéreg jellemzi. A PPNAD komputertomográfia (CT) során tipikusan gyöngyfüzér szerű képet mutat [19, 20].

A Carney-komplex-esetek körülbelül fele családi halmozódású, autoszomális domináns öröklődéssel. Klasszikus genetikai vizsgálatok során a 17. kromoszóma hosszú karjának 17q22–24-es régiójával sikerült a betegséget összekapcsolni. A 17q22–24-es régióban pozicionális klónozás segítségével azonosították a *PRKARIA* gént, amely a cAMP-függő proteinkináz-A (PKA) RI $\alpha$ -szabályozó alegységét kódolja. Inaktív formájában a PKA négy, két katalitikus és két szabályozó alegységből épül fel. A cAMP (ciklikus adenosin-monofoszfát) szabályozó alegységekhez kötődése nyomán a katalitikus alegység felszabadul, és funkcióképessé válik. A PKA ubikviter (valamennyi sejtben előforduló) szerin-treoninkináz, amely a sejtproliferáció és kromoszómastabilitás szabályozásában meghatározó jelentőségű [18, 20].

*PRKARIA* génmutációkat Carney-komplexben szenvedő betegek 45–65%-ában azonosítottak. A mutációk döntően nonsense, frameshift, illetve splicing mutációk, amelyek az átíródó mRNS gyors degradációját vonják maguk után. Mutációk leggyakrabban a 2-es, 4-es és 6-os exonokban fordulnak elő (mutációs tűzfészkek/hotspotok). Mivel a mutációk döntő többsége nem eredményez működőképes mRNS-t, nem meglepő, hogy geno-feno típus korrelációkat a Carney-komplex-betegeknél nem írtak le [18, 19].

Bár a proteinkináz-A megváltozott expressziója több kísérleti rendszerben megnövekedett sejtproliferációval társul, a Carney-komplex kialakulásában szerepe korántsem tekinthető tisztázottnak, és valószínű, hogy mutációja a daganatok képződéséhez önmagában nem elegendő. A PKA szinte valamennyi sejtben jelen van, ezért nehezen magyarázható az, hogy Carney-komplexben szenvedőkön, akiknek valamennyi sejtje hordozza a PKA-gén mutációit, csak néhány szervben alakulnak ki daganatok.



A cAMP-jelátvitel fontosságát jelzi, hogy nem Carney-komplexhez társult adrenocorticalis hyperplasiák egyes ritka eseteiben a cAMP metabolizmusában fontos fosz-fodiészteráz enzim két génjének (*PDE11A4* és *PDE8*) alacsony penetranciájú mutációit igazolták [20].

A Carney-komplex kóreredete nem teljesen tisztázott, a *PRKARIA* mellett más gének patogenetikai szerepe is feltételezhető [20].

## McCune–Albright-szindróma (MAS)

A McCune–Albright-szindróma ritka, több szervet érintő betegség, amely mind endokrin, mind nem endokrin eltérésekkel társul. Prevalenciája 1:100 000 és 1:1 000 000 között változik. A MAS sporadikus, nem öröklődő betegség, mégis genetikailag meghatározott, hiszen szomatikus mutációt azonosítottak a betegek többségében [21].

Klinikailag a McCune–Albright-szindrómát a csont polyostoticus (több csontot érintő) fibrosus dysplasiája, a bőr tejeskávészínű (café au lait) foltjai, pubertas praecox, acromegalia, pajzsmirigy-túlműködés, renalis foszfátvesztés stb. jellemzi elsősorban. Cushing-szindrómához vezető mellékvesekéreg-túlműködés a MAS ritka megjelenési formája, leggyakrabban újszülöttekben figyelhető meg. Legtöbbször átmeneti és spontán megszűnik az első életév vége előtt. Mellékvesekéreg-daganatok és hyperplasia is előfordulnak [21].

A MAS-kialakulásért felelős mutáció a G-fehérjék alfa alegységét (*Gα*) kódoló *GNAS1* génben található és a termelődő fehérje működését serkentő, aktiváló (gain-of-function) hatású. Ezek alapján mind a hypercortisolismus kialakulására hajlamosító két genetikailag meghatározott betegség, a Carney-komplex és a MAS esetében is a PKA-cAMP jelátviteli út érintett. A mutáció a MAS-ban szenvedő betegek több szervében és számos sejtjében, de nem mindegyikben mutatható ki. Ez a jelenség a genetikai mozaicizmus [22].

A *GNAS* locus az egyik legbonyolultabban szabályozott régió a humán genomban. Több promotert tartalmaz, és genomikai imprinting is érinti. Mind aktiváló, mind inaktiváló mutációk előfordulnak e régióban. Míg az aktiváló mutációk (más néven *gsp*-mutációk) a fibrosus dysplasia és MAS-kialakulásban játszanak szerepet, számos inaktiváló mutációt írtak le, amelyek az Albright-típusú öröklődő osteodystrophiával és pseudohypoparathyreosissal társulnak. MAS-ban szenvedő betegekben csak egyetlen kodon (a 201-es kodon) érintettségét írták le eddig. A 201-es kodon két aktiváló, aminosavcserével járó (missense) mutációja ismert: Arg201Cys és Arg201His. A 201-es kodon egy arginint kódol, ami a fehérje működésében, GTP-áz aktivitásában alapvető jelentőségű. Érdekes, hogy a Cholera vibrio exotoxinja ugyanennek az aminosavnak ADP-riboszilációját idézi elő és ezáltal vezet extrém mértékű folyadékvesztéshez. A két ismert pontmutáció az adenilcikláz hormonfüggetlen aktiválódását eredményezi a

GTP-áz gátlása következtében, miáltal a mutáns allélt hordozó sejtekben a ciklikus AMP termelődése fokozódik. A *Gα/proteinkináz-A/CREB* (cAMP response element binding protein) aktiválódása a c-fos transzkripció faktor túlzott aktivációjához vezet. A c-fos túlzott kifejeződése a csontvelőstromasejtek túlzott szaporodásához és a csontépülést szabályozó osteoblastok érésének zavarához vezet [22].

A MAS-hoz vezető *GNAS1*-mutációk posztzigotikusak, valószínűleg a gastrulatio előtt keletkeznek, ami magyarázza azt, hogy a betegségben mindhárom csíralemezről származó szervek érintettek lehetnek. Ezen elmélet szerint, minél korábban alakul ki a mutáció, annál súlyosabbak a klinikai következményei. A *GNAS1* gén csírasejtes mutációit az élettel összeegyeztethetetlennek tartják. A posztzigotikus jellegéből és a következményes genetikai mozaicizmusból adódóan, a MAS klinikai képe nagyon változatos: tünetmentes hordozóktól súlyosan érintett betegekig terjed [22].

A mellékvesekéreg-daganatra hajlamosító örökletes daganatszindrómák főbb jellegzetességeit foglalja össze az 1. táblázat.

## Sporadikus mellékvesekéreg-daganatokban előforduló molekuláris eltérések

Az örökletes mellékvesekéreg-carcinómára hajlamosító mechanizmusokat sporadikus daganatokban is sikerült azonosítani.

A Li–Fraumeni-szindrómára jellemző csírasejtes *TP53*-mutációk szomatikus megfelelőit a felnőttkori mellékvese-carcinómák 25–30%-ában azonosították, sőt, a mutációk jelenlétét rövidebb túléléssel is kapcsolatba hozták [5]. E mutációk döntően a nagyméretű, előrehaladott daganatokra jellemzőek. A *TP53* gént hordozó 17p13 kromoszomális régió LOH jelenségét ezzel szemben a mellékvesekéreg-carcinómák 75–80%-ában azonosították [5, 6]. A szomatikus *TP53*-mutációk és LOH gyakorisága közötti számottevő eltérés magyarázata nem világos: szóba jön, hogy e kromoszomális régióban más gén elvesztése játszhat szerepet a patogenezisben.

A Beckwith–Wiedemann-szindrómára jellemző fokozott IGF-2-expresszió a rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok egyik legáltalánosabb jellemzője [4]. Az IGF-2 a magzati mellékvesekéreg növekedési faktora. Az IGF-2 receptoraként is funkcionáló IGF-1 receptor fokozott expresszióját is leírták mellékvesekéreg-carcinómában, sőt, az IGF molekulákat kötő IGFBP (insulin like growth factor binding protein) közül az IGFBP-2 fokozott kifejeződése is ismert. Az IGFBP-2 szérumkoncentrációját a mellékvesekéreg-carcinoma progressziójával is kapcsolatba hozták. Az IGF-2 mellett, a BWS patogenezisében szereplő *H19* és *CDKN1C* eltéréseit is leírták. A 11p15 kromoszomális régiót érintő LOH a carcinómák 67%-ában, míg adenomákban csak 13%-ban volt kimutatható [3, 5, 6].

1. táblázat | A mellékvesekéreg-daganatokra hajlamosító örökletes tumorszindrómák összefoglalása

Szindróma	Öröklésmenet	Felelős gén	Mellékvesekéreg-daganat jellege és prevalenciája	Főbb egyéb manifesztációk
Li–Fraumeni	AD	<i>TP53</i>	Carcinoma: 3–4%	Lágyrész-sarcoma, emlőrák, agydaganat, leukaemia
Beckwith–Wiedemann	85% sporadikus, 15% AD	11p15 imprinting zavara ( <i>IGF-2</i> , <i>H19</i> , <i>KCNQ1OT1</i> , <i>CDKN1C</i> )	Carcinoma: 5%	Hemihyperplasia, visceromegalia, fül- és vesefejlődési rendellenességek, neonatalis hypoglykaemia, szájpadahasadék, daganatok (Wilms-tumor, hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma)
Familiáris adenomatosus polyposis	AD	<i>APC</i>	Carcinoma: extrém ritka	Colonypolypsis
Multiplex endokrin neoplasia I	AD	<i>MEN1</i>	Adenoma: 25–40%	Hyperparathyreosis, endokrin pancreasdaganat, hypophysadenoma
Carney-komplex	AD	<i>PRKARIA</i> és egyéb	PPNAD: 90–100%	Foltos bőrpigmentáció, myxomák, endokrin daganatok (here, pajzsmirigy, hypophysis), schwannomák
McCune–Albright-szindróma	Nem öröklődik	<i>GNAS1</i>	Adenoma: ritka	Polyostoticus fibrosus dysplasia, café au lait foltok, pubertas praecox, acromegalia, hyperthyreosis, renalis foszfátvesztés

AD = autoszomális domináns; cc. = carcinoma; PPNAD = primer pigmentált nodularis adrenalis hyperplasia

Bár a mellékvesekéreg-daganat familiáris adenomatosus polyposisban a ritka eltérések közé tartoznak, mind több kísérletes adat támasztja alá a Wnt/ $\beta$ -katenin út jelentőségét mellékvesekéreg-carcinómában. E jelátviteli út aktiválódására jellemző diffúz citoplazmatikus  $\beta$ -katenin-festődést a mellékvesekéreg-carcinómák többségében leírták, ugyanakkor a  $\beta$ -katenin szomatikus mutációi csak a daganatok 25–35%-ában mutathatók ki [5, 6].

A *MEN1* gén mutációi mellékvesekéreg-carcinómában nagyon ritkák, ezzel szemben a *MEN1* gént hordozó 11q13 kromoszomális régiót érintő LOH a daganatok 90%-ában kimutatható. Mindazonáltal a mellékvesekéreg-carcinómában szinte a teljes 11q kar elvesztése jellemző, ami más gének elvesztésének patogenetikai jelentőségére utalhat [3, 4].

A Carney-komplex-esetek többségére jellemző *PRKARIA* mutációit mellékvesekéreg-carcinómában nem igazolták, ugyanakkor az adenomák körülbelül 10%-ában mutatták ki. Ezzel szemben egy vizsgálatban a *PRKARIA*-t hordozó 17q22–24 kromoszomális régió LOH jelenségét a carcinómák több mint 50%-ában mutatták ki [5]. A *GNAS* locus mutációit sem írták le malignus daganatokban. Bár az ACTH-adenil-cikláz-cAMP jelátviteli út a benignus daganatok patogenezisében szerepet játszhat, a malignus daganatokban betöltött patogenetikai jelentőségéről egyelőre nincsenek meggyőző adatok [6].

Az eddig leírtakból kitűnik, hogy a patogenezisben szereplő gének mutációi és az őket hordozó kromoszómaregiók LOH jelenségével jelzett elvesztése nem mutat érdemi párhuzamot, ami elsősorban a kromoszó-

marégió-vesztés sokkal drasztikusabb, több gént érintő és a sejtműködést komolyan zavaró hatásával állhat összefüggésben.

Ezek az eltérések túl számos egyéb tényező szerepére utaló megfigyelés ismert: például fokozott epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és transzformáló növekedési faktor-alfa- (*TGF- $\alpha$* ) expresszió malignus daganatokban [4].

## A mellékvesekéreg-carcinoma patogenezisvizsgálatának új megközelítései

Az utóbbi évtizedben megjelent bioinformatikai módszereket a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisének vizsgálatában is alkalmazták [4, 23]. E módszerek segítségével az összes humán gén és variánsainak kifejeződése egyidejűleg tanulmányozható, ami a korábbi módszerekkel elképzelhetetlen mennyiségű adat megismerését teszi lehetővé. A mai napig tizenegy teljes genomot tanulmányozó génexpressziós vizsgálatot végeztek [24].

E vizsgálatok részben megerősítették a korábbi megfigyeléseket, mivel kivétel nélkül igazolták a malignus daganatok fokozott *IGF-2*-expresszióját [24]. A génexpressziós listákban a Wnt/ $\beta$ -katenin jelátviteli út által szabályozott gének fokozott kifejeződése is megfigyelhető volt [5]. Új megfigyelések is születtek ugyanakkor, amelyek közül kiemelendő például a topoizomeráz-2A- (*TOP2A*) mRNS fokozott kifejeződése, ami a DNS-replikáció egyik kulcsfontosságú enzime [25]. A *TOP2A* a mellékvesekéreg-carcinoma kemoterápiájában is alkalmazott doxorubicin és etopozid célmolekulája. Számos

sejtciklusban szereplő gén, például ciklinek, ciklindependens kinázok fokozott kifejeződését is leírták [24].

A génexpressziós vizsgálatok egyik nagy gyakorlati jelentősége a molekuláris markerek azonosításában rejlik. A mellékvesekéreg-daganatok szövettani vizsgálata ugyanis nehéz; a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítése, a malignitás megállapítása egyes esetekben kifejezett nehézségekbe ütközik. E génexpressziós vizsgálatok révén azonosíthatók olyan mRNS-markerek, amelyek a malignitás megállapításában hasznosak lehetnek. Ezek közé tartoznak az IGF-2, a Ki-67 proliferációs marker, a szerotoninreceptor-2B, szteroidogenetikus enzimek stb. [26, 27, 28]. A génexpressziós vizsgálatok révén a daganatok újszerű osztályozása is lehetséges; ennek keretében sikerült a carcinomacsoporton belül két alosztályt felállítani, amelyek prognózisa eltérő [29, 30]. A génexpressziós eltérések a túlélési idő markereként is felhasználhatók [30].

Érdekes megfigyelés, hogy a mellékvesekéreg-carcinoma és a magzati mellékvesekéreg génexpressziós mintázata sokban hasonlít (például IGF-2 fokozott kifejeződésében), ami a daganat patogenezisének és a mellékvesekéreg fejlődésének párhuzamára utal [31, 32].

A génexpressziós vizsgálatok értelmezésével az egyik fő probléma az, hogy a szignifikáns génlistákban jelentősek a különbségek. Ennek hátterében a csoportonkénti alacsony mintaszám, a mintaválogatás, a vizsgálati platformok és statisztikai kiértékelés különbségei is szerepet játszanak. E probléma megoldására metaanalízist végeztünk az eddig elvégzett tanulmányok és saját eredményeink felhasználásával. Ennek alapján mellékvesekéreg-carcinomákban három fő patogenetikai utat sikerült felállítanunk: 1. a sejtciklus károsodását, 2. a retinoid jelátvitel eltéréseit, 3. komplement- és immunrendszeri eltéréseket. Míg a sejtciklusban szereplő gének expressziós eltéréseiről már számos adat volt eddig is ismert, a retinoid jelátvitel eltérései újdonságot jelentenek és további kísérletes vizsgálatok végzésének szükségességét állítják fel [24].

A daganatok molekuláris patogenezisének vizsgálatában az egyik legnagyobb előrelépést a mikro-RNS-ek kutatása jelenti [33]. A mikro-RNS-ek a gének poszttranszkripció szabályozásának fontos tényezői, és megváltozott expressziójukat számos daganatban leírták. Munkacsoportunk elsőként írta le mellékvesekéreg-daganatok eltérő mikro-RNS-expressziós mintázatát [34]. A miR503 és miR511 expressziós különbsége a jó- és rosszindulatú daganatok hatékony elkülönítését is lehetővé teheti [34]. A mikro-RNS-ek cél-mRNS-einek vizsgálatával a sejtciklus károsodásának jelentőségét mutattuk ki, ami egybecseng a metaanalízis eredményével. Egy másik tanulmányban az általunk észlelt mikro-RNS-ektől eltérő mikro-RNS-ek eltérő kifejeződését észlelték [35], ami a vizsgálatok folytatásának szükségességét jelzi [36].

## A gyógyszeres kezelés távlatai

Tekintettel arra, hogy a mellékvesekéreg-carcinoma nem sebészi kezelésében a mitotánon kívül a gyógyszeres kezelés eredményei rendszerint szerények, intenzív kutatások folynak új gyógyszerek azonosítása céljából. A molekuláris patogenezis tanulmányozása új gyógyszeres támadáspontok felismerésére vezethet.

Több klinikai vizsgálat folyt, illetve folyik tirozinkináz-gátló hatású gyógyszerekkel (például sunitinib, sorafenib, imatinib). Ennek kórélettani alapját egyes tirozinkináz-típusú receptorok (például epidermális növekedési faktor receptor) mellékvesekéreg-carcinomában észlelt fokozott kifejeződése képezi. Az eddigi vizsgálatok azonban nem hoztak átütő eredményt [37].

Logikus lenne a Wnt/ $\beta$ -katenin jelátviteli utat szelektíven gátló hatóanyag alkalmazása, azonban egyelőre ilyen nem elérhető. Klinikai vizsgálat folyik az IGF-2 jelátvitelét gátló IGF-1-receptor-ellenes ellenanyagok alkalmazásával [37].

Összességében megállapítható, hogy a mellékvesekéreg-daganatok patogenezise rendkívül összetett folyamat, amelyben számos gén eltérése, mutációi, kromoszómavesztés, jelátviteli út játszhat szerepet. Még messze vagyunk a patogenezis egységes képétől, de ennek további kutatása, új potenciális gyógyszeres támadáspontok azonosításának reményével, mindenképpen szükséges.

## Irodalom

- [1] Libé, R., Bertherat, J.: Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 153, 477–487.
- [2] Igaz, P., Tömböl, Z., Szabó, P. M. és mtsai: Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice. *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 2734–2744.
- [3] Koch, C. A., Pacak, K., Chrousos, G. P.: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 5367–5384.
- [4] Igaz, P., Wiener, Z., Szabó, P. és mtsai: Functional genomics approaches for the study of sporadic adrenal tumor pathogenesis: Clinical implications. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2006, 101, 87–96.
- [5] Bertherat, J., Bertagna, X.: Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, 261–271.
- [6] Soon, P. S., McDonald, K. L., Robinson, B. G. és mtsai: Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. *Oncologist*, 2008, 13, 548–561.
- [7] Moule, R. N., Jhavar, S. G., Eeles, R. A.: Genotype phenotype correlation in Li-Fraumeni syndrome kindreds and its implications for management. *Fam. Cancer*, 2006, 5, 129–133.
- [8] Cytrynbaum, C. S., Smith, A. C., Rubin, T. és mtsai: Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2005, 17, 740–746.
- [9] Smith, A. C., Choufani, S., Ferreira, J. C. és mtsai: Growth regulation, imprinted genes, and chromosome 11p15.5. *Pediatr. Res.*, 2007, 61, 43R–47R.



- [10] Naylor, E. W., Gardner, E. J.: Adrenal adenomas in a patient with Gardner's syndrome. Clin. Genet., 1981, 20, 67–73.
- [11] Kikuchi, A.: Tumor formation by genetic mutations in the components of the Wnt signaling pathway. Cancer Sci., 2003, 94, 225–229.
- [12] Igaz, P.: MEN1 clinical background. In: SuperMEN1: pituitary, parathyroid and pancreas. Eds: Balogh, K., Patócs, A. Landes Bioscience-Spinger, New York, Austin, 2009, 1–15.
- [13] Lakhani, V. T., You, Y. N., Wells, S. A.: The multiple endocrine neoplasia syndromes. Annu. Rev. Med., 2007, 58, 253–265.
- [14] Balogh, K., Patócs, A., Majnik, J. és mtsai: Genetic screening methods for the detection of mutations responsible for multiple endocrine neoplasia type 1. Mol. Genet. Metab., 2004, 83, 74–81.
- [15] Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A. és mtsai: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 5658–5671.
- [16] Ellard, S., Hattersley, A. T., Brewer, C. M. és mtsai: Detection of an MEN1 gene mutation depends on clinical features and supports current referral criteria for diagnostic molecular genetic testing. Clin. Endocrinol., 2005, 62, 169–175.
- [17] Marx, S. J.: Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nature Rev. Cancer, 2005, 5, 367–375.
- [18] Bossis, I., Stratakis, C. A.: Minireview: PRKARIA: normal and abnormal functions. Endocrinology, 2004, 145, 5452–5458.
- [19] Stratakis, C. A., Kirschner, L. S., Carney, J. A.: Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 4041–4046.
- [20] Igaz P., Rácz K., Szabolcs Z. és mtsai: A Carney-komplex, a multiplex endokrin neoplasia szindrómák ritka formája: klinikai kép és kóreredet. Orv. Hetil., 2006, 147, 551–556.
- [21] Dumitrescu, C. E., Collins, M. T.: McCune–Albright syndrome. Orphanet J. Rare Dis., 2008, 3, 12. doi:10.1186/1750-1172-3-12
- [22] Weinstein, L. S., Liu, J., Sakamoto, A. és mtsai: GNAS: normal and abnormal function. Endocrinology, 2004, 145, 5459–5464.
- [23] Szabó P., Rácz K., Tulassay Z. és mtsai: A funkcionális genomika lehetőségei a mellékvese és hypophysis daganatok patogenezisének vizsgálatában. Orv. Hetil., 2006, 147, 1267–1271.
- [24] Szabó, P. M., Tamási, V., Molnár, V. és mtsai: Meta-analysis of adrenocortical tumor genomics data: novel pathogenic pathways revealed. Oncogene, 2010, 29, 3163–3172.
- [25] Giordano, T. J., Thomas, D. G., Kuick, R. és mtsai: Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. Am. J. Pathol., 2003, 162, 521–531.
- [26] Fernandez-Ranvier, G. G., Weng, J., Yeh, R. F. és mtsai: Identification of biomarkers of adrenocortical carcinoma using genome wide gene expression profiling. Arch. Surg., 2008, 143, 841–846.
- [27] Soon, P. S., Gill, A. J., Benn, D. E. és mtsai: Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. Endocr. Relat. Cancer, 2009, 16, 573–583.
- [28] Velázquez-Fernandez, D., Laurell, C., Geli, J. és mtsai: Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. Surgery, 2005, 138, 1087–1094.
- [29] Giordano, T. J., Kuick, R., Else, T. és mtsai: Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. Clin. Cancer Res., 2009, 15, 668–676.
- [30] de Reyniès, A., Assié, G., Rickman, D. S. és mtsai: Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. J. Clin. Oncol., 2009, 27, 1108–1115.
- [31] Rainey, W. E., Carr, B. R., Wang, Z. N. és mtsai: Gene profiling of human fetal and adult adrenals. J. Endocrinol., 2001, 171, 209–215.
- [32] Coulter, C. L.: Fetal adrenal development: insight gained from adrenal tumors. Trends Endocrinol. Metab., 2005, 16, 235–242.
- [33] Tömböl, Z., Szabó P., Rácz K. és mtsai: A mikro-RNS-ek jelentősége daganatos betegségekben. Orv. Hetil., 2007, 148, 1135–1141.
- [34] Tömböl, Z., Szabó, P. M., Molnár, V. és mtsai: Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: micro RNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis. Endocr. Relat. Cancer, 2009, 16, 895–906.
- [35] Soon, P. S., Tacon, L. J., Gill, A. J. és mtsai: miR-195 and miR-483-5p identified as predictors of poor prognosis in adrenocortical cancer. Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7684–7692.
- [36] Tömböl, Z., Szabó, P. M., Patócs, A. és mtsai: Differences in micro-RNA expression profiles of adrenocortical tumors – Letter. Clin. Cancer Res., 2010, 16, 2915.
- [37] Fassnacht, M., Kreissl, M. C., Weismann, D. és mtsai: New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. Pharm. Ther., 2009, 123, 117–141.

(Igaz Péter dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: igapet@bel2.sote.hu)

A Budapest Gyógyfürdői és Hévízei Zrt. munkatársat keres

## reuma- és fizioterápiás szakorvosi munkakörbe.

**Feladat:** a Széchenyi nappali kórházban mozgásszervi betegek ellátása.

**Alkalmazási feltétel:** reuma- és fizioterápiás szakorvosi végzettség, szakmai gyakorlat, erkölcsi bizonyítvány.

A fényképes szakmai önéletrajzot 2010. július 31-ig kérjük megküldeni postai vagy elektronikus úton.

E-mail: [toborzas@bgyhzrt.hu](mailto:toborzas@bgyhzrt.hu)

Postai cím: 1138 Budapest, Népfürdő u. 38., Humánpolitikai Osztály

A borítékon kérjük feltüntetni a „Pályázat” jeligét.