

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ эндокринных функций

Варианты генетических нарушений

- **Гормоны:** инактивирующие и дисфункциональные мутации, полиморфные варианты
- **Ферменты биосинтеза и метаболизма:** инактивирующие мутации, полиморфные варианты
- **Рецепторы и сигнальные каскады:** **активирующие**, инактивирующие и дисфункциональные мутации, полиморфные варианты

Мутации генов рецепторов

- Изменяющие аффинность к гормону
- **Изменяющие селективность узнавания гормона**
- Изменяющие активность эффекторного домена рецептора
- **Изменяющие селективность узнавания акцептора/субстрата эффекторным доменом рецептора**
- Изменяющие скорость интернализации и/или уровень экспонирования на мембране
- Изменяющие скорость биосинтеза рецептора

Некоторые примеры генетических мутаций на разных уровнях эндокринного контура и сопровождающие их заболевания

Компонент эндокринной оси	Мутантный ген	Активность мутантного белка	Провоцируемое заболевание
Эндокринная железа:			
Гипофиз	Ген β -субъединицы лютеинизирующего гормона	<i>Инактивация</i>	Отставание полового развития
	Ген β -субъединицы ФСГ	<i>Инактивация</i>	Нарушения сперматогенеза у мужчин и полового цикла у женщин
	Ген общей альфа-субъединицы гормонов семейства ФСГ	<i>Инактивация</i>	Зародышевая мутация летальна, соматическая – отсутствие образования ЛГ, ФСГ, ТТГ, ХГч
Кора надпочечников:	Ген фермента биосинтеза кортикостероидов (21-гидроксилаза)	<i>Инактивация</i>	Синдром врожденной гиперплазии надпочечников
Щитовидная железа:	Тироглобулин	<i>Инактивация</i>	Врожденный гипотиреоз
	Иодидпероксидаза	<i>Инактивация</i>	Врожденный гипотиреоз

Некоторые примеры генетических мутаций на разных уровнях эндокринного контура и сопровождающие их заболевания

Компонент эндокринной оси	Мутантный ген	Активность мутантного белка	Провоцируемое заболевание
Системы транспорта гормонов			
Печень	Ген транспортного белка транскортина	<i>Инактивация</i>	Гиперкортицизм
Системы гормонального метаболизма			
Репродуктивные органы	Ген 5 α -редуктазы	<i>Инактивация</i>	Мужской псевогермафродитизм
Почки	Ген 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы	<i>Инактивация</i>	Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов

Рецепторы и компоненты сигнальных каскадов тканей-мишеней

Рецепторные гены:

Ткани-мишени для соответствующих гормонов	Ген рецептора гормона роста	<i>Инактивация</i>	Карликовость Ларона
	Ген рецептора V2 вазопрессина	<i>Инактивация</i>	Несахарный диабет
	Ген рецептора паратормона	<i>Инактивация</i>	Псевдогипопаратиреоз
	Рецептор β тиреоидных гормонов	<i>Инактивация</i>	Неиммунный гипотиреоз
	Рецептор андрогенов	<i>Инактивация</i>	Мужской псевдогермафродитизм
	Ген рецептора тиреотропина	<i>Активация</i>	Неиммунный гипертиреоз
	Ген рецептора лютеинизирующего гормона	<i>Активация</i>	Преждевременное половое созревание
	Ген рецептора нейротрофического фактора глии (RET)	<i>Активация</i>	Множественная эндокринная неоплазия типа 2

Некоторые примеры генетических мутаций на разных уровнях эндокринного контура и сопровождающие их заболевания

Рецепторы	Ген рецептора андрогенов	<i>Дисфункция с изменением селективности узнавания гормона</i>	Прогрессия карциномы простаты
	Ген рецептора ТТГ	<i>Дисфункция с изменением селективности узнавания гормона</i>	Тиреотоксикоз беременных
	Ген рецептора-тирозинкиназы RET	<i>Дисфункция с изменением селективности узнавания субстрата</i>	Множественная эндокринная неоплазия типа 2б
	Ген рецептора глюкагона	<i>Дисфункция со снижением сродства</i>	Эссенциальная гипертензия

Гены компонентов сигнальных каскадов

Ткани-мишени для соответствующих гормонов	Ген Gs белка Соматотрофов гипофиза	Активация	Акромегалия
	Ген Gs белка клеток щитовидной железы	Активация	Неиммунный гипертиреоз

Активирующие мутации и Опухолевый рост

Примеры мутаций различных компонентов передачи сигнала, ведущих к активации сигнальных каскадов в отсутствие гормона

Компонент сигнального каскада с активирующей мутацией	Провоцируемые заболевания, Опухоли, несущие мутации
Рецептор тиреотропного гормона	<p>Соматическая мутация тиреоцитов: Гиперфункциональная неиммунная аденома щитовидной железы</p> <p>Наследуемая мутация: Семейный неиммунный гипертиреоз</p>
Андрогенный рецептор	<p>Соматическая мутация клеток простаты: Рак простаты</p> <p>Соматическая мутация клеток молочной железы мужчин: Рак молочной железы мужчин</p>
α -субъединица G_s белка	<p>Соматические мутации тиреоцитов: Узелковая токсическая аденома щитовидной железы Дифференцированная аденосаркома щитовидной железы</p> <p>Соматические мутации надпочечников: Феохромоцитома Альдостеронома</p> <p>Соматические мутации клеток гипофиза: Аденома соматотрофов (акромегалия) Аденома кортикотрофов (гиперкортицизм)</p>

Активирующие мутации рецепторов-тирозинкиназ

Тип рецептора	Мутантный домен рецептора	Провоцируемое заболевание
Рецептор нейротрофического фактора глии (RET)	Наследуемая или врожденная мутация внеклеточного домена RET	МЭН 2a (множественная эндокринная неоплазия 2a): <ul style="list-style-type: none">• Медулярный рак щитовидной железы• Феохромоцитома• Гиперпаратиреоз
Рецептор нейротрофического фактора глии (RET)	Наследуемая или врожденная мутация субстратузнающего кармана киназного домена RET	МЭН 2b : <ul style="list-style-type: none">• Медулярный рак щитовидной железы• Феохромоцитома• Ганглионейроматоз

Примеры соматических мутаций G-белков, ведущих к активации сигнальных каскадов в отсутствие гормона

Мутантный ген G-белков	Опухоли, несущие мутации, провоцируемые заболевания
Gsa	Аденома гипофиза
	Аденома щитовидной железы
	Опухоли клеток Лейдига семенников
	Синдром МакКуна-Олбрайта * (токсический зоб щитовидной железы, аденома соматотрофов гипофиза, множественная фиброзная остеодисплазия, гиперпигментация, гиперплазия надпочечников)
Gi2α	Аденома гипофиза
	Опухоли коры надпочечников
	Опухоли яичников

*соматическая мутация на ранней стадии развития

Инактивирующие мутации

Некоторые инактивирующие мутации компонентов сигнальных каскадов и их манифестация

Инактивирующие мутации компонентов сигнальных каскадов	Провоцируемые заболевания, опухоли, несущие мутации
Андрогенный рецептор	Врожденная мутация: Мужской псевдогермафродитизм (синдром врожденной нечувствительности к андрогенам)
Рецептор глюкокортикоидов	Врожденная мутация Гиперандрогения в сочетании с гипертензией
V2-рецептор вазопрессина	Врожденная мутация: X-хромосомзависимый несахарный диабет
Рецептор АКТГ	Врожденная мутация: Семейная недостаточность глюкокортикоидов
Рецептор паратгормона	Врожденная мутация: Псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта)
Альфа-субъединица G-белка	Врожденная мутация: Псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта)
Рецептор СТГ	Врожденная мутация: Карликовость Ларона

Инактивирующие мутации, антипролиферативного каскада посредников ТРФ-бета

Инактивирующая мутация	Опухоли, несущие мутацию
ТРФ-бета	Рак ободочной кишки Папиллярная карцинома кожи Сквамозноклеточная карцинома
Рецептор II ТРФ-бета	Рак ободочной кишки Рак желудка
Рецептор I ТРФ-бета	Рак простаты Рак ободочной кишки Рак желудка Саркома, ассоциированная со СПИДом

Мутации,
ведущие к дисфункции

Мутация, ведущая к дисфункции андрогенного рецептора

Мутация андрогенсвязывающего кармана андрогенного рецептора

Появление способности неактивных андрогенов и прогестерона опосредовать активацию рецептора

Прогрессия
карциномы
простаты

Полиморфизмы ядерных рецепторов на примере андрогенного рецептора

- **Полиморфизм AR** с изменением количества триплетных повторов $(CAG)_n$ в регуляторной области гена AR (обратная корреляция между числом повторов и функцией AR):
 - 9-36 повторов - норма,
 - Меньше 9 повторов – рак простаты или гиперандрогения у женщин
 - Больше 40 повторов – пониженная вирилизация, нарушения сперматогенеза, мужское бесплодие, нейродегенеративные заболевания

Аутоиммунные нарушения эндокринной функции

Причины и пусковые механизмы возникновения аутоиммунных заболеваний эндокринной системы

ПРИЧИНЫ:

- Неполная клональная элиминация аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе
- Клональная анэргия
- Экспрессия генов МНС класса II на нетипичных клетках
- Повреждение тканевых и клеточных барьеров
- природная или неприродная структурная мимикрия собственных и чужеродных антигенов

Триггеры:

- Факторы окружающей среды + генетическая предрасположенность
- Воспалительные заболевания и рост секреции цитокинов

Органоспецифические аутоиммунные эндокринопатии

- Аутоиммунный инсулинозависимый сахарный диабет типа 1
- Аутоиммунный гипотиреоз (тиреоидит Хашимото)
- Аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса)
- Аутоиммунный гиперкортицизм
- Аутоиммунный гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз

Аутоиммунные полигландулярные синдромы

- **Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1:**
 - гипопаратиреоз,
 - диабет типа 1,
 - надпочечниковая недостаточность
- **Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 2 (синдром Шмидта):**
 - гипопаратиреоз,
 - гипотиреоз,
 - надпочечниковая недостаточность,
 - гипогонадизм
- **Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 3:**
 - диабет типа 1,
 - гипотиреоз/гипертиреоз

Аутоантитела к разным элементам эндокринного контура

- Ферменты биосинтеза гормонов (АТ к йодидпероксидазе щитовидной железы)
- Прогормоны и гормоны (АТ к проинсулину, инсулину, тироглобулину)
- Рецепторы гормонов (АТ к рецептору ТТГ, рецептору паратгормона)

Примеры активирующих аутоантител, индуцирующих сигнальные каскады в отсутствие гормона

Тип рецептора	Эпитопы, на которые образуются активирующие антитела	Провоцируемое заболевание
Рецептор ТТГ	Гормонсвязывающий карман внеклеточного домена, Участки внеклеточных петель	Болезнь Грейвса (гипертиреоз)
$\alpha 1$ - и $\beta 1$ -адрено-рецепторы	Участки внеклеточных петель	Гипертензия, идиопатическая рассеянная кардиомиопатия
Рецептор AT1 ангиотензина II	-	Преэклампсия беременных
Рецептор эндотелина	-	Рассеянный склероз

Инактивирующие антитела

- Экранирование связывающего центра рецептора
- Активация системы комплемента комплексом АТ-рецептор
- Гормоннезависимая интернализация рецептора
- Ускоренный оборот рецептора и потеря чувствительности клетки к гормону (гормоннезависимая интернализация рецептора в сочетании с ускоренным ресинтезом рецептора и последующим истощением биосинтетического потенциала клетки)

Аутоиммунные процессы клеточного типа

- **Цитотоксические**
(аутореактивные Т-киллеры, Th0)
(Цитотоксическое поражение бета-клеток при диабете типа 1)
- **По типу гиперчувствительности отставленного типа**
(Т-хелперы типа 1)