

Μοριακή παθογένεια των φλοιοεπινεφριδικών όγκων – εφαρμογές στην κλινική πράξη

¹ Χ. Σταυριανός, ² Μ. Αλεβιζάκη

¹ Ενδοκρινολόγος, ² Ενδοκρινολόγος, Αναπλ. Καθηγήτρια Πλαν/μίου Αθηνών
Θεραπευτική Κλινική Πλαν/μίου Αθηνών και Μονάδα Ενδοκρινολογίας
Μεταβολισμού και Διαβήτη Πανεπιστημίου Αθηνών,

Ευγενίδειο Θεραπευτήριο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων είναι από τους πιο συχνούς όγκους στον άνθρωπο. Κλινικά αδρανείς όγκοι εμφανίζονται σε ποσοστό έως 10% περίπου με την χρήση για άλλες αιτίες απεικονιστικών εξετάσεων στην περιοχή των επινεφριδίων όπως υπερήχων, αξονικής τομογραφίας και άλλων. Ωστόσο, λίγοι από αυτούς προκαλούν κλινικά σύνδρομα, όπως σ. Cushing και υπεραλδοστερονισμό, ενώ λιγότερο από 1% είναι κακοήθεις.

Πρόκληση για την κλινική ιατρική αποτελεί ο διαχωρισμός της κακοήθους από την καλοήθη εξεργασία. Προσπάθειες έχουν γίνει με την χρήση ιστοπαθολογικών κριτηρίων, ανοσοϊστοχημικών δεικτών, ορμονών, αλλά και χρωμοσωματικής ανάλυσης. Τροχοπέδη σε αυτές τις προσπάθειες είναι η περιορισμένη γνώση για την παθογένεια των όγκων του φλοιού των επινεφριδίων αλλά και η απουσία μοριακών δεικτών, που θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμοι σε μια κυτταρολογική εξέταση αυτών των όγκων. Η πρόσφατη χρήση νέων μοριακών τεχνικών, όπως εκείνη των γονιδιακών μικροσυστοιχιών (gene arrays), είναι πιθανό να δώσει νέες πληροφορίες για τις γενετικές διαταραχές που οδηγούν σε πιο κακοήθη φαινότυπο.

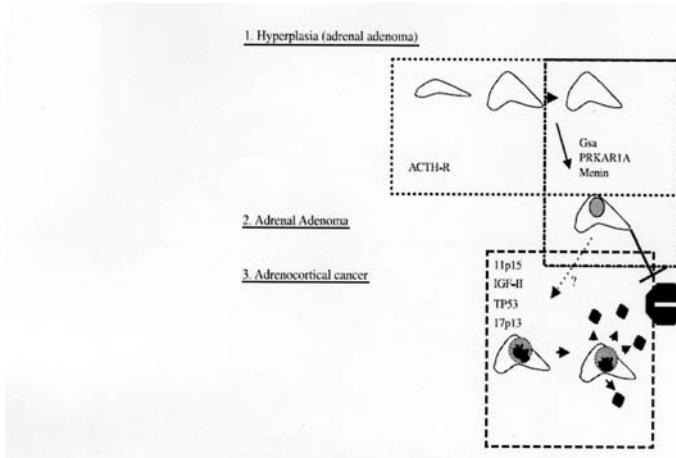
Σε αντιδιαστολή με την αμφοτερόπλευρη οξώδη υπερπλασία των επινεφριδίων που είναι πολυκλωνική ογκογόνος οντότητα, ο φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος είναι μονοκλωνικός, ενώ τα φλοιοεπινεφριδιακά αδενώματα σε διάφορες ερευνητικές εργασίες αναφέρονται να είναι από 43% - 100% μονοκλωνικά. Η μακροοζώδης αμφοτερόπλευρη υπερπλασία πιθανότατα αντιπροσωπεύει ετερογενές κλωνικό πρότυπο ανάπτυξης.

Η μεγάλη πλειοψηφία των φλοιοεπινεφριδιακών όγκων είναι σποραδικοί αλλά υπάρχουν και οικογενείς. Η ανίχνευση της κληρονομούμενης μετάλλαξης

στο γενωμικό DNA στις περιπτώσεις με οικογενή μορφή των όγκων είναι το πρώτο βήμα για την κατανόηση της παθογένειας των φλοιοεπινεφριδιακών όγκων. Στη βραχεία αυτή ανασκόπηση περιγράφονται αρχικά τα γενετικά κληρονομούμενα σύνδρομα στα οποία συνυπάρχουν επινεφριδικοί όγκοι (πίνακας 1) και στη συνέχεια αναφέρονται οι μοριακές διαταραχές που έχουν αναφερθεί να οδηγούν σε υπερπλασία και σε σποραδικούς όγκους των επινεφριδίων (σχήμα 1).

Σύνδρομο	Γονιδιακός τόπος	Κλινικές εκδηλώσεις
Li-Fraumeni syndrome (LFS)	TP53 (17q13) (hCHK2)	Σαρκώματα μαλακών μορίων, Ca μαστού, όγκοι εγκεφάλου, λευχαιμία, Φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος
MEN -1	Menin (11q13)	Αδενώματα παραθυρεοειδών, υποφύσεως, παγκρεατικοί όγκοι. Φλοιοεπινεφριδιακά αδενώματα, υπερπλασία, σπάνια καρκίνος
Carney complex (CNC)	PRKARIA (17q22-24)	PPNAD, υποφυσιακοί όγκοι, όγκοι όρχεων, κύστεις ωσθήκης, μιξόματα καρδιάς, δερματικά spots
Familial Polyposis Coli (APC gene)	APC (5q12-220)	Αδενωματώδης πολυποδίαση και καρκίνος του παχέως ενέργου και του ορθού
Beckwith -Wiedeman (BWS)	P57 kip2 KCNQ10T H19 11p15 IGF-II	Ομφαλοκήλη, μακρογλωσσία, μακροσωμία, όγκος του Willm's, φλοιοεπινεφριδιακοί καρκίνοι
McCune-Albright (MAS)	GNAS 1 (20q13)	Πολυυστική ινώδης δυσπλασία, cafe-au-lait κηλιδές, πρώιμη ήβη, υπερόραστηριότητα ενδοκρινών αδένων (θυρεοειδής, επινεφριδία, υπόφυση)
Συγγένης υπερπλασία επινεφριδίων (CAH)	CYP 21 (6p)	Υπερπλασία επινεφριδίων. Κλασική μορφή: πρώιμη έναρξη, αρρενοποίηση έξω γεννητικών οργάνων, υποκορτιζολαμία, πρώιμη ήβη και στα δύο φύλα.
Υπεραλδοστερονισμός εξαρτώμενος από γλυκοκορτικοειδή (GRA)	CYP11B1 (8q21) CYP11B2 (8q21)	-Αδενώματα επινεφριδίων -Μικροοζώδης υπερπλασία. -Απλή υπερπλασία
Οικογενής ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών	MC2-R (18p11) (ACTH-R)	Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών σε αδρανοποιητικές μεταλλάξεις

Πίνακας 1. Περιπτώσεις κληρονομούμενων γενετικών διαταραχών με τις οποίες μπορεί να συννοήσουν όγκοι των φλοιού των επινεφριδίων.



Εικόνα 1: Σχηματική παράσταση της δημιουργίας φλοιοεπινεφριδιακών όγκων.

Αναγνωρίζονται 3 στάδια και αναγράφονται τα γονίδια που συχετίζονται σε κάθε στάδιο. Είναι δυνατόν, βέβαια, να υπάρχουν επικαλύψεις της συμμετοχής των γονιδίων στην ανάπτυξη των διαφόρων σταδίων.

Τέλος αναφέρεται η χρήση των γνώσεων αυτών για τη πιθανή θεραπευτική αντιμετώπιση των περιπτώσεων με πολλαπλά αδενώματα του φλοιού των επινεφριδίων.

σ. MEN-1 και το γονίδιο menin στο χρωμόσωμα 11q13.

Το γονίδιο menin που εδράζεται στο 11q13 είναι ένα κατασταλτικό γονίδιο “ασπίδα” για ανάπτυξη όγκων. Στο 90% των οικογενειών με σ. MEN-1 εμφανίζεται επερόζυγη μεταλλαξή στο γονίδιο αυτό. Είναι ένα σύνδρομο υψηλής διεισδυτικότητας που προκαλεί υπερπαραθυρεοειδισμό (95%), όγκους στο πάγκρεας (45%) και στην υπόφυση (45%), καρκινοειδή στον θύμο και θυρεοειδικούς όζους. Σε ποσοστό μέχρι 35% περίπου μπορεί να εμφανίζονται όγκοι ή υπερπλασία στον φλοιό των επινεφριδίων. Οι φλοιοεπινεφριδιακοί όγκοι είναι συνήθως μη ορμονοπαραγωγοί, ωστόσο σπάνια μπορεί να εμφανίζεται σ. Cushing (από αδενώματα ή υπερπλασία του φλοιού από υπερέκκριση ACTH), υπεραλδοστερονισμός και ακόμη σπανιότερα φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος. Σωματικές μεταλλάξεις, δηλαδή μεταλλάξεις που βρίσκονται μόνο στο DNA των κυττάρων του όγκου, και που αφορούν το γονίδιο αυτό είναι πολύ σπάνιες (έχουν αναφερθεί 2 περιστατικά).

Η ακριβής συμμετοχή του γονιδίου menin στην γένεση φλοιοεπινεφριδιακών όγκων δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί δεδομένου ότι αφ' ενός μεν υπάρχει η χαμη-

λή επίπτωση φλοιοεπινεφριδιακών καρκίνων στο σ. MEN-1 ενώ από την άλλη μεριά στο 90% των φλοιοεπινεφριδιακών καρκίνων εμφανίζει LOH (Loss Of Heterozygosity - απώλεια ετεροξυγωτίας) στο 11q13. Σε αντίθεση, μόνο το 20% των αδενωμάτων εμφανίζει LOH στον συγκεκριμένο γονιδιακό τόπο. Πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να δώσει επιμόλυνση του δείγματος από DNA προερχόμενο από γειτονικό υγιή ιστό στις μελέτες που αναζητούν σωματικές μεταλλάξεις σε DNA των όγκων. Επίσης, πιθανολογείται η συνύπαρξη άλλου κατασταλτικού γονιδίου «ασπίδα» στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 11. Η απώλεια ετεροξυγωτίας από συγκεκριμένο γενετικό τόπο είναι ένδειξη για την παρουσία προστατευτικών, ογκοκατασταλτικών ή γονιδίων «ασπίδα» στο απωλεσθέν γενετικό υλικό. Η απώλεια από τα κύτταρα του όγκου οφείλεται σε σωματική μετάλλαξη και δίνει έμμεσα πληροφορίες για τον τύπο των γενετικών αλλαγών που ευθύνονται για την παθογένεια.

**Σύνδρομο McCune Albright (MAS) και GNAS1 (χρωμόσωμα 20q13).
Μακροοζόδης υπερπλασία ανεξάρτητη της ACTH (AIMAH) και MCR2 (χρωμόσωμα 18p11.2).**

Το σύνδρομο MAS προκαλείται από σωματική ενεργοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου της αυτομονάδας των G πρωτεΐνων (GNAS1) που έχει σαν συνέπεια την αυξημένη δραστηριότητα της ενδοκυττάριας οδού του cAMP. Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι η ινώδης δυσπλασία, cafe-au-lait κηλίδες, πρώιμη ήβη και υπερλειτουργία ενδοκρινών αδένων. Η νόσος, σπάνια, σε ποσοστό έως 5%, συνοδεύεται με σύνδρομο Cushing που είναι χαρακτηριστικά κυρίως συνδεδεμένο με AIMAH (ACTH Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia).

Η AIMAH είναι μια νόσος που δεν εμφανίζεται μόνο στα πλαίσια του MAS, σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζεται μετάλλαξη στην GNAS-1 χωρίς άλλα στοιχεία MAS, κάτι που ίσως υποδηλώνει σωματική μετάλλαξη εμφανιζόμενη σε όψιμο στάδιο.

Η AIMAH είναι μια καλοίθης κατάσταση, δεν εξελίσσεται σε φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο και δεν δίνει μεταστάσεις. Η AIMAH συχνά οφείλεται σε έκτοπη έκφραση υποδοχέων νευροενδοκρινικών ορμονών όπως εντερικών πεπτιδίων (gastric inhibitory polypeptide - GIP), βαζοπρεπίνης, β-αδρενεργικών υποδοχέων, υποδοχέα της LH/hCG και άλλων πεπτιδίων. Έχει αναφερθεί επίσης και η παρουσία υποδοχέων στεροειδών ορμονών και λεπτίνης. Έκτοπη έκφραση αυτών των υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει και σε μονήρες αδένωμα ανάλογα με το στάδιο στο οποίο έγινε η μετάλλαξη. Ένας άλλος υποδοχέας που μπορεί να

ενέχεται σε ογκογένεση στο φλοιό των επινεφριδίων είναι ο υποδοχέας της ACTH (ACTH-R) (MCR2). Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα εμφανίζονται στο σύνδρομο οικογενούς ένδειας των γλυκοκορτικοειδών, ενώ ενεργοποιητικές μεταλλάξεις μπορεί να προκαλέσουν AIMAH.

Σε σποραδικούς καρκίνους και αδενώματα επινεφριδίων μια μελέτη έδειξε LOH στο 18p11 σε δύο από τους τέσσερεις καρκίνους που μελετήθηκαν. Αντίθετα, δεν βρέθηκε απώλεια γενετικού υλικού από τον συγκεκριμένο γενετικό τόπο σε κανένα από τα δεκαπέντε αδενώματα που μελετήθηκαν, έμμεσα δείχνοντας ότι ίσως ο ACTH-R παίζει ρόλο στην διαφοροποίηση των κυττάρων.

Σύνδρομο Li-Fraumeni και TP53 (χρωμόσωμα 17q13).

Το TP53 είναι ένα κατασταλτικό γονίδιο «ασπίδα» που εδράζεται στο 17q13 και σχετίζεται με την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Στους περισσότερους καρκίνους στον άνθρωπο εντοπίζονται αλλοιώσεις στο συγκεκριμένο γονίδιο.

Το σύνδρομο Li-Fraumeni είναι ένα αυτοσωματικό επικρατές σύνδρομο οικογενούς καρκίνου. Οι κακοήθειες με τις οποίες σχετίζεται είναι καρκίνος του μαστού, λευχαιμία, όγκοι εγκεφάλου, σαρκώματα μαλακών μορίων και φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος. Σε αιθενείς με σ. Li-Fraumeni παρατηρούνται γενωμικές μεταλλάξεις στο 70% των οικογενειών. Οι κακοήθειες εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 30 ετών, κυρίως στην παιδική και εφηβική ηλικία. Επινεφριδιακός καρκίνος εμφανίζεται ωστόσο σπάνια (1%).

Στο 50%-80% των φλοιοεπινεφριδιακών καρκίνων σε παιδιά υπάρχει γενωμική κληρονομούμενη μετάλλαξη στο TP53. Χαρακτηριστικά στην Βραζιλία, που ο φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος είναι 10 φορές συχνότερος από τον υπόλοιπο κόσμο, εμφανίζεται μετάλλαξη στο εξόνιο 10 του TP53 (R337H) σε σχεδόν όλα τα περιστατικά. Πιθανολογείται ότι η μετάλλαξη αλλάζει την δράση της πρωτεΐνης επηρεάζοντας την στερεοδομή της (δημιουργία τετραμερούς που εξαρτάται από το pH).

Σωματικές μεταλλάξεις εμφανίζονται στον φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο εντλίκων σε ποσοστό από 25%-80% ανάλογα με την σειρά που μελετήθηκε. LOH στον γενετικό τόπο 17q13 εμφανίζεται κυρίως σε φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο (85%) και σπάνια σε αδενώματα (έως 30%).

Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (CAH) 21-OH (χρωμόσωμα 6p21.3)

Μια από τις συχνές ενδοκρινείς νόσους είναι η συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων. Πάνω από 95% των περιστατικών οφείλονται σε μετάλλαξη του γονιδίου της 21-υδροξυλάσης στο 6p21.3. Η πλειοψηφία των ατόμων αυτών έχουν μικροοξώδη και σπανιότερα μακροοξώδη υπερπλασία. Ασθενείς με CAH έχουν αυξημένη επίπτωση αδενωμάτων και οι ετερόζυγες μορφές CAH παρουσιάζουν incidentalomas. Η CAH δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση φλοιοεπινεφριδιακού καρκίνου.

Υπεραλδοστερονισμός εξαρτώμενος από γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoid remediable hyperaldosteronism - GRA) (CYP 11B1) (CYP11B2)

Ο GRA είναι μια οικογενής μορφή υπεραλδοστερονισμού που χαρακτηρίζεται από την ιδιαιτερότητα ότι η ρύθμιση της έκκρισης αλδοστερόνης γίνεται από την ACTH. Είναι μια αυτοσωματική επικρατής διαταραχή που οφείλεται σε ένα υβριδικό γονίδιο, που δημιουργήθηκε από διασταύρωση ανάμεσα στην περιοχή του γονιδίου της 11β-υδροξυλάσης που ενεργοποιείται από την ACTH (CYP 11B1) και το τμήμα του γονιδίου που κωδικοποιεί την σύνθεση της αλδοστερόνης (CYP 11B2). Στη νόσο μπορεί να εμφανιστούν αδενώματα επινεφριδίων ή αμφοτερόπλευρη υπερπλασία (απλή ή μικροοξώδης).

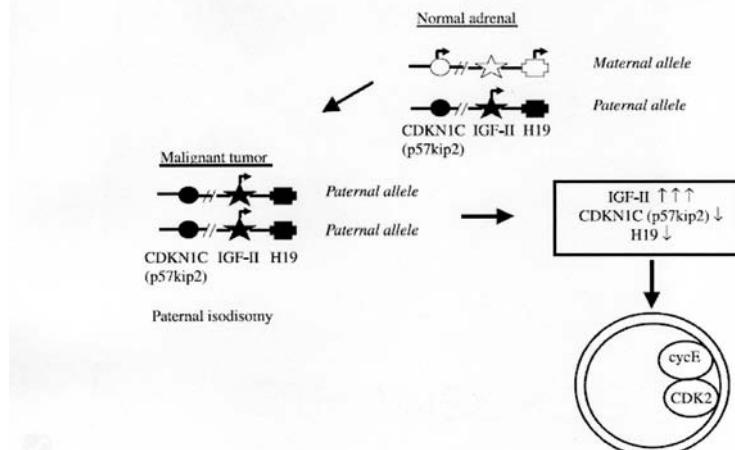
Γονιδιακός τόπος 11p15: Σύνδρομο Beckwith-Wiedeman (BWS), γονίδιο IGF-II κ.ά.

Το σύνδρομο Beckwith-Wiedeman είναι ένα σύνδρομο υπεραναπτυξεως (overgrowth) που χαρακτηρίζεται από μακροσωμία, μακρογλωσσία, οργανομεγαλία και διαταραχές στην ανάπτυξη, κυρίως εξόφθαλμο και διαταραχές στο κοιλιακό τοίχωμα. Προδιαθέτει επιπλέον σε ανάπτυξη όγκων όπως νευροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα, όγκο Wilm's και καρκίνο φλοιού επινεφριδίου. Γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις στον γονιδιακό τόπο 11p15 συνδέονται με σύνδρομο BWS.

Στο συγκεκριμένο γονιδιακό τόπο εδράζονται τα γονίδια που κωδικοποιούν τον IGF-II, καθώς και το γονίδιο p57/kip2 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p57. Η πρωτεΐνη p57 δρα ρυθμιστικά στον κύκλο πολλαπλασιασμού του κυττάρου μέσω της ανασταλτικής δράσης της στο σύστημα της G1 κυκλίνης. Ένα άλλο γονίδιο που ενέχεται στον τόπο 11p15 είναι το H19, ένα γονίδιο που φαίνεται να ελέγχει την έκφραση του γονιδίου του IGF-II. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μελέ-

τες με τη χρήση των μικροσυστοιχιών έδειξαν ενεργοποίηση του IGF-II ειδικά στα καρκινώματα του φλοιού.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το είδος των γενετικών αλλοιώσεων στον τόπο 11p15 που έχουν μελετηθεί στους όγκους του φλοιού των επινεφριδίων. Ενώ σε φυσιολογικούς ιστούς η έκφραση του IGF-II κωδικοποιείται από το πατρικό αλλήλιο και το H19 και το p57kip2 από το μητρικό αλλήλιο, στους φλοιοεπινεφριδιακούς όγκους υπάρχει εξάλειψη του μητρικού αλληλίου και ισοδισωμία (isodisomy) του πατρικού αλληλίου (εικόνα 2).



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση των αλλαγών στο γονιδιακό τόπο 11p15. Σε φυσιολογικούς ιστούς εκφράζεται μόνο το πατρικό αλλήλιο της IGF II σε αντίθεση με την έκφραση των μητρικά προερχόμενον αλληλίου για το γονίδιο CDKN1C και H19. Σε φλοιοεπινεφριδιακούς καρκίνοντας παρατηρείται απαλοιφή των μητρικού αλληλίου και διπλασιασμός των πατρικού. Αυτό έχει σαν συνέπεια την υπερέκφραση της IGF-II και μειωμένη έκφραση των CDKN1C και H19. Οι αλλαγές αντές οδηγούν σε υπερέκφραση της κυκλίνης E και CDK2 με συνέπεια των πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

To γονίδιο PRKAR1A και χρωμόσωμα 17q22-24

Η ρυθμιστική υπομονάδα R1A της πρωτεΐνικής κινάσης A (PRKAR1A) είναι βασικό στοιχείο της σηματοδοτικής ενδοκυττάριας οδού του cAMP. Το συγκεκριμένο γονίδιο εδράζεται στον γονιδιακό τόπο 17q22-24. Μεταλλάξεις στο 17q22-24 εμφανίζονται στο 45%-65% των οικογενειών με σύνδρομο Carney. Το σύνδρομο Carney χαρακτηρίζεται από μελανωτικές δερματικές κηλίδες (lentiginosis), μυξώματα στους καρδιακούς κόλπους, υποφυσιακά αδενώματα του εκκρίνουν GH και PRL, πορογενή καρκίνο μαστού, και μεταξύ άλλων και

φλοιοεπινεφριδιακούς όγκους.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που συνδέεται με μετάλλαξη της R1A υπομονάδας και εμφανίζεται σε μια υποομάδα ασθενών με σύνδρομο Carney είναι μια σπάνια μορφή αμφοτερόπλευρης οξώδους υπερπλασίας, που αποκαλείται Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD). Το PPNAD προκαλεί σύνδρομο Cushing ανεξάρτητο της ACTH, το οποίο μπορεί να είναι κυκλικό και παρουσιάζει μια παράδοξη αύξηση της κορτιζόλης στην ταχεία ολονύκτια καταστολή με 1mg dexamethasone.

Έχουν ανιχνευθεί περιπτώσεις εξάλειψης του ενός αλληλίου (LOH) του γονιδίου αυτού σε σποραδικά αδενώματα του φλοιού των επινεφριδίων, κάτι που δηλώνει ότι το γονίδιο PRKAR1A είναι μάλλον γονίδιο ασπίδα (ογκοκατασταλτικό - suppressor gene). Στα φλοιοεπινεφριδιακά καρκινώματα παρουσιάζεται LOH στο 17q αλλά σε πολύ μεγαλύτερη έκταση.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε LOH στον γονιδιακό τόπο 2q31-2q35 που κωδικοποιεί την φωσφοδιεστεράση PDE11A. Μείωση της φωσφοδιεστεράσης έχει ως συνέπεια την αύξηση του cAMP και την αύξηση του CREB αυξάνοντας την δραστηριότητα του σηματοδοτικής οδού του cAMP. Ενδιαφέρον είναι ότι πρόσφατα διαπιστώθηκαν κληρονομούμενες μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό σε οικογενείς περιπτώσεις με αμφοτερόπλευρη μικροσκοπική οξώδη υπερπλασία του φλοιού. Προστίθεται επομένως μια ακόμη διαταραχή που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια υπερπλασία του φλοιού και δημιουργία αδενωμάτων, σε άλλο μεν σημείο, αλλά στην ίδια ενδοκυττάριο οδό, του cAMP. Δεν αποκλείεται επομένως να υπάρχουν και άλλες μοριακές αλλαγές σε παράγοντες που μετέχουν σε άλλα βήματα κατά μήκος της ίδιας ενδοκυττάριας οδού που δεν έχουν ακόμη χαρακτηρισθεί. Επίσης δεν αποκλείεται οι αλλαγές που συμβαίνουν στις φυσιολογικές ενδοκυττάριες οδούς των επινεφριδιακών κυττάρων να εξασφαλίζουν υψηλό βαθμό διαφοροποίησης και να είναι αυτή η αιτία που δεν γίνεται εύκολα εκτροπή προς κακοήθεια κατά την υπερπλαστική φάση.

Θεραπευτικές προεκτάσεις της παθογένειας των επινεφριδικών όγκων.

Το γεγονός ότι ορισμένες περιπτώσεις αδενωμάτων των επινεφριδίων σχετίζονται με την έκτοπη έκφραση και λειτουργία υποδοχέων για άλλες ορμόνες και νευροπεπτίδια οδήγησε στην χρήση φαρμακευτικών ουσιών που στοχεύουν στους υποδοχείς αυτούς για την θεραπεία του συνδρόμου υπερπαραγωγής κορτιζόλης από τα αδενώματα αυτά. Ετσι έχει αναφερθεί η χρήση β-αδρενεργικών αναστολέων και αναλόγων LHRH μακράς διάρκειας για περιπτώσεις με έκτοπη έκφραση β-αδρενεργικών υποδοχέων της LH αντίστοιχα.

Επίσης για όγκους που εκφράζουν GIP (gastric inhibitory polypeptide), έχει προταθεί η σωματοστατίνη ή ανταγωνιστές των υποδοχέων GIP ενώ για όγκους που εκφράζουν V1AVP-R ή Angiotensin-II-R έχει προταθεί η χρήση των αντίστοιχων ανταγωνιστών των υποδοχέων αυτών. Αναφέρονται στην βιβλιογραφία περιπτώσεις με μακροχρόνια χρήση φαρμακευτικής αγωγής σε περιπτώσεις με αποδεδειγμένη έκτοπη έκφραση υποδοχέων. Αρκετά συχνά όμως η απάντηση είναι μόνο μερική ή παροδική

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι γενετικές αλλαγές παιίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των αδενωμάτων των επινεφριδίων. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι γενετικές αλλαγές των κληρονομούμενων συνδρόμων βρίσκονται και στα σποραδικά αδενώματα ενώ αντιθέτως οι αλλαγές του καρκίνου του φλοιού δεν βρίσκονται συχνά στις περιπτώσεις των αδενωμάτων. Από την άλλη μεριά τα καρκίνωματα είναι πολύ σπάνια σε σχέση με τα αδενώματα που είναι πολύ συχνά στο γενικό πληθυσμό κι έτσι ενδεχομένως εδώ δεν ισχύει το φαινόμενο της συσσώρευσης των γενετικών αλλαγών για την ανάπτυξη των όγκων παρόλο που οι μεγαλύτεροι όγκοι φέρουν συνήθως πιο μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων. Έχει προταθεί η υπόθεση ότι ενδεχομένως οι πολλαπλές ήπιες γενετικές αλλαγές σε «γενικής φύσεως» κοινές κυτταρικές λειτουργίες, που προδιαθέτουν στα συχνότατα στον γενικό πληθυσμό τυχαία αδενώματα των επινεφριδίων δημιουργώντας γενετική αστάθεια μπορεί ταυτόχρονα να προφυλάσσουν από την ανάπτυξη κακοήθειας, η οποία προϋποθέτει παρούσες όλες τις κυτταρικές λειτουργίες που θα οδηγήσουν στον ταχέως αναπτυσσόμενο κακοήθη φαινότυπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endocr Rev. 2001;22:75-110.
- Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5367-84.
- Stratakis CA. Genetics of adrenocortical tumors: gatekeepers, landscapers and conductors in symphony. Trends Endocrinol Metab. 2003;14:404-10.
- Libe R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. Eur J Endocrinol. 2005;153(4):477-87
- de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, Le Moigne G, Defaye G, Houlgatte R, Bertherat J, Bertagna X, Plouin PF, Baudin E, Berger F, Gicquel C, Chabre O, Feige JJ. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1819-29.

Bornstein SR, Hornsby PJ. What can we learn from gene expression profiling for adrenal tumor management? J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1900-2.

Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, Robinson-White A, Groussin L, Griffin KJ, Stein E, Levine E, Delimpasi G, Hsiao HP, Keil M, Heyerdahl S, Matyakhina L, Libe R, Fratticci A, Kirschner LS, Cramer K, Gaillard RC, Bertagna X, Carney JA, Bertherat J, Bossis I, Stratakis CA. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. Nat Genet. 2006;38:794-800.

Horvath A, Giatzakis C, Robinson-White A, Boikos S, Levine E, Griffin K, Stein E, Kamvissi V, Soni P, Bossis I, de Herder W, Carney JA, Bertherat J, Gregersen PK, Remmers EF, Stratakis CA.

Adrenal hyperplasia and adenomas are associated with inhibition of phosphodiesterase 11A in carriers of PDE11A sequence variants that are frequent in the population. Cancer Res. 2006; 66:11571-5.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

1. Οι γενετικές αλλαγές στα αδενώματα των φλοιού είναι:

- α) Συχνές
- β) Σπάνιες
- γ) Συνήθως αφορούν το γονίδιο menin
- δ) Συνήθως αφορούν το γονίδιο GNAS1

2. Το σύνδρομο Li Fraumeni συνοδεύεται από:

- α) Συχνά καρκίνο φλοιού
- β) Σπάνια καρκίνο φλοιού
- γ) Οικογενή πολυποδίαση παχέως εντέρου
- δ) Μελανές κηλίδες στο σώμα

3. Η απώλεια ετεροζηγωτίας στη μελέτη των όγκων:

- α) Αφορά το γενωμικό DNA
- β) Αφορά το DNA του όγκου
- γ) Δείχνει την παρουσία επικρατητικού γονιδίου
- δ) Δείχνει πάντα απώλεια ολόκληρου χρωμοσώματος

- 4. Η συνχνότερη γενετική αλλαγή στον καρκίνο φλοιού στα παιδιά είναι:**
- α) Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος
 - β) Το TP53
 - γ) Το γονίδιο Ras
 - δ) Ο υποδοχέας της ACTH
 - ε) Όλα τα παραπάνω
- 5. Στην έκτοπη έκφραση GIP από τα κύτταρα των φλοιού**
- α) Μπορεί να γίνουν αμφοτερόπλευρα αδενώματα
 - β) Μπορεί να είναι μόνο μονήρες αδένωμα
 - γ) Η έκκριση κορτιζόλης αυξάνει μετά τη λήψη τροφής
 - δ) Όλα τα παραπάνω
- 6. Οταν υπάρχουν υποδοχείς LH στα κύτταρα των όγκου μπορεί θεραπευτικά να χρησιμοποιηθεί:**
- α) hCG
 - β) LHRH
 - γ) Συνθετικό ανάλογο LHRH μακράς διάρκειας
 - δ) Ανταγωνιστές υποδοχέων LH
- 7. Η αμφοτερόπλευρη μακροοζώδης υπερπλασία των φλοιού AIMAH συνήθως οφείλεται σε:**
- α) Εκτοπή έκφραση μη νομότοπων υποδοχέων
 - β) Διέγερση από την ACTH
 - γ) Διέγερση από έκτοπη παραγωγή CRH
 - δ) Απενεργοποίηση κατασταλτικών γονιδίων

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά¹
β, β, β, β, δ, γ, α