

REVISIÓN

Papel de *pituitary tumour-transforming gene (PTTG)* en los adenomas hipofisarios

Ruth Sánchez-Ortiga^a, Laura Sánchez Tejada^b, Gloria Peiró Cabrera^b, Oscar Moreno-Pérez^a, Nieves Arias Mendoza^c, F. Ignacio Aranda López^b y Antonio Picó Alfonso^a

^aSección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^cSección de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Elda, Alicante, España

Recibido el 12 de noviembre de 2009; aceptado el 10 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

PTTG;
Adenoma hipofisario;
Tumor hipofisario;
Pronóstico

Resumen

El *pituitary transforming tumour gene (PTTG)* está involucrado en una gran variedad de mecanismos fisiológicos. Se ha descrito sobreexpresión proteínica de *PTTG* en múltiples neoplasias, como los tumores hipofisarios, la cual favorece la aneuploidia, la inestabilidad genética, la proliferación celular y la angiogénesis, todos ellos procesos clave en la transformación neoplásica. Los estudios llevados a cabo en adenomas hipofisarios indican su asociación con un mayor grado de infiltración y de recidivas. Actualmente se plantea su función potencial como diana terapéutica.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

PTTG;
Pituitary adenoma;
Pituitary tumour;
Outcome

Role of Pituitary Tumour-Transforming Gene (*PTTG*) in the pituitary adenomas

Abstract

The pathogenesis of pituitary tumours is far to be understood. Pituitary transforming tumour gene (*PTTG*), a gen that induces aneuploidy, genetic instability, cellular proliferation and to stimulate angiogenesis, has been involved in neoplastic transformation and shown overexpressed in many neoplasm as lung, breast, endometrium, thyroid and colon malignant tumours. On the other hand, *PTTG* has been inconsistently studied in pituitary tumours. The majority of studies have been performed in animals and there is a great variability in the methods used in its determination. The goal of this review is to resume the role of *PTTG* in tumourogenesis and critically to revise the studies published in humans in order to advance in the knowledge of the pathogenesis of pituitary adenomas and to find clinical useful predictors of the behavior of these tumours.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pico_ant@gva.es (A. Picó Alfonso).

Introducción

Los adenomas hipofisarios son la causa más frecuente de tumores en la región selar, aproximadamente el 10-15% de las neoplasias intracraneales. Se originan por la expansión monoclonal de células adenohipofisarias y clínicamente se expresan por exceso de secreción hormonal, efectos compresivos debidos a expansión local o hipofunción adenohipofisaria por afección de la glándula sana¹.

La patogenia de estos tumores continúa siendo objeto de estudio. Desde la descripción del *pituitary transforming tumour gene (PTTG)* en células tumorales hipofisarias en ratas GH4 en 1997², se lo ha involucrado en los mecanismos moleculares subyacentes al desarrollo de los adenomas hipofisarios, así como de muchas otras neoplasias.

Los objetivos de esta revisión son determinar el papel del *PTTG* en la génesis de los adenomas hipofisarios, conocer si la sobreexpresión de *PTTG* se asocia a fenotipos característicos y esclarecer las implicaciones clínicas de la detección de *PTTG* en este tipo de tumores. Se diseñó una búsqueda en PubMed mediante las palabras clave "[PTTG] and [pituitary]". Se revisaron estudios de la Fundación Cochrane. La búsqueda se limitó a estudios en humanos (última búsqueda, 23 de octubre de 2009) y se obtuvieron 12 artículos entre 1999 y 2009, que se correspondían con los criterios de selección enumerados (tabla 1).

Familia *PTTG*

La familia *PTTG* está formada por tres genes diferentes, cada uno de ellos localizado en distintos cromosomas: *PTTG1*, localizado en el cromosoma 5q35.1³ (aunque hay controversia, puesto que también se ha situado en 5q33⁴); *PTTG2*, en 4p15.1⁵ y *PTTG3*, en 8q13.1⁶. En humanos existe una fuerte homología estructural (mayor del 89%) entre ellos. *PTTG1* es el más abundante y está ampliamente distribuido en tejidos sanos como el hígado fetal, los testículos y el timo, y se expresa en menor proporción en el colon, el intestino delgado, el cerebro (incluida la hipófisis), la placenta y el páncreas. *PTTG2* se ha detectado en pequeñas cantidades en el cerebro, la placenta, el intestino delgado, el colon, el hígado, el bazo, el timo, la próstata, los testículos y los ovarios, pero se ha comprobado su expresión en tumores hipofisarios, hepáticos, testiculares y ováricos⁷. *PTTG3* se ha relacionado con la maduración de los ovocitos y se ha detectado en neoplasias ováricas⁸.

Esta revisión se centrará en el comportamiento de *PTTG1*, el más abundante y estudiado, que denominaremos *PTTG*.

Función de *PTTG*

La proteína *PTTG* puede detectarse tanto en el núcleo como en el citoplasma celular. Su translocación al núcleo está mediada por el *PTTG-binding factor* (PBF) y por la vía de la proteincinasa activada por mitógeno (MAPK)⁹. Las funciones enumeradas a continuación las lleva a cabo en su localización nuclear, mientras que su papel en el citoplasma permanece sin identificar³ (fig. 1).

Tabla 1 Descripción de los estudios realizados con adenomas hipofisarios humanos

Autor	Adenomas, n	Determinación	Año
Zhang et al ⁴¹	54	PCR-RT	1999
McCabe et al ⁴³	103	PCR-RT, WB	2002
McCabe et al ⁴⁴	103	PCR-RT, WB	2003
Hunter et al ⁴⁵	40	PCR	2003
Filipella et al ⁴⁶	45	IHQ	2006
Minematsu et al ⁴⁷	101	IHQ, PCR-RT	2006
Cristina et al ⁴⁸	20	PCR-RT	2007
Wierincx et al ⁴⁹	25	IHQ, PCR-RT	2007
Tena Suck et al ⁵⁰	49	IHQ	2008
Chesnokova et al ⁵¹	77	PCR-RT	2008
Passos et al ⁵²	17	PCR-RT	2009
Chamaon et al ²⁴	103	PCR-RT	2009

IHQ: inmunohistoquímica; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; WB: Western blot.

Regulación del ciclo celular

Recientemente se ha correlacionado el *PTTG* con la regulación de la transición entre las fases G1 y S del ciclo celular. Para ello, forma un complejo con el factor de transcripción Sp1, que regula la expresión de la ciclina D3¹⁰. Las ciclinas, elementos reguladores de las cinasas dependientes de ciclina (cdk), regulan en último lugar el ciclo celular mediante la fosforilación de diferentes sustratos. La presencia de las ciclinas D es necesaria para la progresión de la fase G1¹¹.

Securina

PTTG tiene un importante papel durante la mitosis. En la metafase, los pares de cromátidas hermanas permanecen unidas mediante el complejo cohesina, lo que facilita su orientación correcta en el huso mitótico¹². Este complejo se degrada mediante una separina en la transición hacia la anafase, lo que permite la disyunción de las cromátidas hermanas para dar lugar a células hijas diploides. *PTTG* se une a la separina durante la metafase e impide la degradación del complejo cohesina y la separación precoz de las cromátidas hermanas¹³.

Transactivación. Factor de transcripción

Estudios en levaduras, roedores e *in vitro* han demostrado la capacidad de *PTTG* como factor transactivador de determinados genes. Se ha comprobado su función como factor de transcripción en 400 de 700 genes estudiados, implicados la mayoría de ellos en la regulación del ciclo celular y el control metabólico y de señales de transducción¹⁴. Uno de los más estudiados es el factor de crecimiento fibroblástico (FGF-2), que incrementa su acción angiogénica y promitótica¹⁵. También se lo ha relacionado con el aumento de expresión de la metaloproteínasa matricial 2 (MMP2), que favorece la capacidad de invasión tumoral¹⁴.

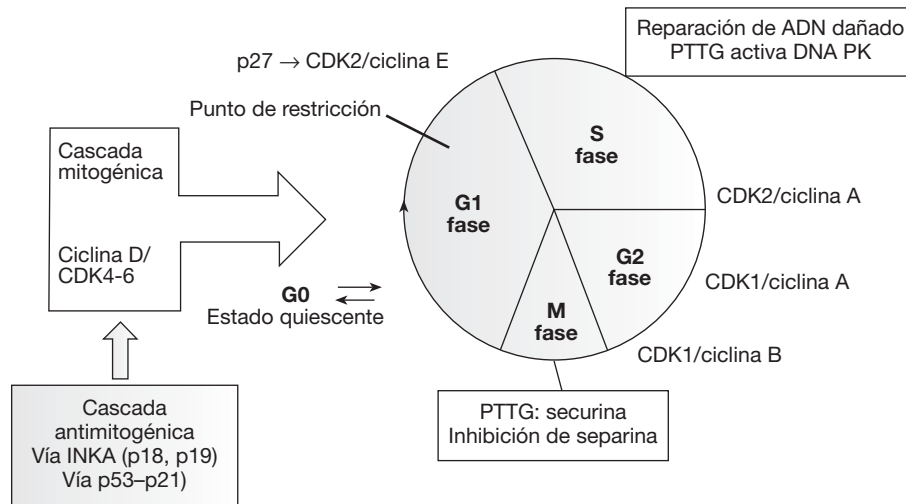


Figura 1 Esquema del papel del PTTG en el control del ciclo celular. DNA-PK: fosfocinasa de ADN; M: mitosis, G1 y G2 (fases *gap*); S: fase de síntesis.

Reparación ADN

PTTG se une a la subunidad Ku-70 que regula la actividad de la proteína cinasa dependiente del ADN (DNA-PK), implicada en la reparación de las roturas de ADN. Esta unión se inhibe por roturas de doble cadena del ADN, con lo que esta subunidad se activa iniciando los mecanismos de reparación. Al mismo tiempo, debido a su acción securina, inhibe la separación de las cromátidas hermanas retrasando la mitosis mientras se produce la reparación del ADN¹⁶.

Apoptosis

La sobreexpresión de PTTG puede inducir apoptosis dependiente o independiente de p53. Además, PTTG regula la expresión del oncogén *c-myc*, que a su vez interactúa con el promotor de p53 y potencia su transcripción¹⁴. PTTG estimula directamente a Bax, que promueve también la apoptosis por la vía mitocondrial. Los mecanismos mediante los cuales causa apoptosis independientemente de p53 no están claros^{17,18}. Sin embargo, estudios en cultivos celulares utilizando *short interfering RNA* (siRNA), cuya función es disminuir la expresión de PTTG, o mediante la transfección de PTTG, con lo que se induce su sobreexpresión, muestran una relación inversa entre la expresión de PTTG y p53⁷.

Senescencia

Las células pueden responder a situaciones de estrés en el ADN entrando en apoptosis o mediante la proliferación detenida (también llamada senescencia celular). Como se ha descrito anteriormente, PTTG puede promover la transcripción de p53, lo que a su vez estimula la expresión de p21 en situaciones de estrés celular; p21 es un inhibidor de cinasas dependiente de ciclina que inhibe la formación de los complejos ciclina-CDK2 o CDK4. Además, regula la progresión de la fase G1 activando la senescencia en células inestables o aneuploides, la replicación del ADN, así como la entrada de las células en apoptosis. Por estos mecanismos, controla

el crecimiento tumoral e impide la transformación maligna en determinados tejidos como la hipófisis¹⁹.

Regulación de la expresión de PTTG

Estudios *in vitro* y en roedores han demostrado la importancia de determinadas sustancias en la regulación de la expresión de PTTG. Los estrógenos aumentan la expresión de ARNm de PTTG, aunque esta regulación parece ser específica de determinados tipos celulares (principalmente hipofisarios). En tumores hipofisarios, se han demostrado concentraciones elevadas de receptores de estrógenos, lo que indica actividad tumorigénica mediada por el aumento de PTTG, por lo que se lo considera una posible diana terapéutica con el empleo de fármacos antiestrogénicos²⁰⁻²².

La expresión de PTTG también se ha correlacionado con la insulina y el factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF1) en líneas celulares de cáncer de mama y astrocitomas. Se han identificado dos secuencias en el promotor de PTTG que responden a la insulina y al IGF1, lo que explicaría una de las posibles vías de regulación^{3,23-25}.

Estudios en diferentes cultivos celulares (astrocitomas y células adenohipofisarias) han demostrado expresión de PTTG mediada por los ligandos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por el propio factor de crecimiento epidérmico y por el factor alfa de crecimiento transformador (TGF α)²⁶.

La vía de la betacatenina/*T cell factor* (TCF) se ha implicado en la regulación de la expresión de PTTG en carcinomas escamosos del esófago²⁷, así como en la tumorigénesis hipofisaria²⁸. Otros factores relacionados son el calcio, el factor de crecimiento hepatocitario, la ciclosporina A y los glucocorticoides²⁹⁻³¹.

Fosforilación de PTTG

La fosforilación de PTTG facilita su translocación al núcleo³², lo que depende de la fase del ciclo celular en que se encuen-

tre^{16,33}. En ella interviene la cinasa dependiente de ciclina 2 (cdk2), que puede activarse por tres vías diferentes: fosfoinositol-3 cinasa (PI3K), MAPK o la subunidad Ku70 de la DNA-PK^{23,34}. En la actualidad se está estudiando el papel de la fosforilación en la modulación de la función de PTTG.

Papel en la tumorigénesis

La sobreexpresión de PTTG se ha comprobado en múltiples neoplasias, como tumores hipofisarios, carcinoma de pulmón, mama, endometrio, esófago, colon, recto, tiroides, ovario y testículo, gliomas, etc.^{7,35}.

Proliferación celular

El efecto de PTTG en la proliferación celular no está aclarado. Como proteína oncogénica, sería esperable un aumento de la actividad proliferativa, pero como securina debería inhibir dicha proliferación³⁵. Ambos posibles efectos han sido demostrados tanto en estudios clínicos como *in vitro*^{21,36,37}. Incluso se ha comprobado que la sobreexpresión relativamente baja (1,7 veces) estimula la proliferación celular, mientras que una sobreexpresión alta (6 veces) inhibe el recambio celular³⁸. Parte del efecto en la proliferación celular está mediado por la activación del protooncogén *c-myc*³⁹. Se ha propuesto además que el estado de fosforilación de PTTG puede estar relacionado con la modificación del efecto en la proliferación celular¹⁵. Esta doble función podría justificar que la gran mayoría de los tumores hipofisarios sean benignos.

Aneuploidía (e inestabilidad genética)

Se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro* la asociación entre la sobreexpresión de PTTG y el aumento de aneuploidía e inestabilidad genética en diversos tumores y líneas celulares^{36,40}. Su acumulación (debido a sobreexpresión o fallo en su degradación) inhibe la progresión de las mitosis y la segregación cromosómica, lo que da lugar a aneuploidía con implicación significativa en el potencial oncogénico.

Invasión y angiogénesis

La sobreexpresión de PTTG parece actuar de forma autocrina/paracrina incrementando la expresión de ciertos factores de crecimiento que favorecen la angiogénesis, como el FGF-2 o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)³⁵. Estudios *in vivo* e *in vitro* han correlacionado la sobreexpresión de PTTG con la neovascularización y la expresión de FGF-2 y VEGF-A^{36,41,42}.

PTTG en los tumores hipofisarios

La tabla 1 expone el número de muestras hipofisarias estudiadas y los métodos empleados para la determinación de PTTG en los 12 artículos revisados. Los estudios eran muy heterogéneos en cuanto a número de pacientes, el tipo de adenomas intervenidos y las técnicas de determinación de PTTG. Varios de ellos incluían estudios en animales^{48,49,51} o tejidos celula-

res^{43,45}. Cristina et al⁴⁸ y Wierinckx et al⁴⁹ incluyeron sólo prolactinomas intervenidos, mientras que en el resto de los estudios no se realizó una selección por subtipo de adenoma. Se ha estudiado un total de 659 adenomas, con la siguiente distribución según el subtipo histológico: el 22% somatotropinomas, el 15% gonadotropinomas, el 15% prolactinomas, el 5% corticotropinomas, el 3% nulos y el 1% tirotropinomas. No se dispone de datos sobre el subtipo histológico en el 39% de los tumores estudiados. La mayoría de los estudios emplean técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para la determinación de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de PTTG. Sólo dos^{46,50} utilizan de forma aislada técnicas de inmunohistoquímica para valorar la presencia de la proteína y únicamente McCabe et al^{43,44} emplean el *Western blot* en su estudio.

Características clínicas

Ningún autor encontró relación entre la sobreexpresión de PTTG y características tales como edad, sexo o síntomas clínicos al diagnóstico^{44,46,51}.

Subtipo de adenoma

Todos los trabajos referían mayor expresión de PTTG en los adenomas hipofisarios que en la hipófisis normal. En tres encontraron mayor grado de expresión en los funcionantes que en los no funcionantes^{41,45,51}. Se ha objetivado un mayor grado de sobreexpresión en los adenomas somatotropos^{41,47,51}. Filipella et al⁴⁶, por el contrario, describieron mayor expresión de PTTG en adenomas nulos, seguidos de los gonadotropos. Sin embargo, Minematsu et al⁴⁷ y McCabe et al⁴⁴ no encontraron diferencias de expresión en los adenomas tirotropos comparados con las hipófisis normales, y proponen que estos tumores presentan una fisiopatología diferente.

Secreción hormonal

Hunter et al⁴⁵ analizaron la secreción hormonal *in vitro* y el grado de sobreexpresión de PTTG, y encontraron una correlación positiva estadísticamente significativa con la secreción de GH. Esto va a favor de los datos obtenidos previamente en cultivos celulares de células lactosomatotropas, en los que la sobreexpresión de PTTG aumentaba la secreción y expresión de ARNm de somatotropina y disminuía la de prolactina⁵³.

Tamaño tumoral y la capacidad de invasión

Para Zhang et al⁴¹ hubo una correlación positiva entre la invasión del seno esfenoidal en los adenomas funcionantes y la sobreexpresión de PTTG, lo que supondría un comportamiento más agresivo. Hunter et al⁴⁵ describieron diferencias significativas en cuanto al volumen tumoral en relación con el grado de sobreexpresión de PTTG. Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias^{43,45,49}.

Proliferación celular

Filipella et al⁴⁶ demostraron correlación entre la concentración de PTTG y la proliferación celular (medida con Ki67),

lo que se asoció a un peor pronóstico. Por el contrario, Minematsu et al⁴⁷ encontraron correlación sólo en las hipófisis normales. Wierinckx et al⁴⁹ describieron un subtipo de adenoma, al que denominaron “atípico”, en el que había sobreexpresión de PTTG nuclear junto con aumento de Ki67 y p53.

Angiogénesis

Los resultados de McCabe et al⁴³ mostraron una asociación entre PTTG y VEGF (y su receptor KDR), también descrita por Minematsu et al⁴⁷, en adenomas somatotropos en relación con el número de vasos (estudiados mediante inmunohistoquímica con CD34). Sin embargo, Hunter et al⁴⁵ no encontraron correlación.

Pronóstico

Filipella et al⁴⁶ estudiaron a 27 pacientes con seguimiento mayor de 1 año (máximo, 72 meses), y encontraron que los adenomas con mayor sobreexpresión de PTTG y altas concentraciones de Ki67 presentaban un menor tiempo de recidiva. Establecieron como punto de corte para distinguir grupos de riesgo PTTG y Ki67 del 3,3% (sensibilidad, 60%; especificidad, 76%), aunque el mejor marcador pronóstico fue la Ki67 > 2,9%. Por otra parte, Wierinckx et al⁴⁹ estudiaron a 25 pacientes con prolactinomas con seguimiento superior a 1 año (media, 93 meses), dividiendo los adenomas en tres subtipos en función de su agresividad. Describieron el “adenoma atípico” caracterizado por mayor porcentaje de recidivas (y más precoces), correlacionadas con la sobreexpresión de PTTG nuclear, mayor índice de Ki67 y sobreexpresión de p53.

Respuesta a tratamiento médico

Los estudios en adenomas lactotropos no demostraron asociación entre PTTG y la resistencia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos^{48,52}. No existen estudios en otros tipos histológicos que analicen la respuesta al tratamiento médico.

Conclusiones

Según los datos expuestos (tabla 2), se puede concluir que hay sobreexpresión de PTTG en los adenomas hipofisarios. La mayoría de los estudios encuentran mayor expresión de PTTG en los adenomas funcionantes y, de éstos, en los adenomas somatotropos. Con los datos disponibles hasta el momento, no hay asociación clara con el tamaño al diagnóstico o la capacidad de invasión, pero parece que hay correlación positiva entre PTTG y la proliferación tumoral (medida con Ki67). Sin embargo, hay controversia sobre la relación entre PTTG y la sobreexpresión de VEGF como marcador de angiogénesis. En cuanto a la relevancia clínica de PTTG, los datos indican una asociación con el desarrollo de recidivas y un peor pronóstico. Por todo lo referido, se necesitan más estudios para conocer la posible utilidad de la determinación del PTTG como factor pronóstico y/o diana terapéutica en los adenomas hipofisarios.

Tabla 2 Resumen de los estudios realizados con adenomas hipofisarios humanos

Tamaño tumoral e invasión	
Zhang et al ⁴¹	Marcador de invasión en adenomas funcionantes
McCabe et al ⁴⁴	Sin diferencias en grado tumoral
Hunter et al ⁴⁵	Relación positiva con tamaño tumoral
Filipella et al ⁴⁶	Sin diferencias en grado tumoral y diámetro máximo
Tena Suck et al ⁵⁰	Sin diferencias en volumen tumoral
Proliferación	
Filipella et al ⁴⁶	Relación positiva
Minematsu et al ⁴⁷	Relación positiva en hipófisis normales
Wierinckx et al ⁴⁹	Relación positiva
Angiogénesis	
McCabe et al ⁴³	Relación positiva
Hunter et al ⁴⁵	Sin relación
Minematsu et al ⁴⁷	Relación positiva en adenomas somatotropos
Pronóstico	
Filipella et al ⁴⁶	Peor pronóstico, mayor riesgo de recurrencia
Wierinckx et al ⁴⁹	Peor pronóstico, recidiva precoz
Tratamiento médico	
Cristina et al ⁴⁸	Sin relación
Passos et al ⁵²	Sin relación

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Niveiro de Jaime M, Aranda FI, Peiro Cabrera G. Patología de los adenomas hipofisarios. *Rev Esp Patol.* 2003;36:357-72.
2. Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol.* 1997;11:433-41.
3. Karkar SS. Molecular cloning, genomic organization, and identification of the promoter for the human pituitary tumor transforming gene (PTTG). *Gene.* 1999;29:387-95.
4. Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, Valentini A, Nakashima M, Bronstein MD, et al. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol.* 1999;13:156-66.
5. Prezant TR, Kadioglu P, Melmed S. An intronless homolog of human proto-oncogen hPTTG is expressed in human pituitary tumors: evidence for hPTTG family. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1149-52.
6. Chen L, Puri R, Lefkowitz R, Kakar SS. Identification of the human pituitary tumor transforming gene (hPTTG) family: molecular structure, expression, and chromosomal localization. *Gene.* 2000;248:41-50.
7. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Cusimano M. Pituitary tumor-transforming gene in endocrine and other neoplasms: a review and update. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:721-43.

8. Assou S, Anahory T, Pantescio V, Le Carrouer T, Pellestor F, Klein B, et al. The human cumulus-oocyte complex gene-expression profile. *Human Reprod.* 2006;21:1705-19.
9. Chien W, Pei L. A novel binding factor facilitates nuclear translocation and transcriptional activation function of the pituitary tumor-transforming gene product. *J Biol Chem.* 2000;275:19422-7.
10. Tong Y, Tan Y, Zhou C, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene interacts with Sp1 to modulate G1/S cell phase transition. *Oncogene.* 2007;26:5596-605.
11. Zapata AG. La regulación del ciclo celular: modelos experimentales sencillos que resultan en premios Nobel. *Anal Real Acad Farm.* 2001;67:1-14.
12. Tanaka T, Fuchs J, Loidl J, Nasmyth K. Cohesin ensures bipolar attachment of microtubules to sister centromeres and resists their precocious separation. *Nat Cell Biol.* 2000;2:492-9.
13. Zou H, McGarry TJ, Bernal T, Kirschner MW. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis. *Science.* 1999;285:418-22.
14. Tong Y, Eigler T. Transcriptional targets for pituitary tumor-transforming gene-1. *J Mol Endocrinol.* 2009;43:179-85.
15. Boelaert K, Yu R, Tannahill LA, Stratford AL, Khanim FL, Eggo MC, et al. PTTG's C-terminal PXXP motifs modulate critical cellular processes in vitro. *J Mol Endocrinol.* 2004;33:663-77.
16. Romero F, Multon MC, Ramos-Morales F, Dominguez A, Bernal JA, Pintor-Toro JA, et al. Human securin, hPTTG, is associated with Ku heterodimer, the regulatory subunit of the DNA-dependent protein kinase. *Nucleic Acids Res.* 2001;29:1300-7.
17. Yu R, Heany AP, Lu W, Chen J, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene causes aneuploidy and p53-dependent and p53-independent apoptosis. *J Biol Chem.* 2000;275:36502-5.
18. Hamid T, Kakar SS. PTTG/securin activates expression of p53 and modulates its function. *Mol Cancer.* 2004;3:18.
19. Chesnokova V, Melmed S. Pituitary tumour-transforming gene (PTTG) and pituitary senescence. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 2:82-7.
20. Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nat Med.* 1999;5:1317-21.
21. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Invest.* 2002;109:277-83.
22. Yin H, Fujimoto N, Maruyama S, Asano K. Strain difference in regulation of pituitary tumor transforming gene (PTTG) in estrogen-induced pituitary tumorigenesis in rats. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92:1034-40.
23. Chamaon K, Kirches E, Kanakis D, Braeuninger S, Dietzmann K, Mawrin C. Regulation of the pituitary tumor transforming gene by insulin-like-growth factor-I and insulin differs between malignant and nonneoplastic astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331:86-92.
24. Chamaon K, Kanakis D, Mawrin C, Dietzmann K, Kirches E. Transcripts of PTTG and growth factors bFGF and IGF-1 are correlated in pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009 May 26 [Epub ahead of print].
25. Thompson AD, Kakar SS. Insulin and IGF-1 regulate the expression of the pituitary tumor transforming gene (PTTG) in breast tumor cells. *FEBS Letters.* 2005;579:3195-200.
26. Vlotides G, Cruz-Soto M, Rubinek T, Eigler T, Auernhammer CJ, Melmed S. Mechanisms for growth factor-induced pituitary tumor transforming gene-1 expression in pituitary folliculostellate TtT/GF cells. *Mol Endocrinol.* 2006;20:3321-35.
27. Zhou C, Liu S, Zhou X, Xue L, Quan L, Lu N, et al. Overexpression of human pituitary tumor transforming gene (hPTTG), is regulated by beta-catenin/TCF pathway in human esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2005;113:891-8.
28. Gueorguiev M, Grossman AB. Pituitary gland and beta-catenin signaling: from ontogeny to oncogenesis. *Pituitary.* 2009;12:245-55.
29. Tfelt-Hansen J, Kanuparthi D, Chattopadhyay N. The emerging role of pituitary tumor transforming gene in tumorigenesis. *Clin Med Res.* 2006;4:130-7.
30. Stoika R, Melmed S. Expression and function of pituitary tumour transforming gene for T-lymphocyte activation. *Br J Haematol.* 2002;119:1070-4.
31. Akino K, Akita S, Mizuguchi T, Takumi I, Yu R, Wang XY, et al. A novel molecular marker of pituitary tumor transforming gene involves in a rat liver regeneration. *J Surg Res.* 2005;129:142-6.
32. Pei L. Activation of mitogen-activated protein kinase cascade regulates pituitary tumor-transforming gene transactivation function. *J Biol Chem.* 2000;275:31191-8.
33. Ramos-Morales F, Dominguez A, Romero F, Luna R, Multon MC, Pintor-Toro JA, et al. Cell cycle regulated expression and phosphorylation of hpttg proto-oncogene product. *Oncogene.* 2000;19:403-9.
34. Wang Z, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) transforming and transactivation activity. *J Biol Chem.* 2000;275:7459-61.
35. Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor-transforming gene: physiology and implications for tumorigenesis. *Endocr Rev.* 2007;28:165-86.
36. Kim DS, Fong J, Read ML, McCabe CJ. The emerging role of pituitary tumour transforming gene (PTTG) in endocrine tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;15:278:1-6.
37. Abbud RA, Takumi I, Barker EM, Ren SG, Chen DY, Wawrowsky K, et al. Early multipotential pituitary focal hyperplasia in the alpha-subunit of glycoprotein hormone-driven pituitary tumor-transforming gene transgenic mice. *Mol Endocrinol.* 2005;19:1383-91.
38. Boelaert K, Tannahill LA, Bulmer JN, Kachilele S, Chan SY, Kim D, et al. A potential role for PTTG/securin in the developing human fetal brain. *FASEB J.* 2003;17:1631-9.
39. Pei L. Identification of c-myc as a down-stream target for pituitary tumor-transforming gene. *J Biol Chem.* 2001;276:8484-91.
40. Yu R, Lu W, Chen J, McCabe CJ, Melmed S. Overexpressed pituitary tumor-transforming gene causes aneuploidy in live human cells. *Endocrinology.* 2003;144:4991-8.
41. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:761-7.
42. Ishikawa H, Heaney AP, Yu R, Horwitz GA, Melmed S. Human pituitary tumor-transforming gene induces angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:867-74.
43. McCabe CJ, Boelaert K, Tannahill LA, Heaney AP, Stratford AL, Khaira JS, et al. Vascular endothelial growth factor, its receptor KDR/Flk-1, and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4238-44.
44. McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S, et al. Expression of pituitary tumour transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour behaviour. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:141-50.
45. Hunter JA, Skelly RH, Aylwin SJ, Geddes JF, Evanson J, Besser GM, et al. The relationship between pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression and in vitro hormone and vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from human pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:203-11.
46. Filippella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, et al. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status

- of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:536-43.
47. Minematsu T, Suzuki M, Sanno N, Takekoshi S, Teramoto A, Osamura RY. PTTG overexpression is correlated with angiogenesis in human pituitary adenomas. *Endocr Pathol*. 2006;17:143-53.
48. Cristina C, Díaz-Torga GS, Goya RG, Kakar SS, Perez-Millán MI, Passos VQ, et al. PTTG expression in different experimental and human prolactinomas in relation to dopaminergic control of lactotropes. *Mol Cancer*. 2007;6:4.
49. Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P, Reynaud A, Chevallier P, Jan M, et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:887-900.
50. Tena-Suck ML, Ortiz-Plata A, De la Vega HA. Phosphatase and tensin homologue and pituitary tumor-transforming gene in pituitary adenomas. Clinical-pathologic and immunohistochemical analysis. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12:275-82.
51. Chesnokova V, Zonis S, Kovacs K, Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Bannykh S, et al. p21(Cip1) restrains pituitary tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17498-503.
52. Passos VQ, Fortes MA, Giannella-Neto D, Bronstein MD. Genes differentially expressed in prolactinomas responsive and resistant to dopamine agonists. *Neuroendocrinology*. 2009;89:163-70.
53. Horwitz GA, Miklovsky I, Heaney AP, Ren SG, Melmed S. Human pituitary tumor-transforming gene (PTTG1) motif suppresses prolactin expression. *Mol Endocrinol*. 2003;17:600-9.