

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX : MUTATION DU GÈNE CODANT POUR LA PROTÉINE AIP (ARYL HYDROCARBON RECEPTOR INTERACTING PROTEIN)

par **Laure CAZABAT, Caroline ROSALES, Marine GUILLAUD-BATAILLE,**
Xavier BERTAGNA, Philippe CHANSON, Jérôme BERTHERAT
et **Marie-Laure RAFFIN-SANSON** (Paris, Boulogne et Le Kremlin-Bicêtre)

Des mutations du gène codant pour la protéine interagissant avec le récepteur des aryl hydrocarbures (AIP), localisé en 11q13, ont été initialement décrites dans deux grandes familles finlandaises d'adénomes hypophysaires. Depuis, ce gène a été retrouvé impliqué dans environ 15 % des formes familiales d'adénomes hypophysaires isolés familiaux (FIPA) et dans 50 % des acromégalies familiales (IFS) ainsi que dans un petit pourcentage d'acromégalies sporadiques. Les anomalies décrites consistent en des mutations germinales inactivatrices présentes à l'état hétérozygote, avec perte de l'allèle sain dans la tumeur (LOH), suggérant que AIP agirait comme un gène suppresseur de tumeur. Cette revue décrit les données cliniques et génétiques des patients porteurs d'une mutation du gène AIP. La nature des différentes mutations est analysée ainsi que leurs conséquences. Les tumeurs hypophysaires associées à une mutation du gène AIP sont presque exclusivement des adénomes somatotropes ou lactotropes. Les quelques patients avec d'autres types d'adénomes ont des mutations faux sens. Les patients porteurs d'une mutation de AIP sont en majorité des hommes et plus jeunes au moment du diagnostic que les patients acromégales tout-venant. Ainsi, AIP est impliquée dans la tumorigénèse hypophysaire, en particulier celle de la lignée somatotrope. Le diagnostic génétique peut être proposé aux patients présentant une forme familiale d'adénome hypophysaire et aux jeunes acromégales. Des études ultérieures permettront de préciser le mécanisme de la tumorigénèse induite par la perte de AIP, dans l'hypophyse et peut être dans d'autres tissus.

Mots-clé : Aryl hydrocarbure Interacting Protein (AIP), adénome hypophysaire, adénome hypophysaire isolé familial (FIPA), somatotropinome isolé familial (IFS), acromégalie, prolactinome.

En dépit de progrès importants dans la compréhension de maladies génétiques comportant des adénomes hypophysaires, la physiopathologie de ces tumeurs reste encore très mal connue.

Il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes dont la gravité tient aux conséquences de leur sécrétion et/ou à leur développement local. Leur prévalence, qui a probablement été sous-estimée dans le passé (2 à 3/10 000), se situe plutôt à environ 1/1 000 pour ce qui est des adénomes hypophysaires symptomatiques (1). Si l'on considère les adénomes hypophysaires de découverte fortuite, les chiffres sont compris entre 6 et 22 % pour les séries autopsiques (2) et autour de 10 % pour les images hypophysaires découvertes à l'IRM et compatibles avec des adénomes hypophysaires occultes (3).

Chaque cellule anté-hypophysaire peut donner lieu à une prolifération clonale. Les tumeurs qui en résultent sont le plus souvent classifiées en fonction de leurs capacités sécrétoires ou de leur aspect en immuno-histochimie. Parmi les adénomes hypophysaires cliniquement symptomatiques, les prolactinomes sont les plus fréquents, représentant 65 % du total. Puis viennent les tumeurs non sécrétantes (15 %), les adénomes somatotropes (13 %), corticotropes (6 %) et thyroïdiques (1, 4, 5).

La grande majorité de ces tumeurs sont sporadiques. Une petite proportion, environ 3 %, survient dans un contexte familial, dans le cadre soit d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), soit du complexe de Carney (CCN), deux syndromes prédisposant les patients atteints à des tumeurs multiples (6, 7). Des familles comportant plusieurs patients atteints d'adénomes hypophysaires ont aussi été décrites en dehors de mutations de la ménine (NEM1) ou de la sous-unité régulatrice R1A de la phosphokinase A (PKA) (CCN) (8). Ce type d'atteinte familiale, où les adénomes hypophysaires sont la seule manifestation, représente environ 1 % des adénomes hypophysaires. Chez les membres d'une même famille, on peut observer soit un seul type d'adénome, soit des adénomes de nature différente. En fonction de ce critère, il a été proposé de diviser ce syndrome clinique dénommé FIPA (pour adénomes hypophysaires isolés familiaux) en deux catégories : homogène ou hétérogène (9). Récemment, Vierimaa et coll.(10) ont décrit dans certaines de ces familles des mutations inactivatrices du gène codant pour la protéine AIP (*Aryl hydrocarbone receptor Interacting Protein*). Les individus porteurs peuvent être atteints d'adénomes somatotropes, mixtes à GH et prolactine ou de prolactinomes. Le gène AIP est situé en 11q13, non loin du gène de la ménine. L'analyse de l'ADN tumoral de certains de ces patients a montré la perte dans la tumeur de l'allèle sain de AIP. Des études plus systématiques ont permis de montrer que 15 % de toutes les FIPAs et environ la moitié des FIPAs homogènes se manifestent uniquement par des adénomes somatotropes. Les mutations de AIP ont été retrouvées aussi dans un petit nombre d'adénomes hypophysaires sporadiques, essentiellement des adénomes à GH.

L'objet de cette présentation est de rapporter les données cliniques et moléculaires des adénomes hypophysaires à présentation familiale et des patients porteurs d'une mutation du gène AIP. Nous avons collecté les articles rapportant les mutations de AIP depuis la publication princeps de Vierimaa (10) jusqu'en mai 2009. Les statistiques ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney et du test χ^2 de Pearson.

GÉNÉTIQUE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

Les adénomes hypophysaires peuvent donc se développer de façon isolée ou en association avec d'autres tumeurs, endocrines ou non. Le plus fréquent de ces syndromes est la NEM1, dont la prévalence est estimée de 0,02 à 0,2 pour 1 000. La NEM1 est une maladie autosomique dominante qui prédispose aux adénomes hypophysaires et parathyroïdiens, aux tumeurs endocrines digestives et à d'autres lésions plus rares. Les patients sont porteurs d'une mutation inactivatrice du gène MEN1, localisé en 11q13, avec perte de l'allèle normal dans les tumeurs. Les adénomes hypophysaires sont présents chez 40 % des patients et la lésion révélatrice dans 17 % des cas (4). Les adénomes hypophysaires diagnostiqués dans le cas de la NEM1 sont plus fréquemment retrouvés chez des femmes (sex ratio 1,5), comme c'est le cas plus généralement en dehors de la NEM1. La fréquence de chaque type d'adénome ne diffère pas de la distribution observée dans les adénomes sporadiques, les deux tiers des patients étant porteurs de prolacti-

nomes (4). Il s'agit plus souvent de macro-adénomes invasifs et moins sensibles au traitement par agonistes dopaminergiques (11). Toutefois, seuls 70 % des patients ayant un phénotype évocateur de NEM1 dans un cadre familial ont effectivement une mutation hétérozygote de la ménine, et cette proportion est encore moindre pour les cas sporadiques.

Plus récemment, une mutation non sens du gène *CDKN1B*, localisé en 12q13 et codant pour la protéine P27Kip1 a été retrouvée dans une famille avec adénome somatotrope et hyperparathyroïdie. Une autre mutation du même gène entraînant un décalage du cadre de lecture était présente chez un patient présentant un syndrome de Cushing et une hyperparathyroïdie (12). Cette nouvelle entité a été appelée NEM X ou NEM4. D'autres tumeurs endocrines et non endocrines étaient présentes chez des patients. Une perte d'hétérozygotie a été retrouvée dans un cancer neuro-endocrine du col chez une patiente, évoquant un mécanisme de gène suppresseur de tumeur (12, 13). Toutefois, ces mutations apparaissent rares parmi les patients ayant un phénotype compatible avec une NEM1 et non mutés pour la ménine (14). Une étude de sept gènes des CDKI (pour *cyclin-dependent kinase inhibitor*) chez 196 de ces patients a toutefois permis d'identifier des variants de la séquence codante, correspondant probablement à des mutations pathogènes dans les gènes codant pour p15, p18, p21 ainsi qu'un cas de mutation de p27. Ces mutations restent toutefois très rares pour p27 (1,5 %) et exceptionnelles pour p15 (1 %), p18 (0,5 %) et p21 (0,5 %). Aucun phénotype particulier n'a pu être individualisé compte tenu du petit nombre de patients identifiés. À noter toutefois qu'en dehors des deux familles mutées pour p27 et déjà décrites, une autre famille seulement comportait des adénomes hypophysaires : deux patients avec macroprolactinomes associés à une mutation de p21 (15).

Des mutations activatrices du gène *GNAS 1*, situé en 20q13 et codant pour la sous-unité alpha de la protéine Gs (oncogène *gsp*), sont responsables du syndrome de McCune-Albright (SMCA) (16). Ces mutations sont présentes à l'état de mosaïque, c'est-à-dire dans certains tissus de l'organisme et pas dans d'autres. Il s'agit d'un événement post-zygotique relativement rare puisque la prévalence de ce syndrome est estimée à 1/100 000. La même mutation est présente dans environ 40 % des adénomes somatotropes sporadiques (17). Le SMCA active la voie de l'AMPc dans les tissus porteurs de la mutation. Il en résulte des taches café au lait, une ostéodysplasie fibreuse, une hyperactivité endocrine (puberté précoce, hypersécrétion de GH, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing ACTH indépendant...) associées à d'autres manifestations plus rares (16).

Dans la même voie de signalisation, des mutations inactivatrices du gène codant pour la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A (*PRKAR1A*), localisé en 17q22-24, ont été décrites dans le complexe de Carney (CCN). Les patients sont atteints de myxomes, taches pigmentées (lentigines), de tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde et d'une hyperactivité endocrine incluant l'hyperplasie micronodulaire des surrénales (PPNAD pour *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*), responsable d'un syndrome de Cushing ACTH indépendant et les adénomes somatotropes. Les mutations activatrices de *gsp* augmentent la quantité l'AMPc dans les tissus (17) et les mutations inactivatrices de *PRKAR1A* sont également responsables d'une activité anormale de la PKA (18). Dans le cas du SMCA comme dans le CCN, les cellules somatomammotropes de l'hypophyse sont fréquemment hyperplasiques et secrètent des quantités excessives d'hormone de croissance et d'IGF1, ainsi que de prolactine (environ 20 % des cas dans le SMCA et 75 % des cas de CCN). Les adénomes hypophysaires sont beaucoup moins fréquents (environ 7 % des patients ayant un SMCA et

10 % des patients atteints de CCN). Il s'agit d'adénomes somatotropes ou somatomammotropes (16, 19, 20). Dans le CCN, certaines mutations (celles situées dans les exons), semblent associées à un plus grand risque de développer une acromégalie (21).

A l'inverse des mutations de *gsp*, les mutations somatiques de *PRKARIA* et *MEN1* ne sont pas retrouvées de façon habituelle dans les adénomes hypophysaires sporadiques (22, 23).

Les gènes codant pour la ménine, *PRKARIA*, et beaucoup plus rarement les gènes de *CDKNs* sont impliqués dans des syndromes associant des adénomes hypophysaires et d'autres types de tumeurs. Au contraire, des mutations germinales de *AIP* ont été décrites dans des adénomes hypophysaires familiaux isolés (*FIPA*) (10). Dans les familles où on retrouve des mutations de *AIP* les patients sont le plus souvent atteints d'adénomes somatotropes ou parfois d'adénome à *GH* et prolactine, et de prolactinomes. Il est intéressant de constater que les mutations de *AIP* prédisposent surtout au développement de tumeurs de la lignée somatotrope ou somatomammotrope, phénotype associé aux mutations activant la voie de l'*AMPc* (*SMCA* et *CCN*).

Une perte d'hétérozygotie du gène *AIP* a été montrée dans les tumeurs des patients, suggérant l'hypothèse d'un gène suppresseur de tumeur. Par ailleurs, l'analyse des familles indique que beaucoup de sujets asymptomatiques sont porteurs sains de la mutation, ce qui suggère que cette affection a une pénétrance faible.

LA PROTÉINE AIP : STRUCTURE, FONCTION, PHYSIOPATHOLOGIE

La protéine *AIP* pour « *Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein* », encore appelée *ARA9* « *Aryl hydrocarbon Receptor-Associated protein 9* », ou *XAP2* (elle interagit aussi avec la protéine *X* du virus de l'hépatite B) (24) est connue depuis une dizaine d'années comme une protéine associée au récepteur *AHR* (*Aryl Hydrocarbon Receptor*), un facteur de transcription inductible par un ligand qui permet la réponse cellulaire à des composants xénobiotiques parmi lesquels des polluants présents dans l'environnement (25).

AIP est une protéine de 330 acides aminés appartenant à la superfamille des immunophilines. Elle est constituée de deux domaines : le domaine N terminal *FKBP* et le domaine C terminal contenant trois domaines répétitifs appelés *TPR* (*Tetratricopeptide Repeats Domains*). Les domaines *TRP* permettent des interactions protéine-protéine avec *HSP90* et d'autres protéines régulatrices (26). Les cinq derniers acides aminés de l'alpha hélice C terminale de *AIP*, au-delà des domaines *TRP*, sont absolument nécessaires pour la liaison à *AHR*. Des délétions limitées ou des expériences de mutagenèse dirigée ont montré que la perte ou le changement de l'un de ces cinq résidus abolissait la liaison au récepteur (27). Le domaine N terminal participe à la stabilité du complexe *ARH-AIP-HSP90* et à sa localisation sub-cellulaire.

En l'absence de son ligand, le récepteur est associé à la protéine chaperonne *HSP90* et à *AIP*. Après fixation du ligand, le récepteur est transloqué dans le noyau où il forme un complexe de transcription actif après liaison à l'*ADN*. L'activation de la voie de signalisation dépendant de *AHR* par des xénobiotiques a de nombreux effets délétères parmi lesquels la carcinogenèse, la tératogenèse, l'immuno-suppression. La protéine *AIP*, elle, stabilise le complexe *AHR* et participe à la localisation sub-cellulaire du récepteur par un mécanisme de rétention cytoplasmique qui n'est pas complètement élucidé. Enfin il a été montré plus récemment que *AIP* pouvait lier aussi un autre récepteur xénobiotique, *PPAR alpha* (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha*) (28).

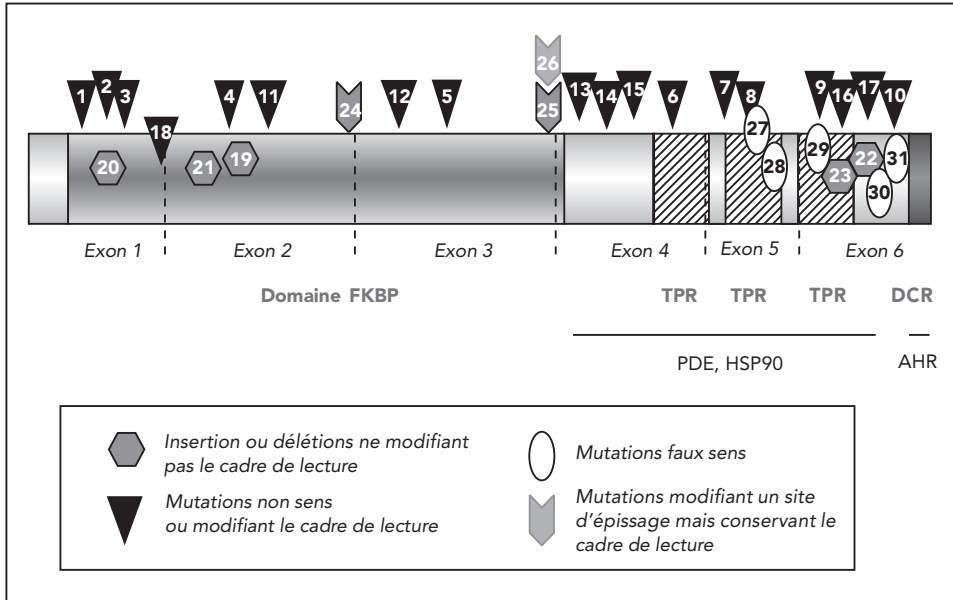


Figure 1 - Structure de la protéine AIP et localisation des principales mutations.
 Les domaines fonctionnels de AIP sont représentés : le domaine N-terminal ou NFKBP en gris foncé, le domaine C-terminal comportant les trois séquences répétitives ou domaines TPR hachurées et la région distale (DCR) en noir. La partie C terminale de la protéine lie le récepteur des aryl hydrocarbures (AHR). Les traits doubles indiquent les régions interagissant avec la protéine de choc thermique HSP90, les phosphodiésterases (PDE) et le récepteur AHR. Sur ces domaines sont placés les principales mutations publiées. Les numéros renvoient au tableau 1 où sont données en détail des modifications de séquence et leurs conséquences. Le type de mutation est signalé par un symbole géométrique dont la légende est placée sous la figure.

AIP intervient toutefois dans des voies de signalisation autres que la transduction des signaux des récepteurs xenobiotiques. En effet, les souris knock out pour AIP (AIP^{-/-}) (29) présentent de graves malformations cardiaques et meurent au cours du développement embryonnaire. Ce phénotype est bien différent de celui, moins sévère, observé chez les souris invalidées pour les gènes AHR (AHR^{-/-}) ou PPAR α (PPAR α ^{-/-}). Le rôle de AIP ne se limite donc pas à sa fonction de chaperonne pour ces deux récepteurs.

AIP interagit aussi avec la survivine et contrôle sa stabilité (30). AIP interagit avec le récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase RET, qui transmet un signal conduisant à la survie ou à la différenciation cellulaire après fixation de son ligand GDNF (*Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*). En l'absence de ligand, RET a un effet pro-apoptotique. RET interagit avec AIP par son domaine pro-apoptotique et cette interaction empêche la formation du complexe AIP-survivine (31). AIP est aussi associée avec la protéine CHIP (*C-terminal HSP70-Interacting Protéin*), qui est une ligase de l'ubiquitine, et protège ARH de la dégradation par l'ubiquitine (32).

Parmi les protéines qui lient les régions TPR de AIP, en dehors de HSP90, on compte des phosphodiésterases. L'interaction avec AIP diminue l'activité de la phosphodiésterase PDE4A5, spécifique de l'AMPc (33), tandis que la liaison de PDE2A à AIP inhibe la translocation nucléaire de AHR, peut être par une diminution de la concentration

d'AMPC à proximité du complexe (34). Des signaux transmis par des protéines G peuvent aussi inhiber la voie AHR : G alpha 13 peut lier AIP, déstabiliser son interaction avec AHR et favoriser la dégradation du récepteur (35). Ces liens entre transduction du signal AHR et voie de l'AMPC peuvent éclairer l'implication d'AIP dans la tumorigenèse des cellules somatotropes.

Les fonctions d'AIP apparaissent donc complexes et son rôle dans la tumorigenèse hypophysaire reste encore en grande partie inconnu.

Le mécanisme de la tumorigenèse induite par l'invalidation de AIP a été analysé par Leontiou et coll. (36), qui ont pu démontrer que la surexpression de AIP dans différentes lignées cellulaires et en particulier la lignée somatotrope de rat GH3 a pour effet de diminuer la prolifération cellulaire. Des séquences anormales de AIP dans lesquelles avaient été incluses certaines mutations retrouvées chez les patients (R304X et C238Y en particulier) ont été aussi surexprimées dans les mêmes lignées sans effet sur la prolifération. Par ailleurs, plusieurs mutations faux sens ou non sens abolissent l'interaction de AIP avec la phosphodiesterase PDE4A5 (C238Y, R271W, R81X, Q217X, R304X). Des données immuno-histochimiques montrent que dans l'hypophyse normale, AIP est exprimée seulement dans les cellules de la lignée somatomatotrope.

A noter qu'aucune tumeur hypophysaire n'a été signalée chez les souris hétérozygotes AIP^{+/-}. Compte tenu de la létalité embryonnaire des homozygotes, il serait important de disposer d'animaux ayant une invalidation spécifique du gène AIP dans l'hypophyse.

MUTATIONS DU GÈNE AIP DANS LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

En mai 2006, Vierimaa et coll. ont décrit pour la première fois des mutations de AIP dans deux familles d'adénomes hypophysaires isolés (adénomes somatotropes et prolactinomes) et aussi chez quelques patients présentant des adénomes sporadiques. Des études de liaison ont permis de cibler l'anomalie génétique dans la région 11q12-11q13, donc proche du gène de la MEN1. Cette région avait déjà été impliquée dans des familles d'adénomes hypophysaires sans mutation de la ménine (10). C'est finalement le profil d'expression de gènes candidats localisés dans cette région dans les lymphocytes des patients qui a permis de soupçonner le gène AIP, qui était sous exprimé chez les patients par rapport au sujets normaux. Le séquençage de la région codante a permis de retrouver des mutations germinales, présentes à l'état hétérozygote et s'accompagnant d'une perte de l'allèle normal dans la tumeur.

Trois ans plus tard, environ 35 mutations germinales différentes ont été décrites chez des patients atteints d'adénomes hypophysaires (10, 36-45). Aucune mutation uniquement somatique de AIP dans les adénomes hypophysaires n'a été rapportée, mais il y a eu peu d'études exhaustives de l'ADN tumoral portant sur de larges séries (38).

La première mutation de AIP décrite, Q14X, n'est retrouvée que dans la population finlandaise : elle est le résultat d'un effet fondateur puisque les deux familles finlandaises initialement décrites avaient un ancêtre commun (46). Il en résulte une forte prévalence de la mutation chez les sujets acromégales dans cette population, y compris dans les formes sporadiques (16 %). Toujours dans cette population finlandaise, quelques sujets suivis pour un prolactinome sporadique étaient porteurs de la même mutation (10, 47).

Tableau 1. – Mutations germinales du gène AIP décrites chez les patients.

	Mutation	Nucléotide	Protéine	N	Référence
Domaine C terminal tronqué	Non sens	c.40 C>T	p.Q14X	1	(10, 38)
		c.64 C>T	p.R22X	2	(44)
		c.70G>T	p.E24X	3	(36)
		c.241C>T	p.R81X	4	(36)
		c.424 C>T	p.Q142X	5	(37)
		c.601 A>T	p.K201X	6	(39)
		c.649C>T	p.Q217X	7	(37)
		c.715 C>T	p.Q239X	8	(37)
		c.804 A>C	p.Y268X	9	(43)
		c.910 C>T	p.R304X	10	(10, 36, 37, 39)
	Changement cadre lecture	c.286-287delGT	p.V96P.fsX31	11	(14, 42)
		c.404delA	p.H135L.fsX21	12	(39)
		c.500delC	p.P167H.fsX3	13	(45)
		c.517-521delGAAGA	p.E174G.fsX21	14	(50)
		c.542delT	p.I182S.fsX12	15	(38)
		c.824-825insA	p.H275G.fsX13	16	(38)
		c.854-857delAGGC	p.Q285fsX17	17	(10)
Domaine C terminal conservé	Délétion	Grande deletion exons 1 et 2 + UTR		18	(41)
		Grande deletion emportant l'exon 2	A34_K93del	19	(41)
		c.66-71delAGGAGA	p.del23-24	20	(38)
		c.138-161del24	p.del47-54	21	(37)
	Délétion et faux sens	c.878-879 AG>GT et c.880-891delCTGGACCCAGCC	p.[Glu293Gly,Leu294-Ala297del]	22	(38)
	Insertion	c.794_823dup	Duplication d'une séquence de 10 AA	23	(36)
	Site épissage	IVS2-1G>C IVS3-1G>A IVS3-2A>G		24	(38)
				25	(39)
				26	(10)
	Faux sens	c.713G>A c.721 A>G c.811 C>T c.896C>T c.911 G>A	p.C238Y	27	(36)
			p.K241E	28	(37)
p.R271W			29	(37)	
p.A299V			30	(38)	
p.R304Q			31	(36, 38, 39)	
Région promotrice	c.-270-269CG>AA et c.-220G>A		32	(36)	

Une des mutations modifiant un acide aminé de AIP, R16H, qui est très probablement un polymorphisme rare, est retrouvée à la fois chez des patients mais aussi chez des témoins et l'allèle sauvage n'est pas perdu dans les tumeurs (37-39, 48). Pour deux autres, la pathogénicité n'est pas encore formellement établie : A299V (38, 39) et V49M (42). Des études complémentaires sont nécessaires pour comparer la fréquence de ces variants chez les patients et les témoins, et pour vérifier leur conséquence fonctionnelle. D'autres changements d'acides aminés sont très probablement des mutations faux sens : C238Y, A299V, K241, R271W..., parce que retrouvées chez plusieurs patients, jamais chez des témoins. Parfois la perte d'hétérozygotie est démontrée dans la tumeur lorsque des études fonctionnelles sont disponibles (36, 37). Les mutations faux sens sont surtout localisées dans la région C-terminale de la protéine, probablement en raison de son importance fonctionnelle. Elles laissent toujours intacte l'hélice alpha C-terminale, la structure nécessaire à la liaison à AHR.

La plupart des mutations du gène AIP conduisent à la formation d'une protéine tronquée, à moins que l'ARN messager anormal ne soit dégradé avant d'être traduit. Une partie plus ou moins importante de la séquence C-terminale, nécessaire pour les interactions protéine-protéine (TPR), manque. Dans tous les cas, les cinq derniers acides aminés essentiels pour la liaison à AHR sont absents. Dix mutations non sens et six mutations entraînant un décalage du cadre de lecture avec apparition précoce de codon stop ont été décrites, réparties sur toute la séquence codante. Les autres mutations comprennent des mutations des sites d'épissage, des délétions ou insertions sans modification du cadre de lecture, deux grandes délétions, et une mutation dans la région promotrice. Les mutations des sites d'épissage impliquant les exons 3 et 4 (ces deux exons ont un nombre de nucléotides divisible par trois : 189 et 177, respectivement) entraînent probablement une délétion d'un exon sans modification du cadre de lecture. La mutation c.469-2A>G a pour conséquence une délétion de l'exon 4 (données personnelles). Il manque à cette protéine mutée la région centrale importante, car l'exon 3 code pour une grande partie du domaine FKBP-PPI et l'exon 4 code pour tout le premier domaine TPR, mais elle conserve la région C-terminale normale. Les délétions au sein des régions codantes n'entraînant pas de modification du cadre de lecture ou de codons stop précoces, ont le même effet. Un changement de base 807 C>T dans l'exon 6 n'entraîne pas de changement d'acide aminé mais pourrait perturber l'épissage de l'exon 6. Ceci n'a toutefois pas été vérifié.

Nous avons comparé les phénotypes de patients présentant ces deux types de mutations : celles ayant une protéine tronquée avec le domaine C-terminal tronqué, et celles conservant le domaine C-terminal. Dans le premier groupe, les patients sont en moyenne un peu plus jeunes (25,6 vs 27,3 ans), mais cette différence n'est pas significative.

Concernant la sécrétion tumorale, des corrélations génotype /phénotype de sont pas réalisables, étant donné le petit nombre de patients ayant une mutation de AIP avec adénomes hypophysaires non somatotropes ou mammothropes. Cependant, la seule famille avec mutation de AIP sans adénome hypophysaire somatotrope, et le seul patient publié avec une mutation de AIP présentant une maladie de Cushing ont des mutations faux sens (K241E et R304Q).

PARTICULARITÉS CLINIQUES DE PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS GERMINALES DU GÈNE AIP

Cent deux patients avec adénome hypophysaire et mutation germinale de AIP ont été rapportés dans la littérature : 83 avec une histoire familiale et 19 une présentation sporadique (18 %). L'analyse des sujets présentant une mutation de AIP nous permet de définir un certain nombre de caractéristiques dans la présentation et le phénotype de ces sujets. Ces données vont guider les indications de la recherche de mutation de AIP et la prise en charge des patients et de leurs familles. De nombreuses interrogations persistent toutefois.

- Les mutations du gène AIP ont été initialement décrites et sont surtout retrouvées parmi les patients dont l'adénome hypophysaire survient dans un contexte familial.

Les mutations du gène AIP sont trouvées avec une fréquence globale de 15 % parmi les FIPAs et 50 % parmi les IFS (37). Les mutations de AIP sont retrouvées essentiellement dans les familles dont les membres ont exclusivement des adénomes somatotropes et dans celles avec adénomes somatotropes et mammothropes. Les mutations de AIP sont

rare parmi les familles ayant exclusivement des prolactinomes, ou des adénomes qui ne sont pas issus de la lignée somatomammotrope. L'âge de révélation est similaire, que les patients appartiennent à des familles d'acromégales ou à des familles hétérogènes avec adénomes à GH et adénomes à PRL. Les membres de la seule famille ayant un adénome non sécrétant et un prolactinome sont plus âgés (45 et 53 ans) (figure 2).

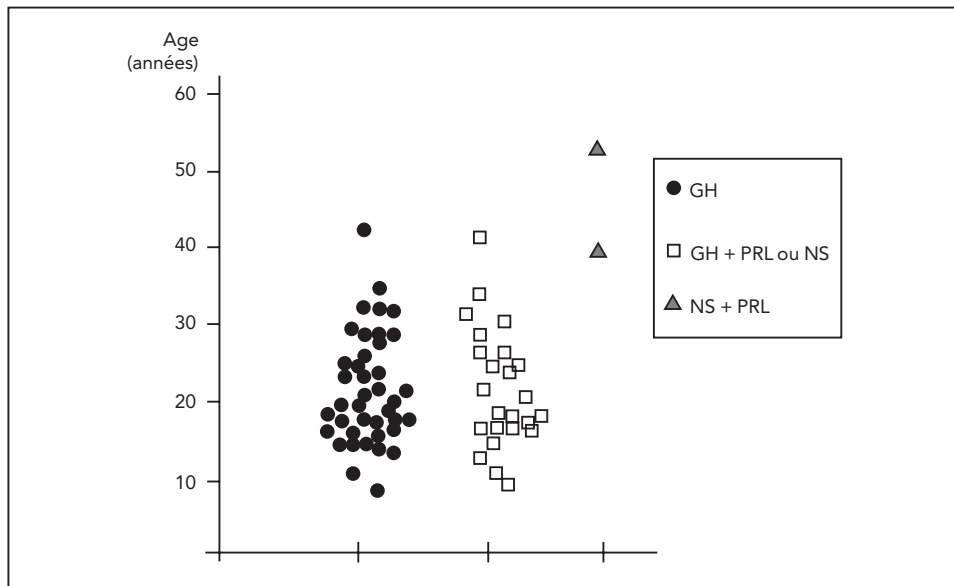


Figure 2. – **Âge des patients dont le gène AIP est muté en fonction du phénotype.**

Cette figure représente les âges des patients présentant une mutation de AIP divisés en trois groupes : les familles homogènes d'acromégales (IFS) représentés en noir (GH), les sujets provenant de FIPA hétérogènes, c'est-à-dire de familles dans lesquelles on retrouve des adénomes somatotropes et un autre type d'adénome en blanc (GH + PRL ou NF) et les deux patients provenant de la seule famille ne comportant pas d'acromégalie : une tumeur non sécrétante (NS) et un prolactinome (PRL) en gris foncé.

Les mutations de AIP sont rares chez les patients ayant une acromégalie sporadique, avec des fréquences rapportées entre 0 (42, 47) et 3-4 % dans les plus grandes cohortes (38, 39), et jusqu'à 16 % en Finlande (10). Cependant, chez des acromégales jeunes (< 25 ou 30 ans selon les études), les mutations de AIP sont présentes dans 10 à 15 % des cas (38, 39). Chez les patients ayant d'autres types d'adénomes hypophysaires sporadiques, les mutations de AIP sont très rares (1 cas sur 86 maladies de Cushing, aucun parmi 76 adénomes hypophysaires non sécrétants...), tandis que les prolactinomes n'ont été décrits que dans la population finlandaise (38, 47). Cependant peu d'études systématiques sont disponibles, et par conséquent des investigations complémentaires sont nécessaires, notamment chez les sujets jeunes.

- **Les mutations du gène AIP prédisposent surtout aux adénomes somatotropes et, à un moindre degré, aux prolactinomes.** D'une façon générale, les prolactinomes sont plus fréquents dans les formes familiales (41 % parmi les cohortes de FIPAs) que les adénomes somatotropes ou somatomammotropes (30 et 7 %) (2). Au contraire, si on considère les familles dans lesquelles une mutation de AIP a été mise en évidence, les adénomes somatotropes sont de très loin les plus fréquents : 78 % et jusqu'à 90 % si on

prend en compte les adénomes somatomammotropes. Les prolactinomes ne représentent que 7,9 % (n = 8) des patients avec FIPA et mutation de AIP. Les adénomes non sécrétants/gonadotropes, et corticotropes sont très rares parmi les FIPAs avec mutation de AIP (10). La seule famille rapportée avec un adénome non sécrétant et une mutation du gène AIP comprend des membres ayant un prolactinome. À l'exception de cette famille, toutes les familles de FIPA avec mutation de AIP présentent essentiellement des adénomes somatotropes, parfois associés à des prolactinomes. Parmi les patients porteurs d'une mutation de AIP et dont l'adénome hypophysaire est apparemment sporadique, il y a, là aussi, une large prédominance d'adénomes somatotropes ou somatomammotropes (74 % ; n = 14/19), et seulement un cas de prolactinome et un adénome corticotrope (figure 3).

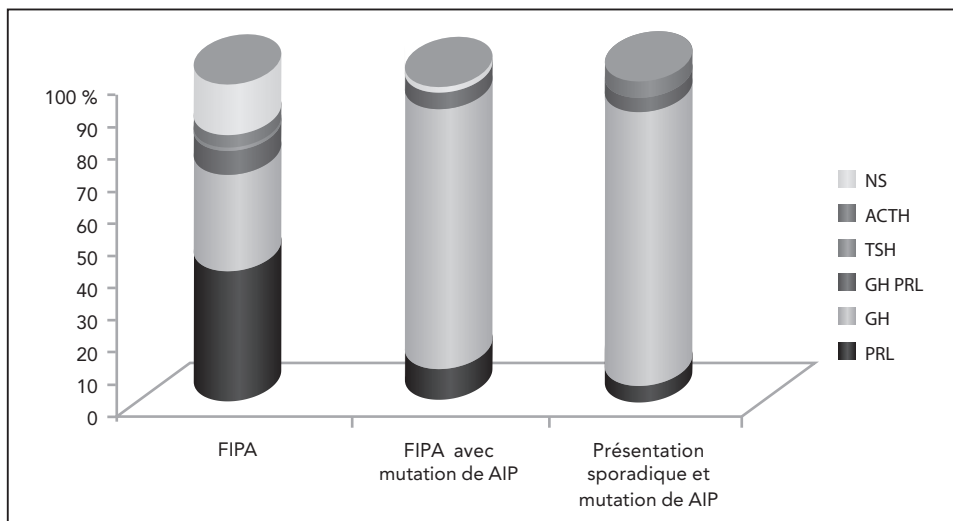


Figure 3. – Répartition du type de tumeur hypophysaire chez les patients présentant une mutation de AIP selon qu'il s'agit de forme sporadique ou familiale.

Les formes familiales sans mutation de AIP sont également présentées pour comparaison.

Le phénotype des tumeurs hypophysaires familiales a été rapporté par Beckers et coll. (9). Les autres données viennent de la littérature : FIPA avec mutations de AIP (10, 37, 38, 42, 43, 50) ; patients avec mutation de AIP et présentation sporadique (10, 38, 39, 44, 47).

- *Les adénomes hypophysaires associés à une mutation germinale du gène AIP, de nature essentiellement somatomammotrope, se caractérisent par une prédominance masculine assez inhabituelle.* En effet, lorsqu'on considère les adénomes hypophysaires sporadiques, comme les cohortes de FIPAs, les femmes sont majoritaires (62 %), alors que dans les FIPAs avec mutations de AIP, il y a une prédominance d'hommes (75 %, 63M/22F), comme c'est décrit pour les IFS (49). Les patients avec une forme sporadique sont aussi majoritairement des hommes (68 %, 13 M/6 F).

- *Chez les patients porteurs d'une mutation du gène AIP, l'adénome hypophysaire se révèle souvent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune* (figure 4). Nous avons comparé les caractéristiques de tous les cas d'acromégalie avec mutation de AIP rapportés dans la littérature à une cohorte française d'acromégalies sporadiques (n = 155) sans mutation de AIP. Comme prévu, les patients ayant une mutation de AIP étaient plus jeunes au moment du diagnostic (26,3 vs 42,9 ± 14,1 ans) ; ils étaient

aussi plus souvent des hommes (75 M/26 F vs 70 M/85 F). À noter que cette comparaison comporte deux biais ; elle prend en compte deux variables simultanées : la présence ou l'absence de la mutation, et la nature des populations (patients d'origine variées et cohorte française).

Les femmes avec mutation de AIP ne sont pas plus âgées que les hommes (28,3 vs 27,1 ans). Les patients avec forme sporadique ont tendance à être plus âgés que ceux avec forme familiale.

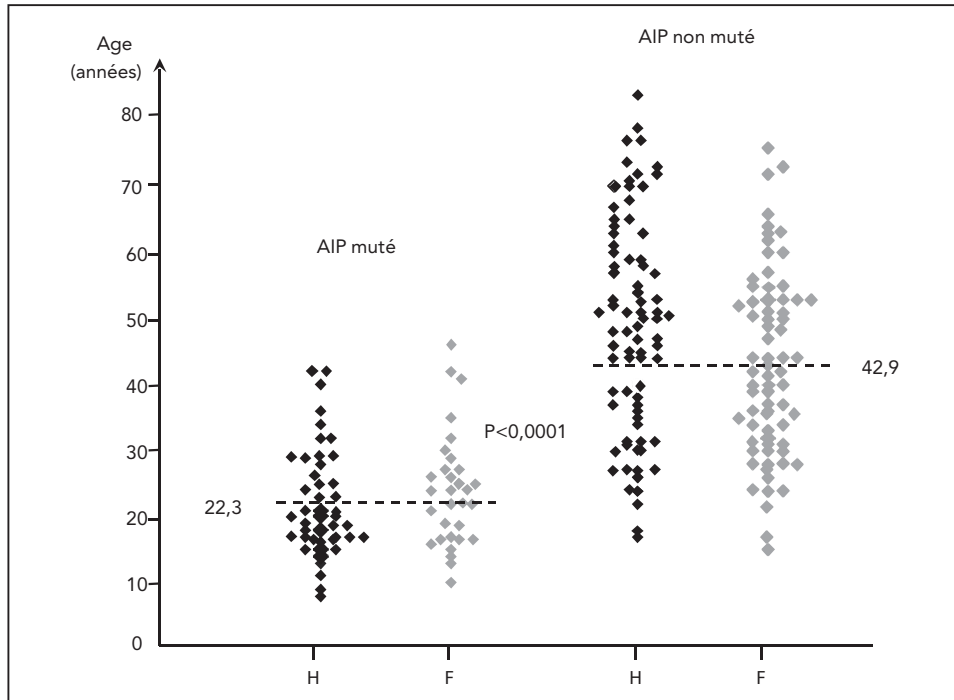


Figure 4. – Âge des patients acromégales en fonction du sexe et de la présence ou non d'une mutation de AIP (10, 38, 39, 44).

Les patients acromégales porteurs d'une mutation de AIP ont moins de 46 ans. Sur la partie droite du graphe, les données concernant des acromégales non mutés pour le gène AIP ont été obtenues à partir d'une cohorte française pour lesquels les gènes AIP et ménine ont été systématiquement séquencés (39). L'âge moyen au moment du diagnostic pour chaque groupe est indiqué par un trait pointillé. (H : hommes, F : femmes).

- Chez les patients ayant une mutation du gène AIP, les adénomes hypophysaires sont presque exclusivement des macroadénomes (98 %, 46/47 quand les informations sont données), alors qu'ils représentent 80,1 % dans la cohorte française. Cependant, les patients ayant des mutations de AIP étant plus jeunes, si on compare les patients mutés à des acromégales non mutés AIP du même âge, la proportion de macro-adénomes n'est pas significativement différente. Une description clinique plus exhaustive des patients ayant une mutation de AIP est nécessaire pour évaluer l'agressivité des tumeurs, et les comparer à des acromégales sans la mutation de AIP. Peu de publications apportent ces informations.

- **Le fait de retrouver une mutation de AIP dans une famille d'adénome hypophysaire pose le problème de la pénétrance de la maladie**, et par conséquent du bilan et de la surveillance éventuelle à proposer aux sujets mutés. La découverte d'une mutation germinale de AIP chez un patient sans antécédent familial est un problème encore plus délicat.

La pénétrance des tumeurs hypophysaires a été décrite dans quelques familles avec mutation de AIP (10, 36, 43, 45, 50). Celle-ci varie beaucoup, entre 30 et 100 %, en sachant que, ces valeurs reposent sur des bilans sommaires. Quoiqu'il en soit, cette pénétrance très partielle évoque la présence de gènes modificateurs (45) ou de facteurs d'environnement.

Jusqu'à présent, il y a peu de données sur les apparentés de patients ayant un adénome hypophysaire à présentation sporadique avec mutation de AIP. Dans notre expérience, dans la cohorte de patients avec une acromégalie apparemment sporadique, aucune mutation *de novo* n'a été observée (dans tous les cas, un des parents étaient porteurs de la mutation). Ainsi, la forme sporadique est probablement liée à une faible pénétrance de cette mutation.

- **On pourrait s'attendre à retrouver chez des sujets mutés des pathologies extra-hypophysaires** puisque AIP n'est pas exprimé exclusivement dans l'hypophyse. Il y a peu de description clinique des apparentés. Citons une fille de deux ans avec mutation de AIP ayant une puberté précoce (50), et une association avec un cortico-surréalome chez un patient ayant une mutation de AIP (36). De possibles mutations faux sens ont été retrouvées dans quelques rares cas de cancer du colon (48). Des données plus approfondies sont indispensable dans ce domaine.

CONCLUSION : CONDUITE À TENIR POUR LE DÉPISTAGE

L'étude de formes héréditaires d'adénomes hypophysaires nous permet d'avancer dans la compréhension de la tumorigénèse hypophysaire. L'identification des gènes de la ménine dans la NEM1 et de PRKAR1A dans le complexe de Carney en sont des exemples. Plus récemment, l'identification des mutations du gène AIP dans les FIPAs a ouvert de nouveaux champs d'investigation. Le rôle central de la voie de l'AMPc dans la prolifération des cellules gonadotropes est à l'évidence crucial. L'implication inattendue d'une protéine interagissant avec le récepteur des aryl hydrocarbures ouvre une autre voie possible participant à la tumorigénèse hypophysaire, peut-être en interaction avec la première. Il faudra toutefois encore du temps pour bien comprendre les mécanismes et les conséquences de l'interaction entre ces voies et le mécanisme par lequel la perte d'activité de AIP facilite la prolifération. Le rôle potentiel des polluants présents dans l'environnement doit aussi être analysé.

Les mutations inactivatrices de AIP peuvent-elle prédisposer à d'autres types tumeurs ou à d'autres manifestations ? Cette hypothèse est évidente quand on pense à l'expression relativement ubiquitaire de la protéine AIP. L'analyse des patients et des familles, l'étude de modèles animaux devrait permettre de déterminer si l'atteinte tissulaire dépasse effectivement le cadre de l'hypophyse.

Pour conclure sur la prise en charge des patients qui demeure le but ultime de nos efforts, la recherche d'une cause génétique chez des patients présentant un adénome hypophysaire dans un contexte familial est indispensable. Les gènes codant pour ménine, PRKAR1A et *gsp* seront analysés en fonction des éventuelles manifestations extra hypophysaires associées. En cas d'adénome hypophysaire familial, la recherche

d'une NEM1 reste la priorité, en dehors des familles d'adénomes somatotropes. Si la recherche de NEM1 est négative, l'analyse du gène AIP est logique, même si de telles mutations sont rares dans ce contexte. Dans le cas de familles d'adénomes à GH (IFS) ou somatomammotropes, le séquençage de AIP peut être proposé en premier.

Chez les patients sans antécédents familiaux connus d'adénome hypophysaire, l'indication d'un séquençage de AIP nécessite réflexion, et les données manquent encore pour apporter une réponse définitive. La fréquence des mutations germinales de AIP chez les patients présentant une acromégalie apparemment sporadique est faible. Hors la population finlandaise où la fréquence est de 16 %, les études publiées annoncent des chiffres entre 0 et 4 % dans des séries de patients acromégales non sélectionnés et un dépistage systématique n'est probablement pas justifié. En revanche, la fréquence devient nettement plus importante chez les jeunes patients traités pour des macroadénomes somatotropes (environ 15 % chez les patients de moins de 30 ans). Pour cette raison, et jusqu'à ce que des études sur un nombre plus important de patients permettent d'être plus précis, proposer le test génétique aux patients dont l'acromégalie a été découverte avant 40 ans semble raisonnable. Pour ce qui est des autres types d'adénomes diagnostiqués dans un contexte sporadique, la recherche de mutation n'est pas utile chez des patients non sélectionnés. Nous manquons de données sur des séries de patients très jeunes, en particulier dans le cas de prolactinomes.

Diagnostiquer une mutation germinale de AIP amène à se poser le problème des apparentés apparemment sains, potentiellement porteurs de la mutation. Il est tentant de rechercher quels sujets apparentés sont porteurs et, c'est le cas de la moitié des apparentés au premier degré. La pénétrance de la maladie est déjà très difficile à évaluer dans les formes familiales (entre 30 à 100 % !), n'a pas été évaluée dans les formes sporadiques. Il est donc très difficile de répondre à la question du risque lié à la mutation pour un sujet apparemment sain. Ainsi, si l'intérêt du dépistage et l'exploration des apparentés sains est évident d'un point de vue scientifique et probablement d'un point de vue individuel, il doit être effectué non seulement après accord du patient index, mais aussi après information complète et consentement éclairé du sujet apparenté. Chez les patients mutés asymptomatiques, le bilan pourrait comprendre une évaluation hormonale avec dosage de la GH à l'état basal et sous HGPO, de la prolactine et de l'IGF1, ainsi qu'une IRM hypophysaire.

**INSERM U-567,
Département d'Endocrinologie Métabolisme et Cancer,
CNRS URM 8104, Institut Cochin, Paris**

**Département d'Endocrinologie,
Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne**

**Département d'Endocrinologie,
Hôpital Cochin, Paris**

**Département de Biochimie Hormonale,
Hôpital Cochin, Paris**

**Service d'Endocrinologie et des Maladies de la reproduction,
Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre**

Adresse pour la correspondance : Professeur M.-L. Raffin-Sanson, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

Tél : 01 49 09 54 95 – **Fax** : 01 49 09 56 49 – **E-mail** : marie-laure.raffin-sanson@apr.aphp.fr

FAMILIAL PITUITARY ADENOMAS CAUSED
BY MUTATION IN THE AIP GENE

by **Laure CAZABAT, Caroline ROSALES,**
Marine GUILLAUD-BATAILLE, Xavier BERTAGNA, Philippe CHANSON,
Jérôme BERTHERAT and **Marie-Laure RAFFIN-SANSON**

(Paris, Boulogne, Le Kremlin-Bicêtre, France)

Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

ABSTRACT

Mutations in the Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein gene (AIP) located at 11q13, have been initially described in two large Finnish families with pituitary adenomas. Until now the gene has been involved in about 15% of familial isolated pituitary adenomas (FIPA), in about 50% of familial acromegaly and also in a small proportion of patients with sporadic acromegaly. Genetic alterations are heterozygote inactivating germline mutations with loss of heterozygosity (LOH) in pituitary tumors, suggesting that AIP acts as a tumor suppressor gene. This review describes the genetic and clinical features of published patients with Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein gene mutations (AIP), with either familial or sporadic pituitary tumors. The different AIP mutations are presented here and a genotype-phenotype correlation is proposed. Pituitary tumors linked to AIP mutations are almost exclusively somatotrophic or lactotrophic. Rare patients with other types of adenomas have nonsense mutations. AIP mutated patients are predominantly males with macroadenomas and younger at diagnosis than unselected patients with pituitary tumors.

Thus, AIP is involved in the development of pituitary tumors, especially from the somatomammotroph cell line. Genetic testing could be discussed in families with pituitary tumors and in young patients with a sporadic acromegaly. Functional studies are needed to understand the mechanism of AIP induced tumorigenesis.

Key words : Aryl hydrocarbure receptor Interacting Protein (AIP), pituitary adenoma, familial isolated pituitary adenoma (FIPA), isolated familial somatotropina (IFS), acromegaly, prolactinoma.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Daly AF, M.L. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli et al.** : Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3316-3323. – 2. **Ezzat S., S.L. Asa, W.T. Couldwell et al.** : The prevalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer* 2004, **101** : 613-619. – 3. **Hall W.A., M.G. Luciano, J.L. Doppman et al.** : Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers : occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994, **120** : 817-820. – 4. **Verges B., F. Boureille, P. Goudet et al.** : Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1) : data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 457-465. – 5. **Trouillas J., F. Labat-Moleur, N. Sturm et al.** : Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1) : a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol* 2008, **32** : 534-543. – 6. **Chandrasekharappa S.C., S.C. Guru, P. Manickam et al.** : Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997, **276** : 404-407. – 7. **Bertherat J.** : Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006, **1** : 21. – 8. **Daly A.F., M.L. Jaffrain-Rea, A. Beckers** : Clinical and genetic features of familial pituitary adenomas. *Horm Metab Res* 2005, **37** : 347-354. – 9. **Beckers A., A.F. Daly** : The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007, **157** : 371-382. – 10. **Vierimaa O., M. Georgitsi, R. Lehtonen et al.** : Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006, **312** : 1228-1230. – 11. **Beckers A., D. Betea, H.V. Socin et al.** : The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med* 2003, **253** : 599-605. – 12. **Pellegata N.S., L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow et al.** : Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, **103** : 15558-15563. – 13. **Georgitsi M., A. Raitila, A. Karhu et al.** : Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 3321-3325. – 14. **Ozawa A., S.K. Agarwal, C.M. Mateo et al.** : The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1948-1951. – 15. **Agarwal S.K., C.M. Mateo, S.J. Marx** : Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 1826-1834. – 16. **Akintoye S.O., C. Chebli, S. Booher et al.** : Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** :

5104-5112. – **17. Vallar L., A. Spada, G. Giannattasio** : Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987, **330** : 566-568. – **18. Kirschner L.S., F. Sandrini, J. Monbo et al.** : Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 3037-3046. – **19. Kovacs K., E. Horvath, M.O. Thorner et al.** : Mammosomatotroph hyperplasia associated with acromegaly and hyperprolactinemia in a patient with the McCune-Albright syndrome. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study of the surgically-removed adenohypophysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984, **403** : 77-86. – **20. Pack S.D., L.S. Kirschner, E. Pak et al.** : Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the «complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas» (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 3860-3865. – **21. Bertherat J., A. Horvath, L. Groussin et al.** : Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A) : phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 2085-2091. – **22. Sandrini F., L.S. Kirschner, T. Bei et al.** : PRKAR1A, one of the Carney complex genes, and its locus (17q22-24) are rarely altered in pituitary tumours outside the Carney complex. *J Med Genet* 2002, **39** : e78. – **23. Zhuang Z., S.Z. Ezzat, A.O. Vortmeyer et al.** : Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res* 1997, **57** : 5446-5451. – **24. Kuzhandaivelu N., Y.S. Cong, C. Inouye et al.** : XAP2, a novel hepatitis B virus X-associated protein that inhibits X transactivation. *Nucleic Acids Res* 1996, **24** : 4741-4750. – **25. Carver L.A., C.A. Bradfield** : Ligand-dependent interaction of the aryl hydrocarbon receptor with a novel immunophilin homolog in vivo. *J Biol Chem* 1997, **272** : 11452-11456. – **26. Carver L.A., J.J. LaPres, S. Jain et al.** : Characterization of the Ah receptor-associated protein, ARA9. *J Biol Chem* 1998, **273** : 33580-33587. – **27. Bell D.R., A. Poland** : Binding of aryl hydrocarbon receptor (AhR) to AhR-interacting protein. The role of hsp90. *J Biol Chem* 2000, **275** : 36407-36414. – **28. Sumanasekera W.K., E.S. Tien, R. Turpey et al.** : Evidence that peroxisome proliferator-activated receptor alpha is complexed with the 90-kDa heat shock protein and the hepatitis virus B X-associated protein 2. *J Biol Chem* 2003, **278** : 4467-4473. – **29. Lin B.C., R. Sullivan, Y. Lee et al.** : Deletion of the aryl hydrocarbon receptor-associated protein 9 leads to cardiac malformation and embryonic lethality. *J Biol Chem* 2007, **282** : 35924-35932. – **30. Kang B.H., D.C. Altieri** : Regulation of survivin stability by the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein. *J Biol Chem* 2006, **281** : 24721-24727. – **31. Vargiolu M., D. Fusco, I. Kurelac et al.** : The tyrosine kinase receptor RET interacts in vivo with AIP to alter survivin availability. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 2571-2578. – **32. Lees M.J., D.J. Peet, M.L. Whitelaw** : Defining the role for XAP2 in stabilization of the dioxin receptor. *J Biol Chem* 2003, **278** : 35878-35888. – **33. Bolger G.B., A.H. Peden, M.R. Steele et al.** : Attenuation of the activity of the cAMP-specific phosphodiesterase PDE4A5 by interaction with the immunophilin XAP2. *J Biol Chem* 2003, **278** : 33351-33363. – **34. de Oliveira S.K., M. Hoffmeister, S. Gambaryan et al.** : Phosphodiesterase 2A forms a complex with the co-chaperone XAP2 and regulates nuclear translocation of the aryl hydrocarbon receptor. *J Biol Chem* 2007, **282** : 13656-13663. – **35. Nakata A., D. Urano, Y. Fujii-Kuriyama et al.** : G-protein signalling negatively regulates the stability of aryl hydrocarbon receptor. *EMBO Rep* 2009, **10** : 622-628. – **36. Leontiou C.A., M. Gueorguiev M, J. van der Spuy et al.** : The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2390-2401. – **37. Daly A.F., J.F. Vanbellin ghen, S.K. Khoo et al.** : Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas : analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1891-1896. – **38. Georgitsi M., A. Raitila, A. Karhu et al.** : Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 4101-4105. – **39. Cazabat L., R. Libe, K. Perlemoine et al.** : Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly : mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007, **157** : 1-8. – **40. Georgitsi M., F. De Menis, S. Cannavo et al.** : Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, **69** : 621-627. – **41. Georgitsi M., E. Heliovaara, R. Paschke et al.** : Large genomic deletions in AIP in pituitary adenoma predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 4146-4151. – **42. Iwata T., S. Yamada, N. Mizusawa et al.** : The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, **66** : 499-502. – **43. Toledo R.A., D.M. Lourenco Jr., B. Liberman et al.** : Germline mutation in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene in familial somatotropinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1934-1937. – **44. Barlier A., J.F. Vanbellin ghen, A.F. Daly et al.** : Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1952-1955. – **45. Khoo S.K., R. Pendek, R. Nickolov et al.** : Genome-wide scan identifies novel modifier loci of acromegalic phenotypes for isolated familial somatotropinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009, **10.1677/ERC-08-0287**. – **46. Aaltonen L.A.** : Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein and acromegaly. *Horm Res* 2007, **68** (Suppl 5) : 127-131. – **47. Raitila A., M. Georgitsi, A. Karhu et al.** : No evidence of somatic aryl hydrocarbon receptor interacting protein mutations in sporadic endocrine neoplasia. *Endocr Relat Cancer* 2007, **14** : 901-906. – **48. Georgitsi M., A. Karhu, R. Winqvist et al.** : Mutation analysis of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene in colorectal, breast, and prostate cancers. *Br J Cancer* 2007, **96** : 352-356. – **49. Tamburrano G., M.L. Jaffrain-Rea, A. Grossi et al.** : Acromégalie familiale. A propos d'un cas. Revue de la littérature. *Ann Endocrinol (Paris)* 1992, **53** : 201-207. – **50. Naves L.A., A.F. Daly, J.F. Vanbellin ghen et al.** : Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. *Eur J Endocrinol* 2007, **157** : 383-391.