

18. BÖLÜM

ADRENAL BEZ TÜMÖRLERİNİN GENETİK ÖZELLİKLERİ

Muhammed Fatih SAĞIROĞLU¹

GİRİŞ

Adrenal korteksin gelişimsel fizyolojisinin anlaşılması adrenokortikal tümör (AKT) oluşumuna ışık tutmaktadır. AKT oluşumuna yol açan birçok moleküler mekanizma, yeni nesil dizileme yaklaşımlarıyla keşfedilmiştir. AKT'de en sık mutasyona uğramış genler, aynı zamanda normal adrenal gelişim ve homeostazdaki faktörler olan p53 ve Wnt/ β -katenin yollarıdır. Ek olarak, düzensiz protein kinaz A (PKA) sinyali ve *ARMC5* mutasyonları, adrenokortikal tümör oluşumunda önemlidir. Adrenokortikal gelişim ve hastalıkları düzenleyen genetik değişiklikler hakkındaki yeni bilgiler, potansiyel hedef tedavi stratejilerinin yolunu da açmaktadır. Adrenokortikal karsinom (AKK) patofizyolojisi günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış ve hastalık halen kötü bir prognoz taşımaktadır. AKK genetik özelliklerinin son yapılan çalışmalarda tanımlanmaya başlanması, yeni terapötik tedavilerin geliştirilebileceği düşündürmektedir. Bu alanda ön planda insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2), β -katenin (*CTNNB1* veya *ZNRF3*) ve *TP53* üzerinde çalışmalar mevcuttur. Sporadik AKK sürücülerini tanımlanan bazı benzer genlerin germ hattı varyantları, Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), ailesel adenomatöz polipoz (FAP) ve Li-Fraumeni sendromunda da görülebilmektedir (1,2).

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, dr.mfsagioglu@gmail.com

ALDOSTERON ÜRETEEN ADENOMLARIN GENETİĞİ

Aldosteron üreten adenomlar, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu düzenleyen genlerdeki somatik mutasyonlardan kaynaklanabilir. Aldosteron üreten adenomlarda ATPaz'ın somatik mutasyonları, ATPA1A (sodyum/potasyum ATPaz'ın alfa alt birimini kodlayan) ve ATP2B3 (plazma membranı kalsiyum taşıyan ATPase'ü kodlayan) bulunmuştur (31). Bir potasyum kanalını kodlayan bir gen olan KCNJ5 mutasyonu, aldosteron üreten adenomların %40'ında da bulunmuştur (32). KCNJ5'teki mutasyonlar, kanalın potasyum geçirgenliğini değiştirir ve sonuçta kalsiyum-kalmodüline bağımlı protein kinaz II'nin aktivasyonuna yol açar (33).

SONUÇ

Adrenokortikal tümörlerde en sık mutasyona uğramış genler, aynı zamanda normal adrenal gelişim ve homeostazda rol oynayan faktörlerdir. Adrenokortikal tümör gelişiminin moleküler genetiği günümüzde yapılan çalışmalar ile daha iyi anlaşılmaktadır. Genom çapında yaklaşımların geliştirilmesi, adrenokortikal tümörigenezin anlaşılmasında önemli ilerlemeye izin vererek farklı sinyal yollarındaki değişiklikleri tanımladı. Bu, tanı ve prognoz biyobelirteçlerinin geliştirilmesi ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi dahil olmak üzere çeşitli perspektiflere yol açmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, et al. Distinct Transcriptional Profiles of Adrenocortical Tumors Uncovered by DNA Microarray Analysis. *Am J Pathol* 2003;162(2):521–31.
2. Tissier F, Cavard C, Groussin L, et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2005;65(17):7622–7.
3. Lodish M. Genetics of Adrenocortical Development and Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(2):419–33.
4. Mesiano S, Jaffe RB. Role of growth factors in the developmental regulation of the human fetal adrenal cortex. *Steroids* 1997;62(1):62–72.
5. Walczak EM, Hammer GD. Regulation of the adrenocortical stem cell niche: implications for disease. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(1):14–28.
6. Gomes DC, Leal LF, Mermejo LM, et al. Sonic hedgehog signaling is active in human adrenal cortex development and deregulated in adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):E1209-1216.

7. Lanner F, Rossant J. The role of FGF/Erk signaling in pluripotent cells. *Development* 2010;137(20):3351–60.
8. Brito LP, Ribeiro TC, Almeida MQ, et al. The role of fibroblast growth factor receptor 4 overexpression and gene amplification as prognostic markers in pediatric and adult adrenocortical tumors. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(3):L11-13.
9. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C(1):53–71.
10. Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2559–65.
11. Rattis FM, Voermans C, Reya T. Wnt signaling in the stem cell niche. *Curr Opin Hematol* 2004;11(2):88–94.
12. Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Inactivation of the APC gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5133–41.
13. Peifer M. Cancer, catenins, and cuticle pattern: a complex connection. *Science* 1993;262(5140):1667–8.
14. Spruck CH, Won KA, Reed SI. Deregulated cyclin E induces chromosome instability. *Nature* 1999;401(6750):297–300.
15. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet* 2014;46(6):607–12.
16. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell* 2016;29(5):723–36.
17. Juhlin CC, Goh G, Healy JM, et al. Whole-exome sequencing characterizes the landscape of somatic mutations and copy number alterations in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):E493-502.
18. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):269–79.
19. van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell* 1998;92(3):401–13.
20. Taylor SS, Ilouz R, Zhang P, Kornev AP. Assembly of allosteric macromolecular switches: lessons from PKA. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13(10):646–58.
21. Bourdeau I, Stratakis CA. Cyclic AMP-dependent signaling aberrations in macronodular adrenal disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002;968:240–55.
22. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F, et al. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res* 2003;63(17):5308–19.
23. Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, et al. Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (PRKAR1A) gene in patients with Carney complex and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet* 2002;71(6):1433–42.

24. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1508–15.
25. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 2000;26(1):89–92.
26. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, et al. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nat Genet* 2006;38(7):794–800.
27. Goh G, Scholl UI, Healy JM, et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. *Nat Genet* 2014;46(6):613–7.
28. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Urol* 2013;189(2):430–5.
29. Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 Mutations in Macronodular Adrenal Hyperplasia with Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 2013;369(22):2105–14.
30. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013;369(22):2147–9.
31. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet* 2013;45(4):440–4, 444e1–2.
32. Boulkroun S, Golib Dzib J-F, Samson-Couterie B, et al. KCNJ5 mutations in aldosterone producing adenoma and relationship with adrenal cortex remodeling. *Mol Cell Endocrinol* 2013;371(1–2):221–7.
33. S M, Ng H, K N, et al. Effect of KCNJ5 mutations on gene expression in aldosterone-producing adenomas and adrenocortical cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet] 2012 [cited 2021 May 24];97(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22628608/>