

# Sirtuino 1 (*SIRT1*) geno polimorfizmų įtaka hipofizės adenomų vystymuisi. Literatūros apžvalga

**G. Morkūnaitė\***  
**B. Glebauskienė\*\***  
**R. Liutkevičienė\*\*\***

\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Akių ligų klinika

\*\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Akių ligų klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorija

**Santrauka.** Hipofizė yra maža, tačiau svarbi žmogaus vidaus sekrecijos liauka, kuri reguliuoja kitų liaukų hormoninę veiklą. Lokalizuota pleištakaulio srityje, hipofizės adenoma (HA) yra viena iš dažniausiai pasitaikančių galvos smegenų auglių. Pastaruoju metu atlikta nemažai tyrimų, aiškinantis galimas HA atsiradimo priežastis, tačiau tikslūs veiksniai vis dar nenustatyti. Vieni svarbiausių yra genetiniai veiksniai, lemiantys navikų atsiradimą. Vienas iš jų galėtų būti *SIRT1* genas, kuris yra svarbus organizmo metabolinių procesų reguliavime ir turi nemažą įtaką navikų atsiradimui.

Šiame straipsnyje apžvelgsime HA klasifikacijos naujoves, etiologiją, patogenezę, *SIRT1* polimorfizmus, jų reikšmę HA atsiradimui.

**Raktažodžiai:** hipofizės adenoma, sirtuinų šeima, *SIRT1* genas.

## ĮVADAS

Hipofizės adenoma (HA) yra adenohipofizės dalies ir neuroendokrinių epitelio ląstelių – neurohipofizės gerybinis navikas [1]. Hipofizės liauka, arba hipofizė, ir gretimos turkiabaltio srities struktūros dėl kraujagyslių ir nervinių ląstelių gausos gali būti susijusios su daugybe patologijų, kurios gali sukelti endokrininius, neurologinius sutrikimus, tokius kaip akromegaliją, Kušingo ligą, cistas ar neoplazijas [2]. HA dažnai gali turėti ir kitų endokrinių liaukų histologinę charakteristiką: granuliuotą citoplazmą, apvalius branduolius su smulkiai impregnuotu chromatinu. Navikas sekretuoja nemažai citokeratinų, kurie taip pat yra išskiriami, vykstant epitelio diferenciacijai. HA pasižymi įvairiomis morfologinėmis savybėmis, kurios priklauso nuo hormoninių, genetinių pakitimų. Nors navikas ir vadinamas gerybiniu, tačiau gali būti lokaliai invazyvus, de-

struktyvus ir piktybinis dėl metabolinės apykaitos sutrikimo arba per didelės hormonų sekrecijos [3].

Pastaruoju metu HA etiologijai skiriamas didelis dėmesys, ypač ieškant sąsajų su genetiniais veiksniais [4].

## HIPOFIZĖS ADENOMŲ KLASIFIKACIJA

Nėra vienos HA klasifikacijos, kuri tiksliai suskirstytų navikus į grupes. Klasifikacija dažniausiai priklauso nuo pasirinktų kriterijų: naviko dydžio, invazijos į gretimas struktūras, šeiminės anamnezės, klinikos, morfologinių savybių, reakcijos į gydymą, naviko recidyvų.

Naujausiais Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, HA klasifikacija kiek pasikeitė. Naujoji klasifikacija tobulinta remiantis hipofizės hormonų imunohistochemija, jų metaboline apykaita [5]. 2017 metų PSO ketvirtajame leidinyje HA klasifikacijoje siūloma tikslinti priekinės hipofizės navikų klasifikaciją, o trečiosios grupės, kuri anksčiau vadinta „dariniai ne iš hipofizės ląstelių“, vėliau – „atipinės adenomos“, rekomenduojama iš viso atsakyti. Nors grupės pavadinimas keitėsi remiantis jų netipine klinika, imunohistocheminiais žymenimis ir labo-

### Adresas:

Greta Morkūnaitė  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,  
Medicinos akademija, Eivenių g. 2, Kaunas  
El. paštas gretaamorkunaite@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

ratorijoje nustatyta daugiau kaip 3 % padidėjusiu Ki-67 proliferacijos indeksu, kuris nurodo naviko agresyvų augimą, ši grupė labiau priskiriama prie didelės rizikos HA, kuri galėtų būti skirstoma į invazinius ir neinvazinius navikus. Klasifikacijos tobulinimo esmė buvo ne pakeisti esamą skirstymą, bet apibendrinti turimus duomenis, išskirti daugiau ištirtas struktūras, detaliau atsižvelgti į naviko struktūrą [6]. Daugelį metų HA buvo skirstomos pagal histopatologines savybes, išskiriamų hormonų kiekį ir ląstelių ypatybes [7].

Naujajame skirstyme taip pat iš naujo yra peržvelgiama klasifikacijos pagrindu laikomos adenohipofizės dalies ląstelių kilmė [6]. Per pastaruosius dešimtmečius buvo atlikta nemažai tyrimų, kuriuose nustatyti nauji svarbūs transkripcijos veiksniai, lemiantys adenohipofizės ląstelių diferenciacijos hormonų genų raišką ir subrendimą iš Ratkės maišelio [8, 9]. Pirmasis ląstelių diferenciacijos rezultatas yra kortikotrofai, išskiriantys specifinį Tpit geną / žymenį, kuris reguliuoja proopiomelanokortino audinių raišką. Antrasis – somatotrofai / laktotrofai / tirotrorfai, išskiriantys Pit-1 geną / žymenį, atsakingą už baltymų reguliaciją, augimo hormono ir prolaktino geno aktyvavimą. Ir paskutinis – gonadotropai, išskiriantys steroidogeninį faktorių 1, kuris yra svarbus endokrininės sistemos vystymuisi ir reguliuojant funkcijas [10]. Atlikus tyrimus su šiais žymenimis ir žmonėmis, sergančiais HA, buvo iš naujo vertinami ląstelių diferenciacijos laipsniai klasifikacijoje. Gauti rezultatai aprašyti kaip viena iš diagnostinių priemonių, tiriant HA [11–13]. Naujojoje klasifikacijoje daug dėmesio buvo skiriama nulinių ląstelių HA, kuriai atlikus imunohistocheminius tyrimus, ląstelių diferenciacijos metu nebuvo nustatytas konkretus ląstelių tipas [6]. Nors tokių adenomų buvo nustatyta 5 %, į klasifikaciją jie dar nebuvo įtraukti, nes nėra atlikta pakankamai klinikinių tyrimų apie šios rūšies adenomų invazyvumą [6, 14].

Apibendrinant, naujojoje klasifikacijoje daugiau dėmesio skiriama ląstelių diferenciacijai ir jų imunohistocheminiams tyrimams, kurie taikomi papildomiems diagnostiniams tyrimams tikslinant naviko rūšį [6]. Didelis dėmesys buvo atkreiptas į HA įvairovę, nes tai turi didelę reikšmę recidyvo galimybei ir tolimesniam gydymui.

## HIPOFIZĖS ADENOMŲ ETIOLOGIJA

HA atsiradimo priežastys nėra aiškios. Manoma, kad jų atsiradimą lemia nemažai veiksnių: genetiniai, hormoniniai, augimo faktoriaus apykaitos sutrikimai, žalingi įpročiai ir kt. Aplinkos veiksnių įtaka HA išsivystymui vis dar nėra pagrįsta moksliniais tyrimais [15, 16].

Pastaruoju metu dėmesys yra sutelktas į genetinių tyrimų reikšmę, sergant HA. Iš visų HA yra išskiriama paveldima, šeimtinė, izoliuota HA, kuri siejama su keliais neoplazijos sindromais: dauginės endokrininės neoplazijos sindromo 1 ir 4 tipais (MEN1, MEN4) bei Carney kompleksu (CNC). Dėl ligos retumo, XX a. pabaigoje šalti-

niuose minimi pavieniai atvejai besimptomės, šeimtinės, izoliuotos HA, kurie buvo aprašyti kartu su akromegalijos liga [17].

## GENETINIAI VEIKSNIAI

Šeimtinė HA sudaro 5 % visų HA [18]. MEN1 genas yra sudarytas iš 10 egzonų, kurie koduoja baltymo menino aminorūgštis. Randamas 11q13 chromosomoje. Sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. Žmogui, turinčiam šio geno patologiją, nustatomi mažiausiai trys endokrininiai organų navikai: prieskydinių, hipofizės, enteropankreatinių liaukų. Tyrimai rodo, kad baltymas meninas veikia daugelį baltymų, dalyvaujančių transkripcijos reguliavime, genomo stabilume, DNR pažaidų taisyme ir ląstelių dalijimosi procesuose [19, 20]. Paciento giminaičiai turi didesnę riziką sirgti ir kitais navikais: centrinės nervų sistemos (CNS), antinksčių, žarnų [21].

MEN4, susijęs su cikloninio priklausomo kinazės inhibitoriaus 1B mutacija, yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. 5–10 % pacientų, sergančių šeimine HA, gali turėti MEN4 mutaciją. Manoma, kad 3 % šių pacientų, turinčių su MEN1 susijusius prieskydinės, hipofizės, enteropankreatinių liaukų navikus, yra didelė tikimybė turėti ir MEN4 geno mutaciją bei vėliau sirgti inkstų, antinksčių, skydliaukės navikais [22, 23].

CNC komplekso mutacija yra reta, paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Ligos simptomai pasireiškia pauglystėje, vystosi odos pigmentacijos sutrikimas, mikšomos (dažniausiai širdies). Pavieniais atvejais liga gali pažeisti antinksčius ir sukelti naviko atsiradimą. Iki 21 % pacientų gali išsivystyti HA [21].

Viena iš seniausių mutacijų, kuri galėtų būti susijusi su atsitiktiniu somatotropinomos atsiradimu, yra GNAS (lokusas 20q13.3 chromosomoje) kompleksas. GNAS koduoja G baltymo alfa subvienetą (Gs), kuris sujungia septynis transmembraninius receptorių adenilciklazę. Gs mutacija sukelia adenilciklazės destrukciją, dėl ko didėja ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP) sintezė. Ši mutacija skatina auglio vystymąsi, nes cAMP gali veikti kaip ląstelių dauginimosi aktyvatorius. Tačiau tai tik hipotezė, kadangi nėra atlikta pakankamai tyrimų, įrodančių sąsajas tarp Gs mutacijos ir somatotropinomos [24].

Kitame moksliniame tyrime, ieškant sąsajų tarp genų mutacijos ir HA, buvo tirti vaikai (2–6 m. amžiaus), turintys augimo hormono hipersekreciją. Tyrimo metu nustatyta, kad vaikų chromosomoje Xq26.3 yra dublikacija, kuri buvo pavadinta X-LAG arba su X susietu akrogigantizmu. 4,4 % tiriamųjų chromosomoje buvo nustatyta ir GPR101 mutacija, kuri, kaip manoma, yra susijusi su G baltymo receptoriais, kurie, kaip ir GS, dalyvauja adenilciklazės aktyvavimo reguliavime. Tačiau tyrimo rezultatai parodė, kad tik retais atvejais akrogigantizmas ir GPR101 mutacija gali sutrikdyti cAMP reguliaciją ir skatinti navikinių ląstelių atsiradimą [25–27].

## SIRTUINO 1 (*SIRT1*) GENO POLIMORFIZMŲ VAIDMUO

Sirtuinai (*SIRT*) yra nuo nikotinamido adenino dinukleotido priklausoma deacetilazė. Priskiriami sirtuinų šeimai, reguliuoja energijos homeostazę, daugelio organizmų gyvenimo trukmę, sveikatą [28]. Yra išskirtos 7 sirtuinų grupės, iš kurių labiausiai ištirtas *SIRT1* [29].

*SIRT1* deacetilina nehistoninius baltymus ir taip leidžia organizmo ląstelėms išgyventi oksidacinį stresą, DNR pažeidimą [30]. Pirmajame pažeidimo kelyje *SIRT1* deacetilina vėžio supresoriaus baltymą p53, kuris reguliuoja ląstelės ciklą, apoptozę, taisto DNR pažeidimas ir silpnina baltymo gebėjimą aktyvinti kitus genus, stabdydamas ląstelės metabolizmo sutrikimus ir apoptozę. Antrajame kelyje *SIRT1* deacetilina DNR baltymo Ku70-Bax kelią, kurio funkcija – likviduoti DNR pažeidimą. Deacetilintas Ku70 keliauja į Bax baltymą ir stabdo jo patekimą į mitochondrijas, kur jis galėtų sukelti ląstelių apoptozę. Ir trečiasis kelias – *SIRT1* deacetilina FOXO šeimos baltymus, veikiančius ląstelės apoptozę ir reguliuojančius stresui atsparų GADD45 geną [31–33]. Deacetilinas nehistoninius baltymus, tokius kaip p53, paveikiamas jų gebėjimas patekti į vietinį chromatiną, dėl ko kinta tolimesnė genų transkripcija [34]. Taigi galima daryti išvadą, kad *SIRT1* tiesiogiai kontroliuoja ne tik daugelį baltymų, bet ir navikų supresorių baltymus. Silpnėjant navikų supresoriams, sukeliamas *SIRT1* geno aktyvumas ir taip pailginamas senstančių ląstelių išgyvenamumas, dėl ko didėja vėžio rizika [35].

*SIRT1* gali slopinti išplitusį uždegimą, kai vėžys blogai diferencijuotas, ir plisti į gretimas struktūras. *SIRT1* slopina tumoro nekrozės faktorių, lipopolisacharidus, interleukinus, transkripcijos veiksnius [36]. Stabdomas vėžio progresavimas, genui veikiant per kelis mechanizmus, pavyzdžiui, neutralizuojant oksidacinį DNR pažeidimą [37]. Tačiau tyrimų rezultatai rodo, kad *SIRT1* geno padidėjimas hepatoceliulinės karcinomos audinyje yra susijęs su naviko atsiradimu: storosios žarnos [38], limfomos [39], prostatos [40], skrandžio [41], skydliaukės [42], krūties vėžiu [43] ir kt. Bet yra ir kitų mokslinių tyrimų, kurie teigia, kad *SIRT1* genas slopina vėžio vystymąsi [44, 45].

Šiandieninės genetikos srityje pasiektas ne vienas laimėjimas, tiriant genų sąsajas su navikų pasireiškimu [46]. Remiantis ne vienu naviko požymiu, įvertinamas ne tik vėžio pasireiškimas, bet ir jo invazyvumas, recidyvas, aktyvumas [6]. Norint gauti kuo informatyvesnius rezultatus, atliekami tyrimai su genais, kurie turi polimorfizmą, t. y. populiacijoje egzistuoja dviejų ar daugiau alelių forma [47].

*SIRT1* genas turi labai daug polimorfizmų, su kuriais yra atlikta nemažai tyrimų, ieškant sąsajų su navikais [38–45]. Pavyzdžiui, *SIRT1* geno rs3740051 polimorfizmas yra siejamas su krūties vėžiu. Tyrime buvo nustatyta, kad, esant *SIRT1* rs3740051 A/G ir G/G genotipams, pastebėtas didesnis *SIRT1* kiekis, nei esant A/A genotipui. G alelio dažnis buvo didesnis pacientams, sergantiems krūties vėžiu, nei sveikiems asmenims [48]. Kitas *SIRT1*

geno rs4746720 polimorfizmas yra siejamas su plaučiu vėžiu. Straipsnyje teigiama, kad, esant *SIRT1* rs4746720 C/C genotipui, pastebėtas didesnis *SIRT1* kiekis, nei esant C/T ir T/T genotipams. C alelio dažnis buvo dažnesnis pacientams, sergantiems plaučių vėžiu, nei sveikiems asmenims [49].

Tačiau *SIRT1* polimorfizmų sąsajos su HA yra beveik netirtos. Vieninteliame moksliniame tyrime, kuriame buvo tirta *SIRT1* geno rs12778366 sąsaja su HA, nustatyta, kad *SIRT1* geno rs12778366 C/C genotipas, palyginti su T/T genotipu, HA atsiradimo galimybę didino 7,5 karto, palyginti su T/T+T/C genotipais – 9 kartus [50].

Apibendrinami galime teigti, kad tolimesni *SIRT1* tyrimai yra būtini, nes jo reikšmė tiek HA, tiek kitų navikų pasireiškimui yra neabejotina.

## IŠVADOS

HA yra vienas iš dažniausių CNS navikų, todėl etiopatogenezės grandžių ieškojimas išlieka aktualus iki šiol. Pastaruoju metu atlikta nemažai tyrimų tiriant genetinius veiksnius, ieškant sąsajų su navikų atsiradimu, tačiau HA šioje srityje išlieka mažiausiai tirta. Nuodugnesni tyrimai padėtų tiksliau diferencijuoti naviko rūšį, nuspėti klinikinę eigą ir pritaikyti kuo efektyvesnę gydymą.

*SIRT1* genas priklauso sirtuinų šeimai, kurie yra randami žmogaus organizme. *SIRT1* genas yra susijęs su genų ekspresija, ląstelių augimu, apoptoze, DNR pažeidimo panaikinimu. Pastebėta, kad *SIRT1* genas gali būti susijęs su navikais, tačiau nėra atlikta pakankamai tyrimų, įrodančių, kad *SIRT1* susijęs su HA atsiradimu. Šis genas yra svarbus palaikant balansą tarp ląstelės išlikimo ir žūties, taip pat stebimas šio geno raiškos padidėjimas daugelio vėžinių susirgimų atvejais.

## Literatūra

1. Stropus R. Žmogaus anatomija. Kaunas, 2005; 224, 338.
2. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5): 257–66. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>
3. Mete O, Cintosun A, Pressman I, et al. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Mod Pathol* 2018; 31(6): 900–9. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0016-8>
4. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *Journal of Molecular Endocrinology* 2012; 49: 69–78. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0113>
5. Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, et al. Introduction. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon: IARC, 2017; 4: 13.
6. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.
7. Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8): 1231–40.



8. McCutcheon IE. Pituitary adenomas: surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer* 2013; 37(1): 6–37. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2012.10.001>
9. Buchfelder M, Schlaffer S. Imaging of pituitary pathology. *Handb Clin Neurol* 2014; 124: 151–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00011-3>
10. Pereira BD, Raimundo L, Mete O, et al. Monomorphic plurihormonal pituitary adenoma of Pit-1 lineage in a giant adolescent with central hyperthyroidism. *Endocr Pathol* 2016; 27(1): 25–33. <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9395-2>
11. Lampropoulos KI, Samonis G, Nomikos P. Factors influencing the outcome of microsurgical transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a study on 184 patients. *Hormones*, Athens 2013; 12(2): 254–64. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1409>
12. Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse* 2009; 5(223): 2172–4.
13. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol* 2015; 76(3): 210–9. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.006>
14. Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, et al. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 2015; 101(2): 143–50. <https://doi.org/10.1159/000375448>
15. Schoemaker M, Swerdlow A. Risk factors for pituitary tumours – a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1492–500. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0657>
16. Schoemaker M, Swerdlow A. Risk of pituitary tumors in cellular phone users. A case-control study. *Epidemiology* 2009; 20(3): 348–54. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819c7ba8>
17. Alband N, Korbonits M. Familial pituitary tumors. *Handb Clin Neurol* 2014; 124: 339–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00023-X>
18. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3316–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2671>
19. Guaraldi F, Salvatori R. Familial isolated pituitary adenomas: from genetics to therapy. *Clin Transl Sci* 2011; 4(1): 55–62. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2010.00254.x>
20. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune–Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(1): 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9066-9>
21. Delemer B. MEN1 and pituitary adenomas. *Ann Endocrinol* 2012; 73(2): 59–61. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.03.038>
22. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008; 29: 22–32. <https://doi.org/10.1002/humu.20605>
23. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990–3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
24. Mantovani G, Lania AG, Spada A. GNAS imprinting and pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 326(1–2): 15–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.009>
25. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2363–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408028>
26. Lacovazzo D, Caswell R, Bunce B. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. *Acta Neuropathologica Communications* 2016; 4: 56. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0328-1>
27. Kamenicky P, Bouligand J, Chanson P. Gigantism, acromegaly, and GPR101 mutations. *N Engl J Med* 2015; 372: 1264. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1500340>
28. Rouble AN, Storey KB. Characterization of the SIRT family of NAD<sup>+</sup>-dependent protein deacetylases in the context of a mammalian model of hibernation, the thirteen-lined ground squirrel. *Cryobiology* 2015; 71(2): 334–43. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.08.009>
29. Yang H, Bi Y, Xue L, et al. Multifaceted modulation of SIRT1 in cancer and inflammation. *Crit Rev Oncog* 2015; 20(1–2): 49–64. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2014012374>
30. Ruan Y, Dong C, Patel J, et al. SIRT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35(3): 1116–24. <https://doi.org/10.1159/000373937>
31. Ou X, Lee MR, Huang X, et al. SIRT1 positively regulates autophagy and mitochondria function in embryonic stem cells under oxidative stress. *Stem Cells* 2014; 32(5): 1183–94. <https://doi.org/10.1002/stem.1641>
32. Sasca D, Hähnel PS, Szybinski J, et al. SIRT1 prevents genotoxic stress-induced p53 activation in acute myeloid leukemia. *Blood* 2014; 124(1): 121–33. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-538819>
33. Cao D, Wang M, Qiu X, et al. Structural basis for allosteric, substrate-dependent stimulation of SIRT1 activity by resveratrol. *Genes Dev* 2015; 29(12): 1316–25. <https://doi.org/10.1101/gad.265462.115>
34. Gonfloni S, Iannizzotto V, Maiani E, et al. P53 and Sirt1: routes of metabolism and genome stability. *Biochem Pharmacol* 2014; 92(1): 149–56. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.034>
35. Wang Y, Pang WJ, Wei N, et al. Identification, stability and expression of Sirt1 antisense long non-coding RNA. *Gene* 2014; 539(1): 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.01.037>
36. Zhu X, et al. Activation of Sirt1 by resveratrol inhibits TNF- $\alpha$  induced inflammation in fibroblasts. *PLoS One* 2011; 6(11): e27081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027081>
37. Rajamohan SB, et al. SIRT1 promotes cell survival under stress by deacetylation-dependent deactivation of poly(ADP-ribose) polymerase 1. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 4116–29. <https://doi.org/10.1128/MCB.00121-09>
38. Stunkel W, Peh BK, Tan YC, et al. Function of the SIRT1 protein deacetylase in cancer. *Biotechnol J* 2007; 2(11): 1360–8. <https://doi.org/10.1002/biot.200700087>
39. Jang KY, Hwang SH, Kwon KS, et al. SIRT1 expression is associated with poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(10): 1523–31. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816b6478>
40. Huffman DM, Grizzle WE, Bamman MM, et al. SIRT1 is significantly elevated in mouse and human prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67(14): 6612–8. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0085>

41. Cha EJ, Noh SJ, Kwon KS, et al. Expression of DBC1 and SIRT1 is associated with poor prognosis of gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(13): 4453-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3329>
42. Herranz D, Maraver A, Canamero M, et al. SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency. *Oncogene* 2012; 32(34): 4052-6. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.407>
43. Sung JY, Kim R, Kim JE, et al. Balance between SIRT1 and DBC1 expression is lost in breast cancer. *Cancer Sci* 2010; 101: 1738-44. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01573.x>
44. Firestein R, Blander G, Michan S, et al. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS ONE* 2008; 3: e2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002020>
45. Cho IR, Koh SS, Malilas W, et al. SIRT1 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells expressing pancreatic adenocarcinoma upregulated factor (PAUF), a novel oncogene, by suppression of  $\beta$ -catenin. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423(2): 270-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.107>
46. Amara I, Touati W, Beaune P, et al. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for prodrug gene therapy against tumors. *Biochimie* 2014; 105: 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.06.016>
47. Misra S. Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(2): 127-33.
48. Rizk SM, Shahin NN, Shaker OG. Association between SIRT1 gene polymorphisms and breast cancer in Egyptians. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151901>
49. Lv Y, Lin S, Peng F. SIRT1 gene polymorphisms and risk of lung cancer. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 381-6. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S142677>
50. Glebauskiene B, Vilkeviciute A, Liutkeviciene R, et al. Association of FGFR2 rs2981582, SIRT1 rs12778366, STAT3 rs744166 gene polymorphisms with pituitary adenoma. *Oncol Lett* 2017; 13(5): 3087-99. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5840>

**G. Morkūnaitė, B. Glebauskiene, R. Liutkeviciene**

**ROLE OF SIRTUIN 1 (*SIRT1*) GENE POLYMORPHISMS IN PITUITARY ADENOMA DEVELOPMENT. LITERATURE REVIEW**

**Summary**

Hypophysis is a small but important human internal gland that regulates the hormonal activity of other glands. Pituitary adenoma (PA) is one of the most common human neoplasias localised in the sphenoid area. Recently, many studies have investigated the causes of PA but the main factors that determine the appearance of PA have not yet been identified. The most important agent of tumors are genes which might determine tumor appearance. One of these factors could be the *SIRT1* gene which is important for regulating the metabolic processes and has a significant effect on tumors.

In this article, we review the PA classification innovations, etiology, pathogenesis, *SIRT1* polymorphisms and their significance for PA development.

**Keywords:** pituitary adenoma, sirtuins family, *SIRT1* gene.

Gauta:  
2018 02 21

Priimta spaudai:  
2018 05 11