



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

“Epigenética y Adenomas Hipofisarios”

“Epigenetic and Pituitary gland Adenomas”

Autor: D. Jesús Moreno Iglesias

Director/es: D. Fernando A. Pazos
Torral

Santander, junio 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN:	3
Key Words: Ademas; Pituitary gland; Epigenetic; DNA; RNA; Metilation.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	5
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
5. LA GLÁNDULA HIPÓFISIS	7
5.1. Hormonas Secretadas por la Adenohipófisis:	7
- Corticotropina (ACTH):	7
- Tirotropina (TSH):	8
- Prolactina (PRL):	8
- Hormona del Crecimiento (GH):.....	9
- Gonadotropinas (LH y FSH):	9
5.2. Hormonas Secretadas por la Neurohipófisis:.....	10
- Hormona Antidiurética (ADH):	10
- Oxitocina:	10
6. ADENOMAS HIPOFISARIOS.....	11
7. INTRODUCCIÓN A LA EPIGENÉTICA:.....	19
8. RESULTADOS: EPIGENÉTICA EN LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS.....	22
9. DISCUSIÓN.....	33
10. CONCLUSIONES	35
11. BIBLIOGRAFÍA	36

1. RESUMEN:

Los adenomas de la glándula hipófisis son tumores de diagnóstico frecuente, y aunque la mayoría son de carácter benigno, no son extraños los casos de enfermedad grave infiltrativa.

Las manifestaciones clínicas de estos, así como su tratamiento, dependen de la estirpe celular afectada, y aunque la mayoría tienen un tratamiento quirúrgico de primera línea, algunos de ellos pueden beneficiarse a nivel parcial de un tratamiento médico.

Para ampliar nuestro conocimiento y comprender el comportamiento molecular de estos adenomas hipofisarios, hay que resaltar los cambios a nivel epigenético que influyen en su oncogénesis. Varios estudios a nivel de los diferentes cambios epigenéticos, tanto en la metilación del ADN, como en los mecanismos reguladores del ARN, han hecho que estos marcadores adquieran una gran relevancia para el conocimiento en la diferenciación, progresión, agresividad, comportamiento y respuesta al tratamiento de este tipo de tumores.

Estas modificaciones y cambios, han conseguido que tengamos una mayor perspectiva a nivel molecular y menos clínica de estos tumores y así, poder establecer nuevos caminos y dianas para el diagnóstico clínico y nuevas dianas de tratamiento.

Palabras clave: Adenomas; Hipófisis; Epigenética; ADN; ARN; Metilación.

ABSTRAT:

Pituitary gland adenomas which are usually benign tumors are commonly diagnosed. However, severe infiltrative diseases are uncommonly found.

Their clinical manifestations and treatment depend on the affected cell line. Surgical management is considered to be the first line of treatment for most of them. On the other hand, it is claimed some of these tumors are more likely to respond to medical therapies.

For the understanding of its molecular behaviour it is essential to take into account all epigenetic factors that may influence oncogenesis, such as DNA methylation and RNA dysregulation mechanisms. Several studies about these factors show how relevant they are to comprehend cellular differentiation, progression, behaviour and response to treatments.

These modifications and changes allowed us to have a better understanding of the key molecular processes. As a result, this new approach leads new paths and targets for clinical approach, diagnosis and therapies.

Key Words: Ademas; Pituitary gland; Epigenetic; DNA; RNA; Metilation.

2. INTRODUCCIÓN

A nivel intracraneal o cerebral podemos encontrar diferentes tipos de tumores, los cuales en su totalidad representan la tercera causa de muerte por cáncer en pacientes entre 15-34 años. Este tipo de tumores podemos clasificarlos según el tipo de célula a partir de la cual se origina el tumor (primarios o secundarios) y el grado histológico que define su comportamiento y agresividad.

Los adenomas de la glándula hipófisis o pituitaria son un tipo de tumores cuya incidencia es relativamente baja, constituyendo entre el 10-15% de todos los tumores intracraneales primarios que podemos encontrar. El riesgo de desarrollar este tipo de tumores aumenta con la edad, cuyo pico de incidencia oscila entre los 65-74 años, siendo ligeramente más frecuente en mujeres. A pesar de su relativa baja incidencia, no son una patología excepcional en la práctica clínica en consultas de endocrinología, teniendo una prevalencia mayor en la población adulta, aunque en muchas situaciones son silentes. A nivel pediátrico son una patología muy rara y excepcional, suponiendo menos del 3% de todos los tumores cerebrales

En los últimos años se han realizado diferentes estudios y avances que han permitido identificar ciertas alteraciones genéticas que predisponen a la aparición de estos adenomas. El conocimiento de las características biológicas y moleculares es muy importante para tener una comprensión integral de este tipo de neoplasias, y conocer la variación genética y epigenética que se produce, tanto a nivel de mutaciones como a nivel de variaciones cromosómicas, metilación del ADN, alteración de las histonas, regulación del micro-RNA y regulación de factores de transcripción (1).

Las alteraciones genéticas tanto somáticas, como en línea germinal, que han sido observadas en los adenomas hipofisarios, han proporcionado una información muy interesante sobre la oncogénesis, pero todavía la mayoría de este tipo de neoplasias hipofisarias aparecen de manera esporádica, sin un controlador somático conocido (2).

La evidencia acumulada en los recientes estudios sugiere que, no solo los cambios genéticos encontrados, sino también todos los cambios epigenéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de los adenomas hipofisarios (3).

3. OBJETIVOS

Los adenomas hipofisarios son tumores frecuentes, de diagnóstico tardío y aunque generalmente benignos, suelen tener clínica significativa loco-regional, hormonal y con persistencia de la enfermedad o recidiva local. Son frecuentes los casos de enfermedad grave infiltrativa o metastásica. La primera opción de tratamiento sigue siendo en la mayoría de los casos quirúrgica y, habitualmente, tenemos que recurrir a repetir la cirugía o la radioterapia. Las opciones de tratamiento médico son pocas, con la excepción de los agonistas dopaminérgicos o los agonistas de somatostatina, con resultados parciales. Por otro lado, la influencia de factores genéticos, tanto congénitos o adquiridos son de vital importancia para la comprensión del comportamiento biológico de estos tumores.

Para una mejor comprensión del comportamiento molecular de los AH, debemos también incluir las modificaciones y cambios epigenéticos que tienen lugar. Los marcadores epigenéticos no indicarán que genes están alterados, que elementos regulatorios participan en el diagnóstico y en el pronóstico y sobre todos en la respuesta al tratamiento. Finalmente nos ayudará a establecer nuevas opciones de tratamiento epigenético, analizando nuevas dianas potenciales y nuevas herramientas disponibles. Desde los primeros estudios, el gran número de estudios publicados con diferentes aproximaciones, en modelos animales o muestras humanas, en relación con los cambios epigenéticos y AH, hace necesario una revisión sistemática cada cierto tiempo que integre los conocimientos existentes.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de la asociación de epigenética, epigenoma, y metilación del ADN con adenoma hipofisario. La búsqueda se ha llevado a cabo en la “National Library of Medicine PubMed”, base de datos de artículos en español. Un número adicional de artículos se han encontrado mediante la revisión de las referencias de los artículos originales y de los artículos de revisión. Se han incluido artículos en inglés y español, y aquellos que han investigado material humano

Los artículos incluidos en esta revisión sistemática cumplen los siguientes criterios: un diseño caso-control o una cohorte; al menos un análisis de ADN o ARN de las muestras del tumor o circulantes y, finalmente, los estudios fueron independientes.

La información de cada estudio fue clasificada en las siguientes variables: Edad, sexo, tipo de tumor según la clasificación de la OMS, metodología utilizada, tejido o muestra estudiada, región, exón o gen implicado. Los estudios fueron agrupados en función de criterios generales como: tipo de tumor y cambios epigenéticos, agresividad o pronóstico del tumor con los cambios epigenéticos, y respuesta al tratamiento o dianas terapéuticas en relación con los cambios epigenéticos.

5. LA GLÁNDULA HIPÓFISIS

La glándula hipófisis, también denominada glándula pituitaria, es una glándula de aproximadamente 1 cm que se sitúa en la silla turca, un nicho situado en el sector central del hueso esfenoides limitada por las cuatro apófisis clinoides. Se encuentra unida al hipotálamo a través del tallo hipotalámico, el cual contiene los axones de las neuronas procedentes del encéfalo que residen en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo.

La glándula hipófisis se divide en dos partes o lóbulos bien diferenciadas: un lóbulo anterior, también denominado adenohipófisis, y un lóbulo posterior o neurohipófisis, entre los cuales existe una zona poco vascularizada llamada parte intermedia.

Ambas partes, tanto la adenohipófisis como la neurohipófisis, desde el punto de vista embriológico tienen procedencias diferentes. La adenohipófisis deriva de la bolsa de Rathke, una invaginación del epitelio faríngeo; mientras que la neurohipófisis lo hace de una evaginación de tejido nervioso del hipotálamo.

La hipófisis regula la actividad de la mayoría de glándulas endocrinas a través de la producción y secreción de distintas hormonas. La adenohipófisis secreta 6 hormonas peptídicas necesarias para el control de las funciones metabólicas de todo el organismo, la corticotropina (ACTH), la tirotropina (TSH), la prolactina (PRL) la hormona del crecimiento (GH) y las gonadotropinas (LH y FSH); mientras que la neurohipófisis sintetiza 2 hormonas, la hormona antidiurética (ADH o vasopresina) y la oxitocina.

La secreción de estas hormonas por parte de la hipófisis está controlada por diferentes señales, tanto hormonales como nerviosas, procedentes del hipotálamo. La neurohipófisis se encuentra controlada por señales nerviosas, mientras que la secreción de la adenohipófisis se produce por factores de liberación y de inhibición hipotalámicas, los cuales se sintetizan en el propio hipotálamo y pasan a la hipófisis a través del sistema vascular que conecta ambas estructuras denominado los vasos porta hipotalámico-hipofisarios. El hipotálamo, a su vez, recibe numerosas señales de diferentes regiones del sistema nervioso, como el dolor, las emociones, estímulos olfatorios... así como las concentraciones sanguíneas de electrolitos, agua y hormonas para llevar a cabo la regulación de la homeostasis (4).

5.1. Hormonas Secretadas por la Adenohipófisis:

- Corticotropina (ACTH):

La ACTH es un polipéptido formado por 39 aminoácidos, de los cuales sólo 13 tienen actividad biológica conocida. Su función principal es controlar la secreción de hormonas corticoadrenales, estimulando la zona fascicular de la corteza suprarrenal y favorecer la secreción de glucocorticoides, tanto el cortisol como la corticosterona; y también estimula la zona reticular de la misma, donde se producen los andrógenos, la deshidroepiandrosterona (DHEA) y la androstendiona.

La secreción de ACTH por la hipófisis anterior o adenohipófisis se produce por la estimulación del factor hipotalámico CRH sobre la misma, que, a su vez, se estimula por diferentes situaciones como el estrés físico o psicológico. Además de estas situaciones, la estimulación para la síntesis de ACTH también es llevada a cabo por otro tipo de hormonas como la AVP, catecolaminas, oxitocina, VIP, entre otras (5).

- Tirotropina (TSH):

La TSH, o también denominada la hormona estimulante del tiroides, es producida por las células tirotróficas de la glándula hipofisaria. Su función principal es promover y secretar las principales hormonas tiroideas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) (6). Para llevar a cabo esta función principal, la TSH eleva la proteólisis de la tiroglobulina; incrementa la actividad de la bomba de yoduro, aumentando la captación de yoduro por el tiroides y su concentración en el coloide tiroideo; intensifica la yodación de la tirosina; y aumenta el tamaño y actividad secretora de las células tiroideas (7).

La secreción de la TSH se encuentra controlada por la hormona liberadora de la tirotropina, la TRH, un tripéptido segregado en el hipotálamo y transportado por la circulación portal hipotálamo-hipofisaria hasta la adenohipófisis (8).

Uno de los estímulos principales que aumenta la secreción de TRH y, por consecuencia también la secreción de TSH en la hipófisis, es la exposición a temperaturas bajas. Además, hay que mencionar que otras sustancias como la somatostatina y la dopamina también la estimulan. En cambio, estados de ansiedad reducen y disminuyen la secreción de TSH (7).

- Prolactina (PRL):

La PRL es una hormona polipeptídica sintetizada por las células lactotropas de la adenohipófisis, pero además de su importante papel en el desarrollo morfológico y funcional de la glándula mamaria, la prolactina tiene múltiples funciones en el organismo, interviniendo en el crecimiento y desarrollo; funciones endocrinas y metabólicas, regulando la homeostasis; en la reproducción y en la inmunorregulación aumentando la producción de anticuerpos.

La secreción de la PRL se encuentra regulada por múltiples estímulos, como la succión del pezón en la lactancia, el estrés, el estrógeno, etc, que estimulan al hipotálamo para la síntesis y liberación de factores liberadores de prolactina (PRF) e inhibidores (PIF). La secreción de prolactina de manera fisiológica se encuentra inhibida por el hipotálamo, cuyo mayor inhibidor es la dopamina al interactuar con los receptores D2 de la membrana de las células lactotropas.

La TRH, además de su acción específica sobre el tiroides, también tiene efecto estimulador en la secreción de prolactina, así como también favorece la secreción de PRL el VIP (péptido intestinal vasoactivo).

Los niveles de prolactina varían a lo largo del ciclo vital. En la infancia son elevados y a medida que vamos pasando a la vida adulta, sus niveles van disminuyendo progresivamente. En la vejez, se produce un nuevo aumento de estos niveles debido al debilitamiento del control inhibitor hipotalámico (9).

- Hormona del Crecimiento (GH):

La GH es una hormona producida en las células somatotropas de la hipófisis. La secreción de GH por la adenohipófisis se produce por la estimulación de un factor hipotalámico, la GHRH (somatoliberina), pero también se ve influenciada por factores inhibidores como la Somatostatina (GHIH). Además de la GHRH, otras hormonas pueden estimular la GH, aunque en menor medida, como la GhRelina, derivada del tracto gastrointestinal.

La GH es liberada al torrente sanguíneo, y en el hígado estimula la secreción de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1). Todos los efectos metabólicos y somáticos, como estimular el crecimiento del organismo a través de la formación proteica y su función en la multiplicación y diferenciación celular, son mediados por factores GH-dependientes: IGF-1 e IGF-2 (somatomedinas), las cuales participan en el mecanismo feed-back negativo, la IGF-1 estimulando la síntesis de Somatostatina e inhibiendo la GHRH. La GH, además de estimular este aumento de la síntesis proteica, también favorece la movilización de ácidos grasos libres y disminuye la cantidad de glucosa en sangre.

Es muy importante destacar la secreción pulsátil que sigue la GH. Existen muchos factores relacionados con la nutrición o con el estrés que estimulan su secreción como la inanición, la hipoglucemia, el ejercicio físico, la excitación, etc. Sus niveles ascienden durante las dos primeras horas del sueño profundo (primera fase de ondas lentas), siendo su concentración normal en plasma del adulto entre 1.6-3ng/ml y en niños alrededor de 50ng/ml (4).

- Gonadotropinas (LH y FSH):

Las gonadotropinas las hormonas glucoproteínicas cuya acción principal es la regulación funcional de las gónadas masculinas y femeninas. Estas hormonas son secretadas por la adenohipófisis y su control hipotalámico está determinado por la hormona gonado-liberina (GnRH). La secreción de GnRH se produce de manera pulsátil, siendo esta imprescindible para la correcta secreción de las gonadotropinas.

Entre las funciones de cada una de estas hormonas destacan:

- o La FSH, la hormona estimulante de los folículos. Su función principal en la gónada femenina es la estimulación para la maduración completa del folículo ovárico. También interviene en la estimulación de la aromatasa, que va a influir en la conversión de los andrógenos en estrógenos.

En el varón, la FSH va a influir en el testículo inmaduro, favoreciendo el inicio de la espermatogénesis al unirse a sus receptores en las células de Sertoli de los mismos.

- La LH, la hormona luteinizante. Su función principal es la estimulación de la ovulación y la esteroidogénesis, tanto en las células de la teca del ovario como en el varón en las células de Leyding testiculares.

5.2. Hormonas Secretadas por la Neurohipófisis:

- Hormona Antidiurética (ADH):

La hormona antidiurética (ADH), también denominada vasopresina, es una hormona producida por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y es secretada a nivel de la neurohipófisis influida por numerosas variables, de las cuales la más importante es la presión osmótica del agua corporal, pero también se ve influenciada por los cambios de volumen sanguíneo y la presión arterial.

Los receptores de la vasopresina se dividen en los denominados receptores V1 y V2, los primeros provocan vasoconstricción, activación plaquetaria, y gliogenolisis, mientras los segundos, los cuales participan en la reabsorción de agua en el túbulo colector de la nefrona (10).

- Oxitocina:

La oxitocina es una nonapéptido que, al igual que la ADH, se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y es liberada al torrente sanguíneo a través de la neurohipófisis a través de diferentes estímulos, como la succión del pezón, la estimulación de los genitales y la distensión del cuello uterino (Reflejo de Ferguson).

La oxitocina tiene múltiples funciones a nivel sistémico, entre las cuales destacan la contracción uterina durante el parto y la lactancia materna estimulando la secreción de leche, y también interviene en otras funciones conductuales.

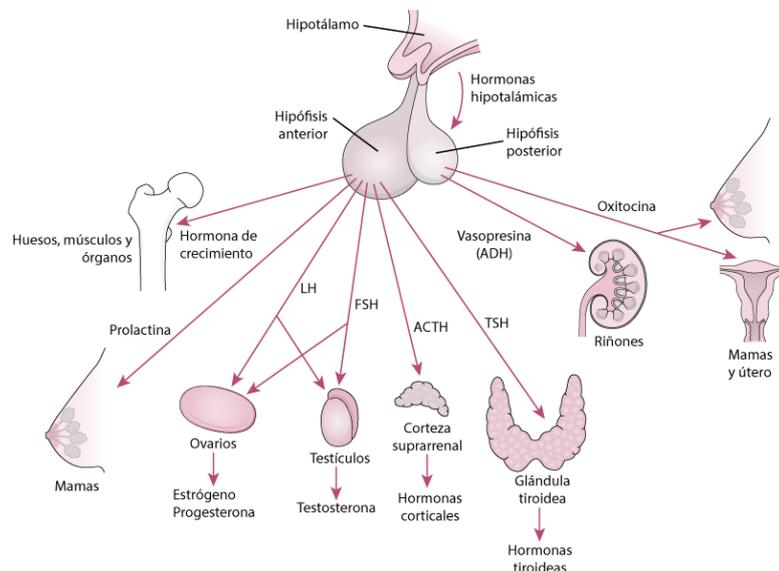


Imagen 1: La Adenohipófisis o hipófisis anterior secreta 5: la hormona del crecimiento, la prolactina, la ACTH, la TSH, la FSH y LH. Mientras que la Neurohipófisis o hipófisis posterior 2: la oxitocina y la ADH. Se muestran los principales órganos y tejidos donde actúan cada una de ellas.

6. ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son una serie de neoplasias monoclonales, que constituyen entre el 10-15% de todos los tumores intracraneales primarios (1). * El pico de incidencia de este tipo de tumores oscila entre los 65-74 años, siendo ligeramente más frecuente en mujeres debido a la mayor incidencia del adenoma lactotrofo (el adenoma hipofisario más comúnmente diagnosticado). Además de este mayor pico de incidencia en el sexo femenino, los adenomas lactotrofos tienden a presentarse de manera más precoz.

Este tipo de tumores son en su gran mayoría de naturaleza benigna. Tienen un crecimiento lento y una buena diferenciación celular, y, aunque su transformación maligna sea excepcional (los carcinomas hipofisarios son muy raros y representan solo el 0.12% de todos los tumores hipofisarios), en ocasiones pueden comportarse como tumores muy invasivos y producir un importante impacto en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, tanto por ocupación de espacio intracraneal y compresión de estructuras vecinas, como por la generación y secreción inapropiada hormonal (11).

Los adenomas hipofisarios son la causa más frecuente de lesiones ocupantes de espacio, también llamadas LOEs, a nivel selar en mayores de 30 años, representando el 10% de todos los tumores intracraneales. Sin embargo, no todas las LOEs a nivel selar o paraselar corresponden a este tipo de tumores, y algunas de las causas principales a este nivel son:

- Tumores Benignos: adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, meningiomas...
- Hiperplasia hipofisaria: embarazo, hipotiroidismo primario, hipogonadismo primario...
- Quistes: quiste de la Bolsa de Rathke, aracnoideo, dermoide...
- Hipofisitis linfocitaria: también denominada hipófisis autoinmunitaria.
- Alteraciones visuales: fístulas arterio-venosas, aneurismas...

En estudios recientes se ha observado una prevalencia de adenomas hipofisarios muy significativa clínicamente del 1/1000 habitantes, viéndose también un aumento en su incidencia en los últimos años, dado principalmente al aumento de estudios por imagen (Resonancia Magnética) y consecuentemente un aumento en el diagnóstico de lesiones en un estadio subclínico. En muchas ocasiones estos adenomas silentes en estadio subclínico son diagnosticados al realizar una prueba de imagen por una razón no relacionada, a los cuales se les denomina "incidentalomas" (12).

Los adenomas hipofisarios se pueden clasificar bien según el tamaño tumoral, o bien según su capacidad secretora y línea celular:

Según su tamaño:

- Microadenomas: son tumores de un tamaño menor a 1 cm de diámetro.
- Macroadenomas: son tumores de un tamaño mayor a 1 cm de diámetro.

Según su producción hormonal:

- Adenomas No Funcionantes:

Son tumores que no inducen alteración en la secreción hormonal fisiológica. La gran mayoría no son completamente no secretores, sino que muchos de ellos secretan gonadotropinas o sus subunidades (hormonas glucoproteínicas biológicamente inactivas). Por lo tanto, van a producir unas cantidades muy bajas de hormonas que no van a causar cuadros clínicamente reconocibles, haciendo que estos sean diagnosticados bien de manera incidental, o bien por clínica de compromiso de espacio que pueden ocasionar cuando crecen como (13):

- Sintomatología oftálmica (los más frecuentes por su relación con el quiasma óptico):
 - Hemianopsia temporal
 - Afectación de la visión central
 - Disminución de la agudeza visual.
 - Oftalmoplejia.
- Sintomatología neurológica (debido al crecimiento tumoral y compromiso de espacio):
 - Cefalea
 - Afectación de pares craneales III, IV y VI adyacentes
 - Licuorrea
 - Crisis uncinadas, trastornos de la personalidad, etc.
- Sintomatología hormonal: aunque la alteración hormonal es poco frecuente, ya que no producen una alteración en la secreción hormonal fisiológica, los síntomas de hipogonadismo son los más frecuentes, seguidos de clínica de hipotiroidismo e insuficiencia adrenal).

Su diagnóstico, como ya hemos dicho, puede ser de manera incidental o por su clínica ocupante de espacio. Entre las pruebas complementarias que podemos realizar según dicha clínica destacan (13):

- Una exploración oftalmológica completa con campimetría, fondo de ojo y valoración de la agudeza visual.
- Pruebas de imagen, como Resonancia Magnética (RMN) con Gadolinio, Tomografía computarizada hipofisaria, o Gammagrafía con octeótrido marcado, siendo la RNM con Gadolinio la técnica Gold Standard para el diagnóstico. Además, a nivel radiológico con la RNM podemos realizar una clasificación de los adenomas según el grado de invasividad local a través de la clasificación de Hardy (tabla 1), y según el grado de invasión en el seno cavernoso a través de la clasificación de Knosp (tabla 2).
- Evaluación Hormonal: útil a la hora del control evolutivo, así como para descartar un posible hipopituitarismo por compresión.

Clasificación de Hardy (14):

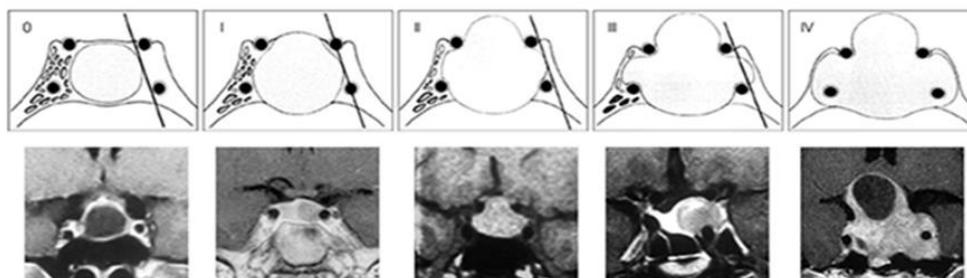
0	Apariencia hipofisaria normal
I	Microadenoma menos a 10mm limitado a la silla turca
II	Macroadenoma mayor a 10mm limitado a la silla turca
III	Invasión localizada de la silla turca
IV	Invasión difusa de la silla turca

Tabla 1: En la tabla anterior se muestra la Clasificación de Hardy por la cual se clasifican los adenomas hipofisarios según su grado de invasión local a través de RNM.

Clasificación de Knosp (15):

Grado 0	El tumor no invade el seno cavernoso, y no sobrepasa la línea tangencial que une la pared medial de la arteria carótida interna supracavernosa con la carótida interna intracavernosa.
Grado 1	El tumor sobrepasa la tangente medial entre los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa pero no sobrepasa la línea tangencial entre los dos centros de ambas arterias.
Grado 2	El tumor se extiende sin sobrepasar la tangente que uno los dos bordes laterales de la carótida supra e intracavernosa.
Grado 3	El tumor se extiende sobrepasando la línea tangencial lateral entre la carótida supra e intracavernosa.
Grado 4	El tumor engloba totalmente a la carótida.

Tabla 2: En la tabla anterior se muestra la Clasificación de Knosp por la cual se clasifican los adenomas hipofisarios según su grado de invasión en el seno cavernoso a través de RNM. En la Imagen de abajo (Imagen 2), tenemos una representación esquemática junto con imágenes reales de RNM de cada grado (0, I,II,III, IV) de la Clasificación de Knosp.



El tratamiento de elección para estos adenomas no funcionantes es la cirugía transesfenoidal, endoscópica o por microscopio, aunque puede no ser una técnica curativa y quedar restos tumorales. El uso de radioterapia es un tratamiento adicional a la intervención cuando quedan restos tumorales y panhipopituitarismo.

El uso de radiocirugía está indicado para: tumores menores a 2-3cm; como tratamiento de rescate tras radioterapia; tumor intraselar con riesgo o rechazo quirúrgico; crecimiento de restos tumorales; restos mayores a 1cm alejados de la vía óptica al menos 3-5mm; e invasión del seno cavernoso no extirpable. Mediante su uso, adenomas no funcionantes residuales o recurrentes se han controlado en más del 90% de los casos a partir de los 5 años de seguimiento.

El uso de radioterapia esterotáxica fraccionada (FSRT) está indicada en restos tumorales mayores a 2-3cm; lesión extensa supraselar o de difícil delimitación; crecimiento de restos tumorales; y restos tumorales cercano a la vía óptica. El tratamiento farmacológico mediante agonistas dopaminérgicos (Cabergolina) y análogos de la somatostatina, no han conseguido ser eficaces a la hora de reducir la progresión ni el volumen tumoral (16).

- Adenomas Funcionantes:

1. Prolactinoma:

El prolactinoma o adenoma lactotrofo surge de las células del linaje Pit-1, que expresan y secretan prolactina (PRL). Es el adenoma hipofisario más frecuente (30-50%), y tienen un predominio femenino, donde suelen presentarse como microadenomas en mujeres jóvenes, localizados en los bordes laterales de la adenohipófisis. En varones se presentan en edades más tardías, como macroadenomas y con un comportamiento más invasivo y extensión supraselar.

La secreción en exceso de prolactina que se produce en estos tumores, hace que en la mujer se origine un síndrome de amenorrea-galactorrea e infertilidad. En el varón, el exceso de PRL da una disminución de la libido e impotencia sexual, y con menor frecuencia ginecomastia y galactorrea, aunque como ya se ha mencionado, suelen dar clínica de efecto masa (cefalea y alteraciones visuales) al presentarse como macroadenomas (1).

Una pequeña parte de estos adenomas se asocian con una predisposición familiar en el contexto de síndromes como MEN1, MEN4, Complejo Carney, etc.

Ante una hiperprolactinemia de causa no clara, se debe realizar un estudio de imagen mediante una RNM hipofisaria con Gadolinio, y en su defecto un TAC de alta definición. Si nos encontramos ante un macroprolactinoma, realizar estudio global adenohipofisario, y una valoración neuro-oftálmica del paciente (17).

El tratamiento de primera línea se realiza con agonistas dopaminérgicos en todos los casos. Actualmente se utiliza la Cabergolina como primera elección por su mayor eficacia y tolerancia, al igual que la Bromocriptina. Se considera que el tratamiento médico es eficaz si se normalizan las concentraciones séricas de prolactina y exista una

reducción del tamaño tumoral. Si este tratamiento es resistente y no consigue lo anterior, podemos plantearnos el tratamiento quirúrgico a través de la cirugía transesfenoidal o la radioterapia (17).

2. Adenoma Somatotropo:

Este adenoma hipofisario surge de las células del linaje Pit-1 que expresan y secretan la hormona de crecimiento o GH. Son tumores de origen monoclonal que constituyen entre el 10-15% de todos los adenomas hipofisarios, y la mayoría de ellos son macroadenomas. No tienen predominio por el sexo y pueden presentarse a cualquier edad (edad media de 47 años).

Clínicamente se manifiestan con acromegalia en adultos o gigantismo en niños, y algunos de estos tumores pueden co-secretar GH y PRL, dando una clínica de acromegalia y/o gigantismo junto con amenorrea y galactorrea. Además de por la clínica clásica por la alteración hormonal, estos adenomas somatotropos pueden presentar síntomas por manifestaciones locales, las más frecuentes las alteraciones visuales (17).

Recientemente se ha creado un sistema, llamado ACROSCORE, que permite realizar un diagnóstico más precoz y temprano a partir de la sospecha clínica inicial, basado en los signos y síntomas del paciente.

Para el diagnóstico de acromegalia es necesario demostrar valores de GH e IGF-I (un valor de GH < 0.4 µg/l excluye el diagnóstico, pero un valor superior no implica su presencia).

Signo o síntoma	Puntaje
Diabetes mellitus tipo 2	1
Hiperhidrosis	2
Hiperplasia tiroidea	3
Síndrome de túnel carpal	1
Diastasis dental	4
Poliposis colorrectal	3

Fuente: Prencipe, N., (2016). ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. Clinical endocrinology

Para el diagnóstico bioquímico se necesita determinar los valores séricos de IGF-I y GH en ayunas, la supresión de GH tras una sobrecarga oral con glucosa, la medición de la proteína 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP3), y la medición de GHRH. Posteriormente al estudio bioquímico, se debe completar el diagnóstico mediante estudios de imagen (TAC o RNM) para determinar la localización y la extensión de la lesión hipofisaria (18) (19).

El tratamiento de primera línea es la cirugía transesfenoidal endoscópica en el 90% de los casos. La cirugía transcraneal se reserva para los macroadenomas con un tamaño mayor a 4 cm y con una extensión paraselar (20).

El tratamiento médico se utiliza en aquellos pacientes no candidatos a la cirugía o cuando la cirugía no es exitosa. Los Agonistas de la Somatostatina son los medicamentos que más se utilizan, inhibiendo la secreción de GH y el crecimiento tumoral (19). Los más utilizados son los que se unen a los receptores SSTR2 y SSTR5, como el Octeótrido LAR y el Lanreótrido. Ambos logran un control hormonal entre el 25-35% de los casos y pueden disminuir el tamaño tumoral un 70% si los pacientes han recibido previamente un tratamiento primario. Además de estos, en el tratamiento farmacológico se usa Pegvisomant, que actúa como antagonista competitivo, aunque por sus efectos secundarios y su alto coste no se usa como primera línea; y también se pueden utilizar

los Agonistas Dopaminérgicos, como la Bromocriptina y la Cabergolina, ya que pueden disminuir la secreción de GH e IGF-I (20).

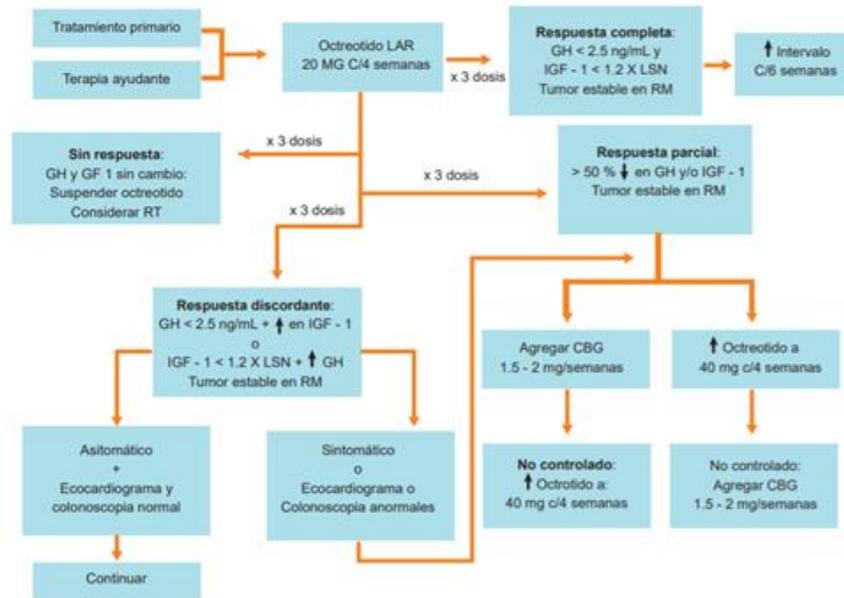


Imagen 3: Algoritmo del tratamiento farmacológico del Adenoma Somatotrofo.

3. Adenoma Tirotrópo:

Son tumores poco frecuentes, representan entre el 0.5-2% de todos los tumores hipofisarios. Surgen de las células del linaje Pit-1 que secretan tirotrópinga (TSH). Son más frecuentes a edades medias de la vida y la mayoría de estos, en el momento del diagnóstico, suelen presentarse como macroadenomas con un comportamiento invasivo local y paraselar. En un 10% se presentan como microadenomas.

Clínicamente se pueden manifestar de manera muy heterogénea, ya que además de hipersecreción de TSH y el hipertiroidismo asociado, también asocian hipersecreción de otras hormonas hipofisarias como de GH (en un 16-19%) pudiendo causar un cuadro de acromegalia, así como de PRL (en un 11-21%) causando un cuadro de amenorrea-galactorrea (20).

A nivel bioquímico podemos encontrar concentraciones séricas elevadas de tiroxina libre (T4 libre) y triyodotironina (T3), así como concentraciones de TSH elevadas o normales. A nivel radiológico se suele realizar un estudio ecográfico de la glándula tiroidea, pudiendo encontrar un aumento difuso con elevación de flujo en el ecodoppler. También se puede realizar una gammagrafía con yodo radiactivo, donde su captación puede ser normal o elevada. Pero para el diagnóstico definitivo y evaluar el adenoma en tamaño y localización es necesario realizar un RNM hipofisaria con Gadolinio.

Los adenomas tirotrópos o tirotrópinomas tienen como tratamiento definitivo de primera línea la intervención quirúrgica endoscópica transesfenoidal, pero previamente hay que estabilizar el hipertiroidismo.

El tratamiento farmacológico se utiliza como segunda línea si tras la intervención quirúrgica se mantiene el hipertiroidismo debido a restos tumorales, o como primera línea si necesita la estabilización de los niveles hormonales previo a la cirugía. Los fármacos utilizados son los Análogos de la Somatostatina (Octeótrido y Lanreótido). Como alternativa se usan los Agonistas Dopaminérgicos (Cabergolina y Bromocriptina).

El uso de la radioterapia nunca es de primera línea, y solo se administra en casos donde tras la cirugía sigue habiendo secreción de TSH por restos tumorales y donde el tratamiento farmacológico no es efectivo (21, 22).

4. Adenomas Corticotropos:

Son tumores poco frecuentes, representando un 15% de los adenomas secretores hipofisarios, y surgen de las células del linaje TPit que secretan ACTH y péptidos derivados de la proopiomelanocortina. Su edad media de incidencia es entre 30-50 años, siendo más frecuente en varones en edad pediátrica y en mujeres en edad adulta. La mayoría van a producir aumento de los niveles séricos de ACTH y cortisol, presentando en estos pacientes un síndrome de Cushing, pero en un 20% serán clínicamente silentes (adenomas corticotropos silentes), con una clínica oftalmológica o neurológica relacionada con la masa tumoral.

Ante un paciente con exceso de ACTH, hay que realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de secreción ectópica de ACTH, como el carcinoma de células pequeñas pulmonar, o la secreción ectópica de CRH en algunos tumores de pulmón, páncreas, tiroides, próstata y suprarrenal (5).

Para confirmar el síndrome de Cushing se realiza una serie de estudios de laboratorio que confirmen la elevación de niveles de cortisol. Son necesarios 2 o más de estos estudios positivos para su diagnóstico: Cortisol libre en orina de 24 horas, Cortisol en saliva de medianoche, Prueba de supresión con 1mg de Dexametasona o test de Nugent; y Prueba de 4mg de Dexametasona o test de Liddle. Y una vez diagnóstica el síndrome de Cushing hay que determinar si la causa es un adenoma hipofisario u otra causa:

- Medir la ACTH: si está baja se descarta el adenoma, pero si esta elevado o normal se realiza la prueba con 8mg de Dexametasona.
- Prueba con 8mg de Dexametasona: si es un adenoma se inhibe la producción de cortisol un 50% o más, completando posteriormente el estudio con una RNM de la glándula hipófisis.

El tratamiento de primera línea es la cirugía transesfenoidal, consiguiendo con ella un 65-90% de curación. La radioterapia se utiliza en estos tumores como tratamiento de segunda línea cuando exista recidiva tras la cirugía o si no se logra controlar los niveles de cortisol plasmáticos (12).

Si ninguna de las dos anteriores logra ser efectiva, se utiliza el tratamiento farmacológico con agonistas de la dopamina (Cabergolina), o con análogos de la somatostatina (Pasireotide) (23). En cualquier caso, el tratamiento farmacológico no tiene un efecto curativo como el tratamiento quirúrgico o con radioterapia. En caso de fracaso de todo

lo anterior, se puede realizar en casos determinados una suprarrenalectomía bilateral (12).

5. Adenoma Gonadotropo:

Estos adenomas derivan de las células del linaje SF1 de la adenohipófisis que producen FSH- β , LH- β y sus subunidades α . La mayoría se diagnostican por la clínica de efecto masa que pueden causar como alteraciones visuales (las más frecuentes por su relación con el quiasma óptico), síntomas neurológicos e hipopituitarismo.

Las formas funcionales con elevación de niveles de gonadotropinas son raras, en su mayoría son macroadenomas que se manifiestan con irregularidades menstruales, disminución de la lívido, e hiperestimulación ovárica en mujeres premenopáusicas, y con aumento del tamaño testicular en varones y pubertad precoz isosexual en niños (5).

La técnica de elección para el diagnóstico de estos tumores, es la RNM con Gadolinio de la glándula hipófisis. La evaluación hormonal de los valores séricos de gonadotropinas y sus subunidades se suele realizar, aunque sólo en un 35% de estos tumores se secretan hormonas en cantidad suficiente para ser detectadas (13). En el varón, una FSH basal elevada, junto una lesión intraselar, sugiere gonadotropinoma, y esta presunción aumenta si existe elevación de subunidad α , aumento de FSH, LH intacta o LH- β tras estímulo con TRH; o elevación de los valores de LH y testosterona en casos de gonadotropinomas secretores de LH intacta. Mientras que, en la mujer, el diagnóstico basándonos en valores séricos de FSH y LH más complicado, ya que pueden elevarse en otras situaciones fisiológicas (menopausia, fallo ovárico precoz.) (24).

El tratamiento de este tipo de tumores depende del tamaño, función y localización. El tratamiento quirúrgico mediante resección endoscópica transesfenoidal es de elección en adenomas funcionantes, tanto micro como macroadenomas, y en macroadenomas con efecto masa, aunque la recidiva posquirúrgica tiene una frecuencia entre 12-45%. La radioterapia es selectiva para aquellos con riesgo de recurrencias y es el tratamiento de primera línea en caso de contraindicación quirúrgica y adyuvante al tratamiento médico. El tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos, se utiliza en aquellos pacientes que no pueden recibir tratamiento quirúrgico y como adyuvante del mismo (25).

7. INTRODUCCIÓN A LA EPIGENÉTICA:

Todas las células de nuestro organismo presentan la misma información genética, la cual se encuentra organizada y distribuida en el núcleo de las mismas. Esta información se encuentra en los denominados genes, los cuales son secuencias de bases de nucleótidos que componen e integran el ADN.

El ADN es la molécula que contiene la información genética necesaria para el funcionamiento y división celular. Está compuesto de una doble cadena en forma de hélice que se mantiene unida por puentes de hidrógeno establecidos entre los pares de bases nucleotídicas complementarias.

El ADN es una macromolécula que necesita organizarse en diferentes niveles de empaquetamiento para poder integrarse en el núcleo celular. Primero la doble hélice de ADN se enrolla alrededor de un octámero de proteínas globulares, las histonas, formando los denominados nucleosomas. Los nucleosomas son las unidades básicas fundamentales de la cromatina, formados por 174 pares de bases envueltas y, como ya hemos mencionado, alrededor de un octámero de histonas, dos histonas H2A, H2B, H3 y H4 (existe otra histona H1, que participa en la formación de estructuras de orden superior).

La cromatina, que es el complejo formado por la combinación de proteínas y ADN, continúa enrollándose hasta alcanzar su grado máximo de condensación, constituyendo el cuarto nivel de empaquetamiento, los denominados cromosomas. Cada uno de estos cromosomas contiene una sola molécula de ADN. Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas que se encuentran dentro del núcleo de cada una de nuestras células.

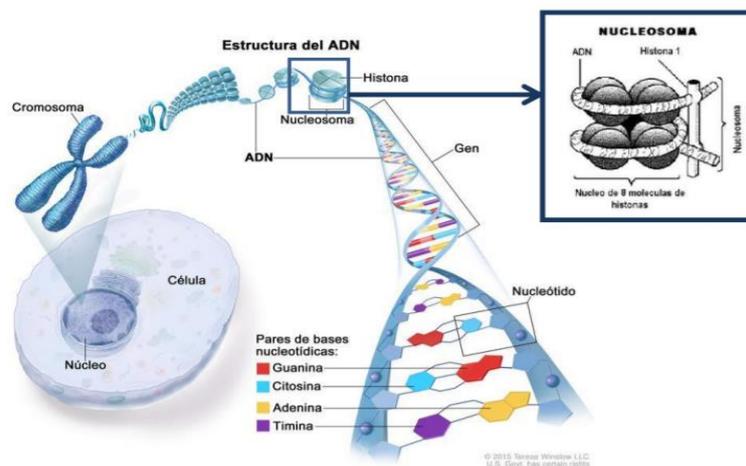


Imagen 4: diferentes niveles de empaquetamiento del ADN, y sus principales componentes estructurales.

El genoma humano contiene 30000 genes, de los cuáles, sólo un pequeño porcentaje es expresado en cada célula. Expresión y represión de la información codificada por los genes está condicionada según el grado de condensación de la cromatina. La relajación de la cromatina favorece que se pueda producir la transcripción genética, y las histonas tienen un papel importante en este proceso, interviniendo en el empaquetamiento y desempaquetamiento selectivo de las diferentes regiones del genoma.

La epigenética se puede definir como el conjunto de cambios heredables que se dan a nivel de la expresión génica en condiciones fisiológicas, debidos a las modificaciones en la estructura de la cromatina, sin producirse alteraciones en la secuencia del ADN. Así, el gen se va a mantener intacto, pero se encuentra “on” o “off” según una serie de marcadores químicos que les rodea. Estas señales son producidas por una serie de enzimas denominadas “writers”, las cuales son reconocidas por una serie de proteínas efectoras llamadas “readers”. Muchas de estas señales son reversibles, pudiendo ser eliminadas por otra serie de proteínas “erasers”. Estas interacciones dan lugar a la inducción o represión de genes (26).

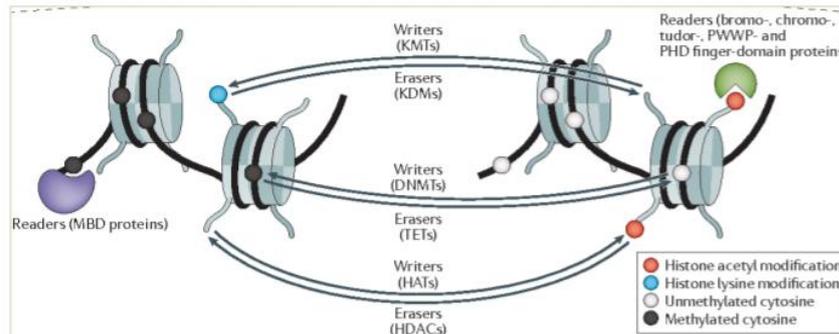


Imagen 5: alteraciones en las histonas en la epigenética.

Las modificaciones epigenéticas que influyen sobre los cambios en la estructura de la cromatina incluyen: la metilación del ADN, así como la acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y ADP ribosilación de las histonas.

Las alteraciones de la cromatina se producen a través de dos mecanismos epigenéticos:

- Metilación del ADN:

La metilación del ADN ocurre por la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina y se presenta como dinucleótidos CpG en el genoma, cambiando la estructura del nucleótido, y no siendo reconocida igual ni por la RNA polimerasa ni por los factores de transcripción.

Estos dinucleótidos no están distribuidos uniformemente en el genoma, y están concentrados particularmente en las llamadas islas CpG. Estas islas CpG son regiones de ADN con al menos 200 pares de bases, con más del 50% de contenido de guaninas y citosina, y que se van a localizar entre la región central del promotor y el sitio de inicio de la transcripción.

Los patrones de metilación en las células somáticas se mantienen estables y heredables, pero son reprogramados en las células germinales, mediante una metilación de novo activa. La metilación del ADN va a adquirir unos patrones, y se establece el patrón de metilación de las células somáticas. La metilación de novo también puede ocurrir en las células somáticas adultas, y un número de islas CpG pueden ser susceptibles de metilación progresiva durante el envejecimiento o procesos tumorales, aunque estos cambios tienen una velocidad muy lenta.

Existen diferentes familias de enzimas que pueden metilar el ADN, llamadas DNA metiltransferasas (DNMT). Se conocen tres tipos de DNMTs, las cuales se pueden clasificar según su preferencia por un sustrato y función en: DNMT3A y DNMT3B, que son metiltransferasas de novo. Su función es la de la metilación del ADN en la embriogénesis. Son responsables de establecer el patrón de metilación de citosinas en el ADN no metilado, y adicionan un grupo metilo a la citosina del dinucleótido CpG no metilado, creando un nuevo CpG altamente hemimetilado. Y la DNMT1, una metiltransferasa de mantenimiento, cuya función es la de mantener el estado de metilación del ADN en la fase S del ciclo celular.

Las DNMTs son “writers”, responsables de la metilación de dinucleótidos CpG del ADN, y que se relaciona al silenciamiento génico, ya que impiden la unión de factores de transcripción y favorecen el reclutamiento de represores de transcripción, como las MBDs.

Tras la acción de la DNMT se forma la 5'-metil-citosina que puede llevar al silenciamiento de genes supresores de tumores por la hipermetilación. Mediante la inhibición de estas DNMTs, se evita el silenciamiento de genes protectores y la consiguiente oncogénesis.

Una hipermetilación dará origen a un gen inactivo, mientras que una hipometilación dará lugar a un menor empaquetamiento del ADN y forma un gen activo o excesivamente activo.

- Modificaciones de las Histonas:

Las alteraciones estructurales que se producen en la cromatina por la modificación postraduccional de las histonas tiene consecuencias directas sobre la regulación de la expresión génica.

Los procesos de acetilación y desacetilación de las histonas, son llevadas a cabo una serie de enzimas epigenéticas: histona acetilasas (HATs) e histona desacetilasas (HDACs), “writers” y “erasers” respectivamente. La acetilación de las histonas permite la separación de los nucleosomas y una activación transcripcional, mientras que las histonas desacetiladas están más compactas y su actividad de transcripción génica es menor.

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre las modificaciones epigenéticas, en este caso entre la cromatina acetilada y la desacetilada. Pero este equilibrio puede ser alterado por factores externos como compuestos nocivos, deficiencias nutricionales y/o estrés ambiental.

Las HDACs desempeñan un papel muy importante en relación con el desarrollo del cáncer, ya que además de la desacetilación de histonas, también se encargan de la desacetilación de proteínas no histónicas, como el p53, una proteína supresora de tumores. Cuando este factor se encuentra acetilado en residuos de lisina concretos, su estabilidad es mayor, por lo que, tanto la división como la muerte celular programada están controladas, pero cuando es desacetilado por la HDAC1, en momentos de sobreexpresión de esta, p53 pierde su funcionalidad y se favorece la actividad tumoral (27).

8. RESULTADOS: EPIGENÉTICA EN LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son neoplasias monoclonales, donde se han observado diferentes mecanismos moleculares implicados en la formación de los mismos, como las alteraciones en los factores de crecimiento y las alteraciones en los reguladores del ciclo celular producidas por los diferentes cambios epigenéticos, alteración hormonal o mutaciones tanto hereditarias como somáticas que pueden producirse.

La patogénesis de los adenomas hipofisarios es muy compleja, y en ella llegan a participar múltiples factores, tanto extrínsecos (factores de crecimiento, factores hormonales...) como intrínsecos (alteraciones y anomalías en vías de señalización, disregulación del ciclo celular, activación de la prooncogénesis, inactivación de los genes supresores de tumores, epimutaciones...) (12).

Epigenética y cambios epigenéticos en la Patogénesis de Adenomas Hipofisarios:

Entre los cambios epigenéticos que están involucrados en la patogénesis de estos tumores podemos encontrar: DNA metilación, modificaciones en las histonas, miRNA, y lncRNA.

- Metilación del ADN:

La metilación en las islas CpG juega un papel importante en la regulación transcripcional de genes y en la oncogénesis de los adenomas hipofisarios (28).

Recientemente se ha demostrado que los tumores del linaje PIT-1 (GH, PRL, TSH) muestran una hipometilación, lo que sugiere que esta hipometilación del ADN puede inducir a una inestabilidad cromosómica. La metilación del promotor impide el acceso de la maquinaria transcripcional, produciendo una disminución en la expresión génica (2).

Se han identificado cambios en el perfil de metilación entre el tejido pituitario normal y los adenomas hipofisarios. Alteraciones encontradas en el patrón de metilación de los genes supresores de tumores y reguladores del ciclo celular, como CASP8, tp73, RASSF1, Rb, p16, p28, SFN... se han descrito en este tipo de tumores, y se han relacionado con la capacidad invasiva de estos. Los cambios de metilación encontrados también se han visto relacionados con otras características de estos tumores, como su tamaño, estado funcional e invasión de los tejidos circundantes, pero los resultados obtenidos no han sido consistentes.

Los factores de crecimiento también se han estudiado para valorar su relación con el desarrollo de estos tumores y su oncogénesis. El FGFR2, y específicamente la isoforma FGFR2-IIIb, está sobreexpresada en aproximadamente la mitad de los adenomas hipofisarios. Además, el FGFR2 interactúa con el complejo del antígeno 3 asociado al melanoma (MAGE-A3), que regula de una mayor manera la expresión de p53, y conduce a una regulación desordenada del ciclo celular. El FGFR4, por otro lado, se sobreexpresa en los adenomas hipofisarios, con una implicación en su oncogénesis (29).

En una revisión sistemática de genes implicados en la disfunción epigenética de estos adenomas hipofisarios, se identificaron 16 genes supresores de tumores que estaban sometidos a un silenciamiento secundario a la metilación, de los cuales 11 de ellos median la apoptosis y la progresión del ciclo celular. Estos genes incluyen el CDKN2A y RB1. La metilación de islas CpG en CDKN2A se ve hasta en el 90% de los tumores hipofisarios esporádicos.

La revisión sistemática también identificó una metilación aberrante en más del 50% de los tumores en GADD54 gamma, CASP-8, PTAG y FGFR2. Los genes GADD54 gamma, CASP-8 y PTAG mencionados están involucrados en la modulación y regulación de la apoptosis, mientras que el FGFR2, receptor de factor de crecimiento que hemos mencionado anteriormente, en este estudio también puede ser sobreexpresado en estos tumores hipofisarios.

El epigenoma, el cual es el conjunto de marcas epigenéticas que se encuentran en el ADN de una sola célula, puede ser modificado *de novo* por metiltransferasas DNMT3A y DNMT3B. Ambas metiltransferasas se sobreexpresan en tumores pituitarios, y sobre todo se detecta en tumores con mayor capacidad de invasión (2).

La reducción de la expresión de DNMT3B se asoció a un aumento de los niveles de proteínas Rb, p21 y p27, lo que sugiere que el aumento de expresión puede mediar la proliferación celular a través de la hipermetilación del promotor y silenciamiento de genes supresores de tumores.

Además, la metilación del ADN puede estar asociada con otras características clínicas del tumor como:

- Subtipo tumoral: los perfiles de microarrays se diferencian entre adenomas funcionantes y adenomas no funcionantes.
- Invasión local: se ha demostrado que la disminución de LAMA2 y WIF1 se observa con un aumento de la metilación del promotor en los tumores hipofisarios no funcionantes más invasivos. Una metilación mayor en promotores de ESR1 y RASSF1 se ha visto en los tumores no invasivos en comparación con los invasivos.
- Tamaño tumoral: la metilación de CDKN2A y la expresión reducida de p16, están significativamente relacionados con un tamaño tumoral mayor. Los macroadenomas muestran una mayor frecuencia de metilación en el promotor MSH6 y CADM1 que los microadenomas.
- Enfermedades progresivas: TERT codifica un componente de la telomerasa que alarga el telómero, mediando la inmortalización celular. Es un oncogén bien reconocido. La metilación de TERT se asocia con la regulación positiva, favoreciendo una supervivencia de libre progresión y una recidiva tal más corta en los tumores hipofisarios.

- Implicaciones terapéuticas: la metilación en el promotor MGMT y la disminución en su expresión se puede observar en un conjunto de tumores hipofisarios. La sobreexpresión de MGMT se ha relacionado con una falta de respuesta al tratamiento con Temozolamida, utilizado en los carcinomas hipofisarios y tumores más agresivos. En los pacientes con somatotropinomas, la metilación del promotor GSTP1 hacen que sean más resistentes a los SSA.

Tabla 3, Alteraciones en la metilación del ADN y tumores hipofisarios

Tipo de Adenoma/Pais	N/Estudio/Año/	CAMBIOS EPIGENÉTICO: Modificación con Bisulfito sódico ^a , BS Secuencia ^b ,MSP ^c , COBRA ^d , arrays ^e , LC-MS/MS ^g	↑↓GEN/LOCUS	↓Expresión de gen (EG) Subtipo de tumor (T) Grado del tumor (agresividad) (G) Invasión o recurrencia (INV) Respuesta al tratamiento (TTo)
E: ANS(17), AST(15), ALT(1) (30)	33 CR/2004/UK	ADN-Met ^{b,c}	↓GADD45γ (22)	EG: ↑ metilación en 18 de 22 (82%)
E: AGT (8), AST(2), ACT(3). ALT(2), ANC(7) (31)	23 CR//2005/USA	ADN-Met ^{a,c}	↓LGALS3 (11)	EG: ↑ metilación en 5 de 11 (45%) T: AGT(38%). NCA (57%)
E: ANS (21), AST(14), ACT(4). ALT(11), ACT (4). ATT (2).(32)	52 vs 4 CP/2005/Japón	Promotor metilación ^{a,b,c,d}	↓RASSF1A (20)	EG: ↑Met 18/20 (90%) T: AST 54%, ACT 50%, ALT 46 G: 87% en grado 4. r, Ki67
ANS(17). AST(18). ACT(13)(33)	48CR/2018/USA	ADN-Met ^{a,e}	GWA	T: Perfiles específicos (número y regiones metiladas). Hypometilation: ↑GH1-GH2-SST5 en AST Hypometilación: ↑POMC en ACT
AST(10), AGT(8), ALT(9), ACT(4), oncocítico(5) (34)	36vs12 CP/2007/CAN	ADN-Met ^{a,b,c}	↓FGFR2	EG:metilación en 50% de los tumores Metilación disminuye la expresión de FGFR2
ACT(31). No-A(16)(35)	31vs control/2004/UK	ADN-met ^{a,c,d}	↓ CDKN2A/p16(10/20)	Metilación ACT:17/31 (55%), Hiperplasia (4/6) Metilación ↓ expresión (10/14) (71%)
ANS(23), ALT(7), AST (4), ACT(1) (36)	35 CP/2005/ES	ADN-met ^{a,c}	RB1, p14ARF, p16INK4a, p73, TIMP-3, MGMT, DAPK, THBS1, caspase-8.	(20%)RB1, (17%) p14ARF, (34%) p16INK4a, (29%) p73, (11%) TIMP-3, (23%) MGMT, (6%) DAPK, (43%) THBS1, (54%) caspase-8.
AGT(29), ACT(3), AST(12), NC1 (37)	45 (CP)/2021/Hungría	Metilación del genoma ^g DNMT, TET, UHRF	GWA	G:5mC se asocia con ↑Ki67 5hmC 5hmC/5mC se asocia desdiferenciación ↑DNMT y ↑TET con proliferación
ANS (71) (38)	Regrowth vs no-regrowth/2020/China	Metilación ADN ^e	GWA	Curva ROC -Recurrencia (AUC 0,8): FAM90A1, ETS2, STAT6, MYT1L, ING2, KCNK1. FAM90A1 Y ING2: aso. Independ. progresión

ANS: adenoma no secretor. AST, adenoma somatotropo.. AGT: adenoma gonadotropo. ACT adenoma corticotropo. ALT: adenoma lactotropo. ANC: adenoma "Null cell". ATT: adenoma tirotrópico. COBRA: Combined bisulfite restriction analysis. CpG-Met: metilación de islas CpG. CR: cohorte retrospectiva. E: esporádico. F: familiar. FGFR2: fibroblast growth factor receptor 2. GH1: growth hormone 1. MSP: PCR metilación específica. POMC: proopiomelanocortin. SST%: somatostatin receptor 5

- **Modificación de las Histonas:**

La acetilación o metilación de la cola de los residuos de lisina de las histonas pueden producir tanto la activación como la represión de la transcripción génica. En la oncogénesis se ha visto que estas modificaciones en las histonas se encuentran mal reguladas, favoreciendo la alteración del ciclo celular.

La regulación de DNMT3B está disminuida en las células de los adenomas corticotropos como resultado de la acetilación de la histona 3 (H3).

Ik6 se ha identificado en adenomas hipofisarios, y se ha visto que se encuentra regulado epigenéticamente a través de modificaciones que se producen en las histonas y en el ADN (3).

- **miARN (28):**

Se trata de pequeñas moléculas de RNA no codificante monocatenarias que constan de aproximadamente 22 nucleótidos. Los miRNAs se unen a secuencias en regiones 3' no traducidas de mRNAs, lo que va a producir un silenciamiento postranscripcional.

En diferentes análisis de las propiedades funcionales en los adenomas hipofisarios han revelado que estos miRNAs juegan un papel muy importante en la oncogénesis hipofisaria:

- El gen AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) se identificó como diana para miR-107 (microARN 107), el cual se encuentra sobreexpresado en los adenomas hipofisarios. Este gen también se ha visto en los FIPA (familiar isolated pituitary adenomas) suponiendo el 50% de las acromegalias familiares en estos síndromes.
- El oncogén 1 de BMI1, el cual regula los genes inhibidores del ciclo celular p16 y p19, es la diana de miR-128. Se ha visto que se encuentra descendido en los adenomas hipofisarios productores de GH.
- El factor de transcripción E2F1 está codificado por el gen E2F1, y esta familia juega un importante papel en el control del ciclo celular y en la acción de las proteínas supresoras de tumores, siendo el objetivo de miR-326 y miR-603.
- La familia HMGA es una familia de proteínas del grupo de alta movilidad cromosómica no histona. HMGA1/HMGA2 es el objetivo de miR-15, miR-16A, miR-34B, miR-548-3p, y miR-196A y Let-7A, la expresión de los cuales se ha visto disminuida en los adenomas hipofisarios. Además, miR-326, miR-432 y miR-570, se encuentran disminuidos en los adenomas hipofisarios dirigidos específicamente a HMGA2, y se han visto relacionados con los adenomas secretores de GH (29).

- PRKCD (proteína quinasa C Delta) es un gen el cual codifica a una proteína miembro de la familia de proteína quina C específicas de serina y treonina. La proteína codificada es activada por el diacilglicerol y es tanto un supresor de tumores como un regulador positivo de la progresión del ciclo celular. El gen PRKCD es objetivo directo para miR-26A, que se encuentra sobreexpresada en los adenomas productores de ACTH.
- PTEN, es un supresor de la vía de señalización Pi3k/akT e interfiere en la modulación del ciclo celular y en la supervivencia de la célula, PTEN se identifica como objetivo directo para miR-26B, el cual se encuentra sobreexpresado en los adenomas productores de GH.
- La arginil-tRNA sintetasa es una enzima que se codifica por el gen RARS. Es una parte del complejo aminoacil-tRNA sintetasa, y es objetivo directo para miR-16-1, cuyos niveles de expresión son bajos en los adenomas hipofisarios.
- SMAD3, pertenece a la familia de proteínas SMAD, un grupo de proteínas transductoras de señales intracelulares. La proteína SMAD3 funciona en la vía de señalización transmitiendo señales desde la superficie celular hasta el núcleo, regulando la actividad genética y la proliferación celular, además de funcionar como supresor de tumores.
- El receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R1), es el objetivo para miR-24-1, cuya expresión se encuentra disminuida en estos adenomas hipofisarios.
- Wee1, es un regulador clave en la progresión del ciclo celular, influyendo en el tamaño celular al inhibir la entrada en mitosis, mediante la inhibición de cdk1. Se identifica como objetivo para miR-128, miR-155 y miR-516-3p, que se sobreexpresan en los adenomas hipofisarios.
- ZAC1, también denominado PLAG1, es un factor de transcripción, objetivo para miR-26A, que se encuentra sobreexpresado en los adenomas hipofisarios.

Genes Diana de miRNAs	miRNAs regulados al alza	miRNAs regulados a la baja
AIP	miR-107	
IMC1		miR-128
E2F1		miR-326, miR-603
HMGA1 y HMGA2		miR-15, miR-16, miR26a, miR-34b, miR548c-3p, miR196a2, let-7a
HMGA2		miR-326, miR-432, miR-570
PRKCD	miR-26a	
PTEN	miR-26b	
RARS		miR-16-1
SMAD3	miR-135a, miR-140-5p, miR-582-3p, miR-582-5p, miR-938	
VEGF-R1		miR-24-1
Wee1	miR-128a, miR-155, miR-516-3p	
ZAC1	miR-26a	

Tabla 4. Expresión alterada de microARNs relacionados con adenomas hipofisarios y sus genes diana.

- **Otros ARN no codificantes (39):**

Estos incluyen los ARN largo no codificante, lncRNA; y los ARN circular, circRNA.

Los lncRNA son una clase de RNA no codificante que tienen más de 200 nucleótidos de longitud y carecen de potencial de codificación de proteínas. Desempeñan un papel muy importante en la oncogénesis, regulando la expresión génica a través de diferentes mecanismos, como la modificación de la cromatina y la regulación transcripcional o postranscripcional, entre otros (28).

A través del desarrollo de tecnología de secuenciación de alto rendimiento se ha podido identificar y demostrar que el lncRNA está muy relacionado con la proliferación e invasión de los adenomas hipofisarios, pudiendo inducir en la génesis del tumor actuando como un oncogén, potenciando el crecimiento tumoral y la secreción hormonal. Se ha visto en un análisis de

microarrays (40) diferencias en las expresiones de 113 lncRNA en adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (NFPA), en especial el n334366.

De la misma manera, otro estudio llevado por Zhu et al (41), detectó variaciones en los niveles de expresión transcripcional de 684 lncRNA en adenomas hipofisarios invasivos óseos (BIPA) y adenomas hipofisarios no invasivos (NIPA), identificando que el factor TNF-alfa interviene de manera importante en los BIPA y que está regulado por SNHG24 lncRNA.

En otro tipo de análisis realizado por D'angelo et al (42) en un grupo de adenomas gonadotropos, se observó que, entre las expresiones reguladas al alza, RPSAPS2, el gen antisentido de HMGA2 localizado en el cromosoma 12, se sobreexpresaba con mayor diferencia. Además, también se vio sobreexpresado en los prolactinomas. RPSAPS2 promueve el crecimiento celular al estimular la transición de la G1 a la fase S del ciclo celular.

RNAIcn	Función
MEG3	Como supresor de tumores, se correlacionó negativamente con el desarrollo e invasividad de los adenomas hipofisarios no funcionantes.
H19	Como supresor de tumores, se correlacionó negativamente con el progreso de los adenomas hipofisarios.
HOTAIR	Promueve el comportamiento biológico invasivo y la capacidad de secreción hormonal de los adenomas hipofisarios.
MALAT1	Relacionado con la aparición e invasividad de los adenomas hipofisarios secretores de GH.
HULC	Promueve el desarrollo de adenomas hipofisarios.
CCAT2	Como oncogén, promueve la proliferación e invasividad de las células de adenomas hipofisarios .
C5orf66-AS1	Desempeña un papel anticanceroso e inhibe significativamente la actividad celular y la invasividad.
SNHG1	Promueve la proliferación, migración e invasividad de las células de los adenomas hipofisarios.
IFNG-AS1	Promueve la proliferación e invasividad de las células de los adenomas hipofisarios e inhibe la apoptosis.
MIR205HG	Regula el crecimiento, regula la secreción de la GH de la adenohipófisis y de la prolactina.

En la tabla se exponen algunos importantes ARNlnc expresados diferencialmente en los adenomas hipofisarios:

- MEG3: además de la glándula hipófisis, MEG3 se expresa en gran medida en otros tejidos (cerebro, suprarrenal, placenta...). La falta de expresión de MEG3 tiene un importante papel en el desarrollo de los adenomas hipofisarios no funcionantes, mientras que los niveles de ARNm PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) se encuentran aumentados. También se ha visto según Tang et al (43) que los niveles de MEG3 en los adenomas secretores de GH son directamente proporcionales a los niveles de GH e IGF1, pero inversamente proporcionales al volumen de estos tumores.

En otra serie de estudios realizados por Zhou y col. (44), concluyó que MEG3, como supresor de tumores, puede estar mediado por diferentes vías tanto dependientes como no dependientes de p53.

Algunos estudios sugieren que MEG3 tiene una función clave en la aparición y desarrollo de los adenomas hipofisarios, por lo que puede servir como biomarcador potencial y una diana terapéutica en estos pacientes.

- H19: se ha visto que H19 es un factor importante en el desarrollo embrionario, regulación del crecimiento y metabolismo de la glucosa y la progresión tumoral. Ciertos estudios han demostrado que H19 está regulado a la baja en los tejidos tumorales hipofisarios, asociándose con una progresión deficiente de la oncogénesis hipofisaria.

Se ha visto también que, H19 puede tener un papel en la capacidad de invasividad de los adenomas hipofisarios secretores de GH, y puede utilizarse como indicador del pronóstico de estos tumores.

- HOTAIR: se ha demostrado que HOTAIR lncRNA aumenta gradualmente desde la normalidad a los adenomas hipofisarios no funcionantes no invasivos hasta los invasivos, relacionándose con el tamaño tumoral. Además, Chen y col., encontraron un aumento de la expresión de HOTAIR en los adenomas secretores de GH mayor que en tejidos normales, así como una relación con la capacidad invasiva de estos.
- MALAT1: se encuentra ubicada en el cromosoma 11q13.1, y aunque en un principio se asoció a metástasis de adenocarcinoma de pulmón, se ha visto que se encuentra relacionado con otros tipos de tumores, entre ellos se han observado en otro tipo de tumores. Li y col observaron una relación de la sobreexpresión de MALAT-1 y el desarrollo de adenomas hipofisarios secretores de GH en comparación a los tejidos normales, y además que los niveles de expresión de este ARNlnc son mayores en estos adenomas invasivos que en los no invasivos.

- HULC: es una molécula reguladora clave en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Según Rui et al. (45), cuando HULC se ve sobreexpresado estimula la actividad, migración, invasividad, secreción de PRL y la secreción de GH de las células GH3. También se ha visto que HULC favorece al desarrollo de adenomas hipofisarios.
- CCAT2: promueve el crecimiento tumoral y la metástasis e induce anomalías cromosómicas al regular la transcripción de MYC en respuesta a la señal WNT. Está relacionado con muchos tipos tumorales. Fu y col (46) relacionaron una sobreexpresión de CCAT2 en los adenomas hipofisarios con un mal pronóstico de los mismos, promoviendo su aparición y progresión.
- C5orf66-as1: este lncRNA se encuentra en el cromosoma 5q31.1, se ve regulado a la baja en algunos tumores, por lo que se puede considerar supresor tumoral y constituye un marcador para el pronóstico y supervivencia del paciente. Yu et al (47), demostraron que este lncRNA está regulado a la baja en adenoma hipofisario no funcionante y tiene una menor expresión en adenomas invasivos, lo que indica que su expresión tiene una relación inversamente proporcional con la propiedad de invasividad. Por lo tanto, este lncRNA puede actuar como agente antitumoral en adenomas pituitarios no funcionantes.
- SNHG1: es un ARNlnc localizado en el cromosoma 11q12.3. Su expresión puede inhibir a p53, favoreciendo la proliferación, migración, invasividad de las células tumorales. Wang y col (48) afirmaron que este ARNlnc está regulado de manera positiva en las células de los tejidos tumorales pituitarios invasivos.
- IFNG-AS1: también conocido como TMEVPG1 o NEST, se encuentra localizado en el cromosoma 12q15. Se ha encontrado desregulación de IFNG-AS1 en varias enfermedades, y su papel en la inflamación. Mediante estudios de secuenciación realizados por Li et al (40) demostraron que IFNG-AS1 se expresa de manera anormal en los adenomas gonadotropos, y Lu y col (49) observaron que una sobreexpresión de este estaba relacionado con un pronóstico desfavorable en los pacientes con adenomas hipofisarios.
- MIR205HG: es un ARN no codificante que actúa como gen huésped de miR-205, un miARN específico del epitelio que contribuye tanto de manera positiva como negativa en el inicio y progresión tumoral. Hay varios estudios realizados que relacionan a este ARNlnc con el desarrollo de varios tumores (carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino...). Du et al (50), a través de una investigación se demostró cómo este gen actúa como regulador del crecimiento de manera independiente de miR-205 en la hipófisis anterior, en los ratones que carecían de MIR205HG tenían una disminución en la expresión pit-1, en la hormona de crecimiento (HG) y en la prolactina (PRL). Esto sugiere que MIR205HG interviene en la regulación de la HG y la PRL en la adenohipófisis, y puede tener gran importancia a la hora de comprender la patogenia de los adenomas hipofisarios.

A día de hoy muchos de estos estudios realizados en los lncRNA son mediante evaluaciones in vitro, sin embargo, los resultados obtenidos confirman el gran valor diagnóstico y terapéutico que tienen. El estudio de estos permitirá conocer mejor su intervención en el desarrollo de los tumores, incluidos los adenomas hipofisarios, identificando marcadores nuevos específicos para el diagnóstico y tratamiento de los mismos.

9. DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores hipofisarios son esporádicos y no son bien conocidos los mecanismos que dan lugar a la formación del tumor, aunque un pequeño porcentaje respondan a alteraciones genéticas germinales y somáticas que explican la tumorigénesis.

Los cambios epigenéticos son cambios fenotípicos hereditarios o adquiridos, que sin alterar la secuencia del ADN son capaces de modificar la expresión genética. Los mecanismos epigenéticos pueden ocurrir a cualquier nivel, a nivel de la cromatina, metilando el ADN y modificando las histonas, pero también puede tener lugar la regulación a nivel del ARN, regulando la transducción a través de los ARN no codificantes como los micro-ARN, ARN largos no codificantes y los ARN circulares. Todos estos mecanismos que afectan a la expresión génica, tienen un efecto definitivo sobre la tumorigénesis.

La metilación de ADN ha sido uno de los primeros mecanismos epigenéticos estudiados, en los adenomas o en los tejidos, ha permitido encontrar patrones de aumento o disminución de la expresión, ya sea por hipometilación o por hipermetilación del ADN. Estudios referidos a genes determinados o un grupo grande de genes o de todo el genoma mediante la utilización de Micromatrices comerciales o confeccionadas por los propios investigadores. Hipometilación y tumorigénesis se suele asociar con el aumento de genes conocidos implicados en la proliferación y diferenciación hipofisaria como son el PIT 1 o POMC (51). El aumento de la metilación del ADN, en la zona codificante del gen o en el promotor generalmente se ha asociado con una disminución en la expresión de aquellos genes que tienen un efecto conocido de represión o inhibición del crecimiento celular. Este ha sido el ejemplo de metilación de genes tales como CDKB2A o RB1(52). Los estudios de Micromatrices ha permitidos identificar grupos de genes con variaciones en el nivel de metilación, implicados en la tumorigénesis o en determinadas características clínicas de progresión y recidiva (53).

Se ha estudiado también la actividad de las enzimas metiladoras de ADN como DMT3B ó DMT3A y se ha observado que el aumento de actividad enzimática (metilación) se asocia con el tumor y la expresión de determinados determinantes genéticos. Todo ello en relación con variables clínicas (54). Del mismo modo se ha descrito y estudiado el fenómeno de imprinting o silenciamiento de determinados genes en función del origen paterno o materno, que puede ser transmitido a la descendencia del tumor o celular o de padres a hijos (55).

Al ser una patología humana, se ha relacionado los marcadores epigenéticos con los parámetros clínicos importantes para la patología tumoral como invasión local, tamaño tumoral, progresión (56), y respuesta al tratamiento farmacológico como los agonistas dopaminérgicos, respuesta a los agonistas de somatostatina (57), y la respuesta a quimioterapia en tumores agresivos metastásicos (58).

La modificación de las histonas a través de la acetilación, metilación y otras modificaciones de las HISTONAS se asocia con modificaciones de la expresión génica y en aspectos clínicos de la tumorigénesis y progresión tumoral. Se ha observado la influencia de la modificación de las

histonas en la expresión de factores que inducen la tumorigénesis como BMP4 (59), modificación en las enzimas deacetilasas como tratamiento en determinados tipos de tumores como en la enfermedad de Cushing (60). Igualmente se ha visto como es estado de acetilación de la histona H3K9 puede servir como un marcador de la severidad o agresividad del tumor hipofisario y una posible diana terapéutica (61).

Los micro-ARN ha experimentado un desarrollo espectacular en los últimos años por su papel en la regulación de traducción del ARN, y por la facilidad de medición a nivel tisular y en la circulación general. Hay excelentes revisiones del papel de los miARN en la oncogénesis y los resultados clínicos en los adenomas hipofisarios (62). Pero siguen apareciendo nuevas moléculas con nuevas funciones o importantes reguladores del ciclo celular (63), reguladores de procesos clave en la supervivencia de los adenomas (64), reguladores negativos de genes inductores de la tumorigénesis como PTTG (65), expresión diferencial de mi-ARN pueden relacionarse con la invasión tumoral y la progresión (66), así como múltiples lugares de interacción.

Otras moléculas ARN no codificantes como las cadenas largas de ARN (lncRNA), o los ARN circulares (circRNAs) pueden actuar regulado la transcripción y la traducción a través de su unión a los propios micro-ARN, aumentando o disminuyendo su concentración y así la tumorigénesis (67). Los lncRNA se han relacionado con tumores más invasivos y más agresivos (68).

Hay que destacar que teniendo en cuenta todo lo que está publicado en relación con los cambios epigenéticos en los tumores hipofisarios, son estudios generalmente de un solo centro y con un número pequeño de casos, donde las conclusiones son en general mecanísticas más que una evidencia clara de la implicación de estos marcadores en la práctica clínica habitual.

10. CONCLUSIONES

Se han identificado en los últimos años mecanismos de tumorigénesis, dentro de estos figuran de manera significativa los cambios epigenéticos que operan de manera predominante en los adenomas esporádicos, donde no es conocido actualmente los elementos que desencadenan la tumorigénesis.

Los cambios epigenéticos de la cromatina, de la metilación de ADN y de los niveles de ARN son mecanismos reguladores de todas las fases que operan en el código genético, desde antes de la transcripción hasta la traducción en la proteína o incluso el efecto de la propia proteína. Estos cambios epigenéticos se han transformado en marcadores fundamentales de diferenciación, progresión agresividad comportamiento celular y respuesta al tratamiento en este tipo de tumores.

Estas modificaciones están provocando un cambio en la clasificación de los adenomas hacia un perfil más molecular y menos clínico de la forma de abordar esta patología, con elementos pronóstico. Por otro lado, los cambios epigenéticos se han convertido en nuevas dianas de tratamiento de estos tumores, permitiendo una aproximación no quirúrgica con enorme potencial para el futuro.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Jaime MN LF, Cabrera GP Patología de los adenomas hipofisarios. Rev Esp Patol 2003;36:16.
2. Srirangam Nadhamuni V, Korbonits M. Novel Insights into Pituitary Tumorigenesis: Genetic and Epigenetic Mechanisms. Endocr Rev. 2020;41(6).
3. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014;54(12):943-57.
4. Guyton AC, Hall JE. Compendio de fisiología médica: Elsevier; 2012.
5. Vilalta NP, de Puig AC. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). Endocrinología y Nutrición. 2007;54(2):109-17.
6. Santiago-Peña LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Revista ORL. 2020;11:253-7.
7. Hernández Stegmann M, Rendón Villa M, Mesa Marrero M. Fisiología De Las Glándulas Tiroides Y Paratiroides. Libro virtual de formación en ORL. 2016:1-2.
8. Santiago-Peña LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Revista ORL. 2020;11(3):253-7.
9. Martín-Pérez J. Fisiología de la prolactina. 2010.
10. González Chon O, García López SMDc. Vasopresina: usos en la práctica cardiovascular. Archivos de cardiología de México. 2002;72(3):249-60.
11. La Rosa S, Uccella S. Pituitary tumors: pathology and genetics. Encyclopedia of cancer. 2018:241-56.
12. Castaño L, de la Piscina IM, Portillo N, Rica I. Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2017;8(1):35-45.
13. Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Català M, Lucas T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. Endocrinología y Nutrición. 2006;53(1):13-8.
14. Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP, Bird CR, Chapple K, White WL, et al. Rater reliability of the Hardy classification for pituitary adenomas in the magnetic resonance imaging era. Journal of neurological surgery Part B, Skull base. 2017;78(5):413.
15. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993;33(4):610-8.
16. Hernando CA, Vargas ML, Da Costa CV. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Endocrinología y nutrición. 2010;57(2):71-81.
17. Halperin Rabinovich I, Camara Gomez R, Garcia Mouriz M, Ollero Garcia-Agullo D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. Endocrinol nutr(Ed impr). 2013:308-19.
18. Carballido FC, Arnés JAG, Azpiroz MM, Vela ET. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2013;60(8):10107-15.
19. González-Houdelath K. Revista Médica Sinergia. Vol. 5 Num. 7. Julio 2020, e540. Revista Médica Sinergia Vol. 2020;5(7):e540.
20. Melga V, Espinosa E, Cuenca D, Valle V, Mercado M. Diagnóstico y tratamiento actual de la acromegalia. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015;53(1):74-83.
21. Soler IO, Gómez FI, Tafalla MSA, Díaz MP, Saura HP. Tratamiento a largo plazo de un adenoma secretor de tirotrópina con análogos de somatostatina. Endocrinología y Nutrición. 2008;55(6):270-3.

22. Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Iglesias-López RA, Mories-Alvárez MT. Tratamiento médico del hipertiroidismo. *Revista ORL*. 2020;11(3):273-81.
23. Becker CP. Tratamiento médico de tumores hipofisarios. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):742-7.
24. Wass JA, Karavitaki N. Nonfunctioning and Gonadotrophin-Secreting Adenomas. *The Pituitary: Elsevier*; 2017. p. 589-603.
25. Kirilovsky D. Gonadotroph adenoma Débora Kirilovsky*, Mariela Leal Reyna.
26. Nicholson TB, Veland N, Chen T. Writers, readers, and erasers of epigenetic marks. *Epigenetic Cancer Therapy: Elsevier*; 2015. p. 31-66.
27. Fernández AB. Las HDAC en la regulación de la expresión génica y el cáncer. Universidad Pablo de Olavide Sevilla. 2014.
28. Fukuoka H, TakaHasHi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014:ra. 2014-0184.
29. Tatsi C, Stratakis CA. The genetics of pituitary adenomas. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(1):30.
30. Bahar A, Bicknell JE, Simpson DJ, Clayton RN, Farrell WE. Loss of expression of the growth inhibitory gene GADD45gamma, in human pituitary adenomas, is associated with CpG island methylation. *Oncogene*. 2004;23(4):936-44.
31. Ruebel KH, Jin L, Qian X, Scheithauer BW, Kovacs K, Nakamura N, et al. Effects of DNA methylation on galectin-3 expression in pituitary tumors. *Cancer Res*. 2005;65(4):1136-40.
32. Qian ZR, Sano T, Yoshimoto K, Yamada S, Ishizuka A, Mizusawa N, et al. Inactivation of RASSF1A tumor suppressor gene by aberrant promoter hypermethylation in human pituitary adenomas. *Lab Invest*. 2005;85(4):464-73.
33. Salomon MP, Wang X, Marzese DM, Hsu SC, Nelson N, Zhang X, et al. The Epigenomic Landscape of Pituitary Adenomas Reveals Specific Alterations and Differentiates Among Acromegaly, Cushing's Disease and Endocrine-Inactive Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(17):4126-36.
34. Zhu X, Lee K, Asa SL, Ezzat S. Epigenetic silencing through DNA and histone methylation of fibroblast growth factor receptor 2 in neoplastic pituitary cells. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1618-28.
35. Simpson DJ, McNicol AM, Murray DC, Bahar A, Turner HE, Wass JA, et al. Molecular pathology shows p16 methylation in nonadenomatous pituitaries from patients with Cushing's disease. *Clin Cancer Res*. 2004;10(5):1780-8.
36. Bello MJ, De Campos JM, Isla A, Casartelli C, Rey JA. Promoter CpG methylation of multiple genes in pituitary adenomas: frequent involvement of caspase-8. *Oncol Rep*. 2006;15(2):443-8.
37. Szabo B, Nemeth K, Meszaros K, Szucs N, Czirjak S, Reiniger L, et al. Demethylation Status of Somatic DNA Extracted From Pituitary Neuroendocrine Tumors Indicates Proliferative Behavior. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6).
38. Cheng S, Li C, Xie W, Miao Y, Guo J, Wang J, et al. Integrated analysis of DNA methylation and mRNA expression profiles to identify key genes involved in the regrowth of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(3):2408-27.
39. Du Q, Yao D-s, Wang Y-w, Cheng C. Research progress on lncRNA functions and mechanisms in pituitary adenomas. *Hormone and Metabolic Research*. 2020;52(05):280-8.
40. Xing W, Qi Z, Huang C, Zhang N, Zhang W, Li Y, et al. Genome-wide identification of lncRNAs and mRNAs differentially expressed in non-functioning pituitary adenoma and construction of an lncRNA-mRNA co-expression network. *Biology open*. 2019;8(1).
41. Zhu H, Guo J, Shen Y, Dong W, Gao H, Miao Y, et al. Functions and mechanisms of tumor necrosis factor- α and noncoding RNAs in bone-invasive pituitary adenomas. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(22):5757-66.

42. D'Angelo D, Mussnich P, Sepe R, Raia M, del Vecchio L, Cappabianca P, et al. RPSAP52 lncRNA is overexpressed in pituitary tumors and promotes cell proliferation by acting as miRNA sponge for HMGA proteins. *Journal of Molecular Medicine*. 2019;97(7):1019-32.
43. Tang C, Zhong C, Cong Z, Yang J, Wen G, Zhu J, et al. MEG3 is associated with gsp oncogene regulation of growth hormone hypersecretion, proliferation and invasiveness of human GH-secreting adenomas. *Oncology letters*. 2019;17(3):3495-502.
44. Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, Zhang X, Batista DL, Gejman R, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(34):24731-42.
45. Rui QH, Ma JB, Liao YF, Dai JH, Cai ZY. Effect of lncRNA HULC knockdown on rat secreting pituitary adenoma GH3 cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019;52(4).
46. Fu D, Zhang Y, Cui H. Long noncoding RNA CCAT2 is activated by E2F1 and exerts oncogenic properties by interacting with PTTG1 in pituitary adenomas. *American Journal of Cancer Research*. 2018;8(2):245.
47. Yu G, Li C, Xie W, Wang Z, Gao H, Cao L, et al. Long non-coding RNA C5orf66-AS1 is downregulated in pituitary null cell adenomas and is associated with their invasiveness. *Oncology reports*. 2017;38(2):1140-8.
48. Wang H, Wang G, Gao Y, Zhao C, Li X, Zhang F, et al. Lnc-SNHG1 activates the TGFBR2/SMAD3 and RAB11A/Wnt/ β -catenin pathway by sponging MiR-302/372/373/520 in invasive pituitary tumors. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;48(3):1291-303.
49. Lu G, Duan J, Zhou D. Long-noncoding RNA IFNG-AS1 exerts oncogenic properties by interacting with epithelial splicing regulatory protein 2 (ESRP2) in pituitary adenomas. *Pathology-Research and Practice*. 2018;214(12):2054-61.
50. Du Q, Hoover AR, Dozmorov I, Raj P, Khan S, Molina E, et al. MIR205HG is a long noncoding RNA that regulates growth hormone and prolactin production in the anterior pituitary. *Developmental cell*. 2019;49(4):618-31. e5.
51. Neou M, Villa C, Armignacco R, Jouinot A, Raffin-Sanson ML, Septier A, et al. Pangenomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Cancer Cell*. 2020;37(1):123-34 e5.
52. Ogino A, Yoshino A, Katayama Y, Watanabe T, Ota T, Komine C, et al. The p15(INK4b)/p16(INK4a)/RB1 pathway is frequently deregulated in human pituitary adenomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(5):398-403.
53. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G. The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature. *PLoS One*. 2013;8(12):e82619.
54. Dudley KJ, Revill K, Whitby P, Clayton RN, Farrell WE. Genome-wide analysis in a murine Dnmt1 knockdown model identifies epigenetically silenced genes in primary human pituitary tumors. *Mol Cancer Res*. 2008;6(10):1567-74.
55. Mantovani G, Lania AG, Spada A. GNAS imprinting and pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;326(1-2):15-8.
56. Garcia-Martinez A, Sottile J, Sanchez-Tejada L, Fajardo C, Camara R, Lamas C, et al. DNA Methylation of Tumor Suppressor Genes in Pituitary Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1272-82.
57. Ferrau F, Romeo PD, Puglisi S, Ragonese M, Spagnolo F, Salpietro C, et al. GSTP1 gene methylation and AHR rs2066853 variant predict resistance to first generation somatostatin analogs in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(7):825-31.
58. Salehi F, Scheithauer BW, Kros JM, Lau Q, Fealey M, Erickson D, et al. MGMT promoter methylation and immunoexpression in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *J Neurooncol*. 2011;104(3):647-57.

59. Yacqub-Usman K, Duong CV, Clayton RN, Farrell WE. Epigenomic silencing of the BMP-4 gene in pituitary adenomas: a potential target for epidrug-induced re-expression. *Endocrinology*. 2012;153(8):3603-12.
60. Lu J, Chatain GP, Bugarini A, Wang X, Maric D, Walbridge S, et al. Histone Deacetylase Inhibitor SAHA Is a Promising Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2825-35.
61. Ebrahimi A, Schittenhelm J, Honegger J, Schluesener HJ. Histone acetylation patterns of typical and atypical pituitary adenomas indicate epigenetic shift of these tumours. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(6):525-30.
62. Wierinckx A, Roche M, Legras-Lachuer C, Trouillas J, Raverot G, Lachuer J. MicroRNAs in pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;456:51-61.
63. Mussnich P, Raverot G, Jaffrain-Rea ML, Frassetta F, Wierinckx A, Trouillas J, et al. Downregulation of miR-410 targeting the cyclin B1 gene plays a role in pituitary gonadotroph tumors. *Cell Cycle*. 2015;14(16):2590-7.
64. He C, Yang J, Ding J, Li S, Wu H, Xiong Y, et al. Downregulation of glucose6phosphate dehydrogenase by microRNA1 inhibits the growth of pituitary tumor cells. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3533-42.
65. Zhao S, Li J, Feng J, Li Z, Liu Q, Lv P, et al. Identification of Serum miRNA-423-5p Expression Signature in Somatotroph Adenomas. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:8516858.
66. Du Q, Hu B, Feng Y, Wang Z, Wang X, Zhu D, et al. circOMA1-Mediated miR-145-5p Suppresses Tumor Growth of Nonfunctioning Pituitary Adenomas by Targeting TPT1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2419-34.
67. Patop IL, Kadener S. circRNAs in Cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;48:121-7.
68. Li Z, Li C, Liu C, Yu S, Zhang Y. Expression of the long non-coding RNAs MEG3, HOTAIR, and MALAT-1 in non-functioning pituitary adenomas and their relationship to tumor behavior. *Pituitary*. 2015;18(1):42-7.