

Revisiones

GENETICS OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM: BASES FOR PROPER GENETIC COUNSELLING

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia due to resistance to parathyroid hormone (PTH). Patients with PHP-Ia often show additional hormone resistance and characteristic physical features that are collectively termed Albright's hereditary osteodystrophy (AHO). These features are also present in pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP), but patients with this disorder do not show hormone resistance. PHP-Ib patients, on the other hand, predominantly show renal PTH resistance and lack features of AHO. From the genetic point of view, PHP-I is caused by defects in the *GNAS* gene or in the 5' region of this gene locus. PHP-Ia is caused by heterozygous inactivating mutations in any of the 13 exons codifying the alpha subunit of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein ($G_{s\alpha}$), while PHP-Ib is due to alterations in the methylation pattern of the 5' regions of the locus, usually associated with upstream microdeletions that are maternally transmitted. The imprinting pattern that affects the *GNAS* locus has important implications for the inheritance pattern and consequently for appropriate genetic counselling.

Key words: Pseudohypoparathyroidism. Pseudopseudohypoparathyroidism. Albright's hereditary osteodystrophy. Imprinting.

Genética del seudohipoparatiroidismo: bases para el consejo genético

GUIOMAR PÉREZ DE NANCLARES^{a,b}, EDUARDO FERNÁNDEZ-REBOLLO^a, SONIA GAZTAMBIDE^{a,b} Y LUIS CASTAÑO^{a,b}

^aGrupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Baracaldo. Vizcaya. España.

El seudohipoparatiroidismo (PHP) está caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia debidas a resistencia a la paratirina (PTH). Pacientes con PHP-Ia generalmente presentan otras resistencias hormonales y muestran un fenotipo característico que se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). Este mismo fenotipo también lo presentan los pacientes diagnosticados de seudoseudohipoparatiroidismo (PPHP), que no tienen resistencia hormonal. Por otra parte, los pacientes con PHP-Ib, presentan, preferentemente, resistencia a la PTH y no tienen fenotipo de Albright.

Desde el punto de vista genético, el PHP-I está causado por alteraciones en el gen *GNAS* o en la región 5' de este complejo locus, así, los pacientes con PHP-Ia presentan mutaciones en heterocigosis en cualquiera de los trece exones codificantes de la proteína $G_{s\alpha}$, mientras que el PHP-Ib se debe a alteraciones en el patrón de metilación del locus *GNAS*. En algunos casos, esas pérdidas de metilación se relacionan con microdeleciones en regiones situadas 5' al gen *GNAS* y que son transmitidas por la madre. El locus *GNAS* está sometido al fenómeno de *imprinting* y este hecho tiene consecuencias importantes a la hora de establecer un patrón de herencia y un adecuado consejo genético.

Palabras clave: Seudohipoparatiroidismo. Seudoseudohipoparatiroidismo. Osteodistrofia hereditaria de Albright. *Imprinting*.

INTRODUCCIÓN

El seudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinas que se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la paratirina (PTH)¹. Hay diferentes tipos de seudohipoparatiroidismo; en algunos de ellos se ha aclarado el trastorno molecular subyacente permitiendo un correcto diagnóstico y un adecuado consejo genético. Con el fin de entender los diferentes tipos de seudohipoparatiroidismo conviene recordar que el mecanismo de acción de la PTH se basa en su unión a un receptor de membrana que está acoplado a una proteína G (fig. 1). La proteína G estimuladora (G_s) es miembro de la familia de proteínas G, y está constituida por la subunidad alfa específica que se une al nucleótido guanina del grupo GTP/GDP e

Correspondencia: Dr. L. Castaño.

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces.

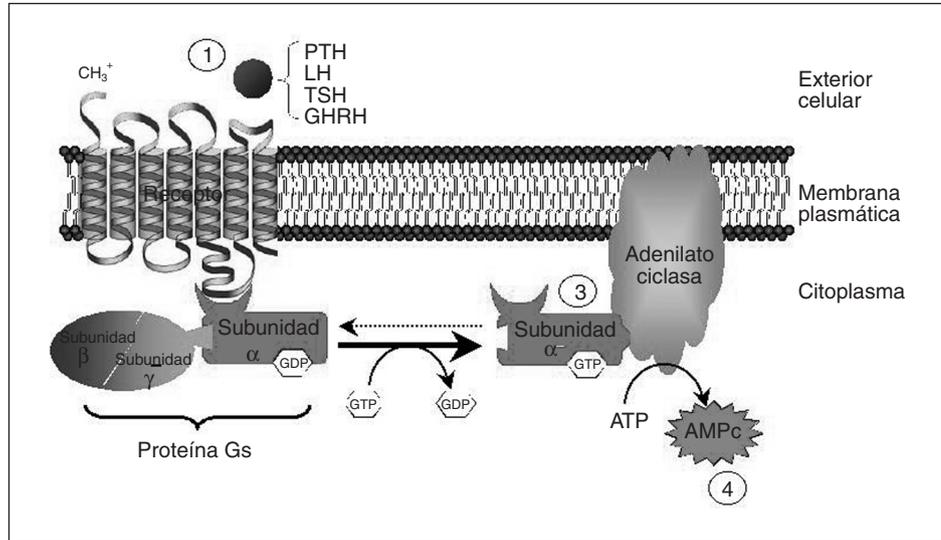
Plaza de Cruces, s/n.

48903 Baracaldo. Bizkaia. España.

Correo electrónico: lcastano@osakidetza.net

Manuscrito recibido el 29-7-2008 y aceptado para su publicación el 10-9-2008.

Fig. 1. Esquema del mecanismo de acción de hormonas mediado por receptores acoplados a proteína Gs. La unión de la hormona a su receptor (1) causa la activación de la subunidad alfa de la proteína Gs (2), que interaccionará con la adenilato ciclasa (3), produciendo la síntesis de AMPc (4), que funcionará como segundo mensajero transmitiendo la información procedente del estímulo hormonal. Tras la activación de la adenilato ciclasa, la subunidad alfa de la proteína Gs vuelve a su estado basal. AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; ATP: adenosintrifosfato; GHRH: somatoliberina; LH: Lutropina; TSH: tirotropina.



interacciona con los receptores y efectores específicos y las subunidades beta y gamma que forman el complejo necesario para la activación de Gs α por los receptores^{2,3}. La función de la proteína Gs es transmitir señales desde los receptores de la superficie celular hasta los efectores intracelulares (la adenilato ciclasa en el caso de la PTH) que generan segundos mensajeros (AMPc). La causa genética de varios de los diferentes tipos de PHP, definidos con criterios clínicos, es un trastorno en la proteína Gs α .

Por otra parte, además de la PTH, otras muchas hormonas usan receptores acoplados a la proteína Gs α y la adenilato ciclasa para generar AMPc, por lo que una alteración puede causar no solamente resistencia a PTH (y consecuentemente pseudohipoparatiroidismo), sino también a tirotropina (TSH), lutropina (LH), folitropina (FSH), somatoliberina (GHRH), vasopresina (ADH), glucagón, corticotropina (ACTH) y calcitonina, entre otras, con el correspondiente fenotipo asociado en cada caso^{4,5}. A continuación revisaremos la base molecular y los trastornos genéticos relacionados con el PHP.

Estructura del gen GNAS

El gen que codifica para la proteína Gs α es el gen GNAS, situado en el locus GNAS, en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2-13.3)⁶. Estructuralmente el locus GNAS está formado por 12 exones comunes (exón 2 a exón 13 de la proteína Gs α) que se unen a uno de los primeros cuatro exones alternativos. En función de qué primer exón alternativo se una a los restantes exones (2-13) y se transcriba, se producirán cuatro tipos diferentes de proteínas o de transcritos (fig. 2):

– Así, el primer exón más cercano al resto del gen es el llamado exón 1 de Gs α que, al unirse a los exones restantes comunes (2-13), forma la propia proteína Gs α .

– Una segunda posibilidad es que otro exón 1 alternativo, también llamado exón A/B o exón 1A, situado 2,5 kb antes del exón 1 de Gs α , se empalme con el resto de los exones comunes 2-13. En ese caso, debido a que no hay un comienzo de traducción AUG en el exón A/B, se piensa que el transcrito resultante no es traducido^{7,8}.

– Una tercera posibilidad es que otro exón 1 alternativo, situado a 35 kb del exón 1 de Gs α , se una a los exones 2-13 dando un transcrito que codifica la proteína XL α s, una isoforma de Gs α con similares funciones pero ligeramente más larga^{9,10}.

– Por último, está el exón alternativo más alejado (a 49 kb del exón 1) que, unido al resto de los exones comunes 2-13, produce el transcrito codificante para la proteína NESP55, proteína similar a la cromogranina que se expresa en los tejidos neuroendocrinos⁹.

Imprinting del locus GNAS

El locus GNAS y los diferentes transcritos para los que codifican (proteínas Gs α , XL α s, NESP 55 y transcrito A/B) están sometidos a *imprinting* o impronta genética, por lo que el patrón de herencia del pseudohipoparatiroidismo cuando se produce por trastornos de la proteína Gs α , como veremos a continuación, estará regido por este fenómeno de *imprinting*.

Generalmente, la mayoría de los genes funcionan a través de la expresión de sus dos alelos (materno y paterno). Sin embargo, algunos genes tienen uno de sus dos alelos inactivado o improntado o con fenómeno de *imprinting* (o sea, el individuo hereda los dos alelos, pero uno de ellos no se expresa o está inactivo). Si se trata del alelo heredado de la madre, hablamos de que ese gen sufre *imprinting* materno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión genética del alelo paterno, ya que el alelo materno está inactivo), y viceversa, si el inactivo es el heredado del

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774416>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774416>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)