



ỨNG DỤNG SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CÁC BỆNH LÝ NỘI TIẾT

PGS. TS ĐỖ ĐỨC MINH

TRUNG TÂM Y SINH HỌC PHÂN TỬ



NỘI DUNG

- ĐẠİ CƯƠNG VỀ HỆ THỐNG NỘI TIẾT TRONG CƠ THỂ
- CÁC RỐI LOẠN PHÂN TỬ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHỨC NĂNG CỦA HỆ NỘI TIẾT
- MỘT SỐ MINH HỌA
- KẾT LUẬN



MỤC TIÊU



- HIỂU ĐƯỢC CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG HỆ NỘI TIẾT
- HIỂU ĐƯỢC VAI TRÒ SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CÁC RỐI LOẠN NÀY
- SỬ DỤNG CÔNG CỤ SINH HỌC PHÂN TỬ PHÙ HỢP CHO TỪNG LOẠI BỆNH LÝ

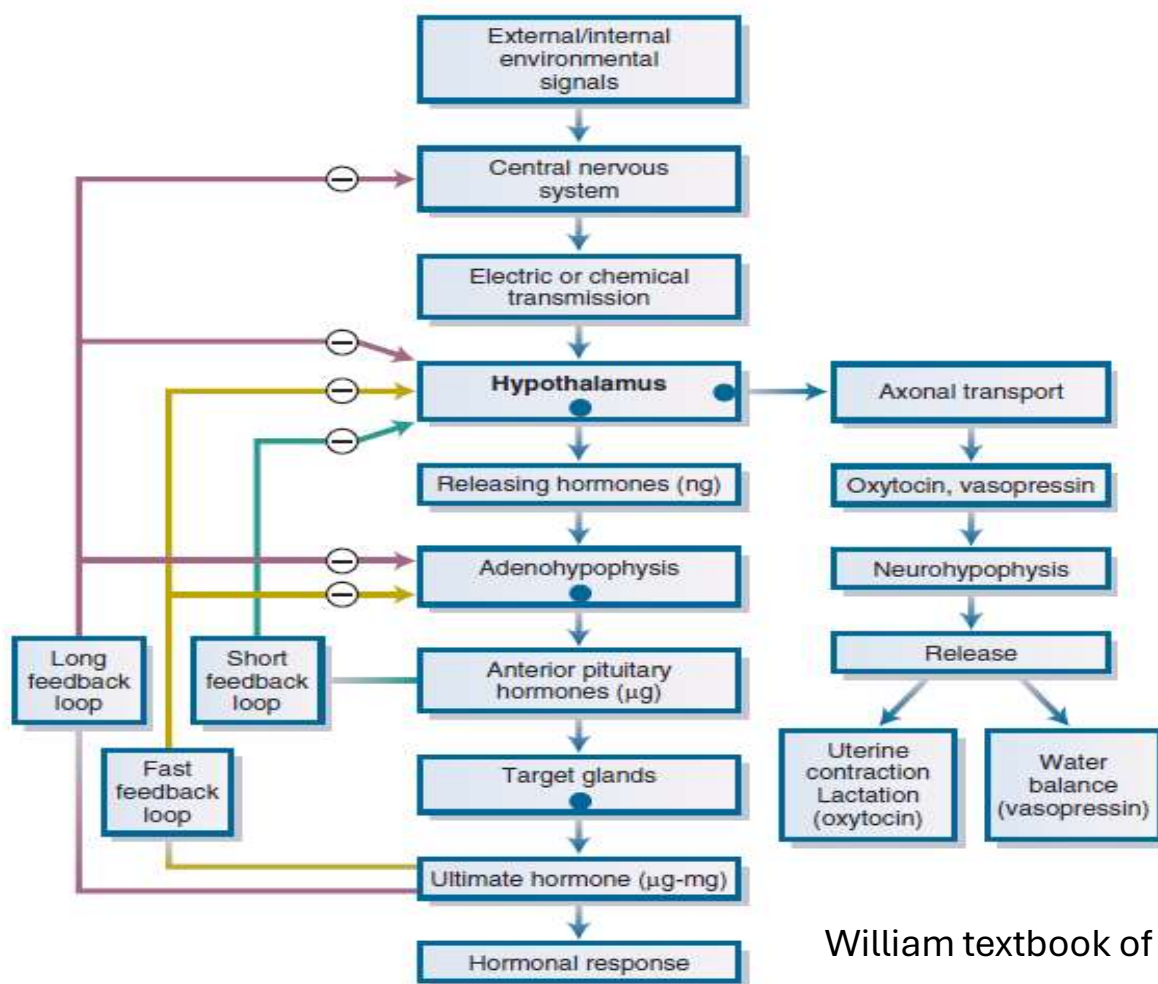


HORMONES



- Là các phân tử dẫn truyền tín hiệu được sản xuất từ các tuyến nội tiết và phóng thích vào hệ tuần hoàn chung để điều hòa hoạt động sinh lý của cơ thể
- Mỗi loại hormon sẽ có các thụ thể nhất định trên các tế bào đích
- Khái niệm hormon mở rộng:
 - Autocrine
 - Paracrine
 - Endocrine

HOẠT ĐỘNG CỦA HORMON

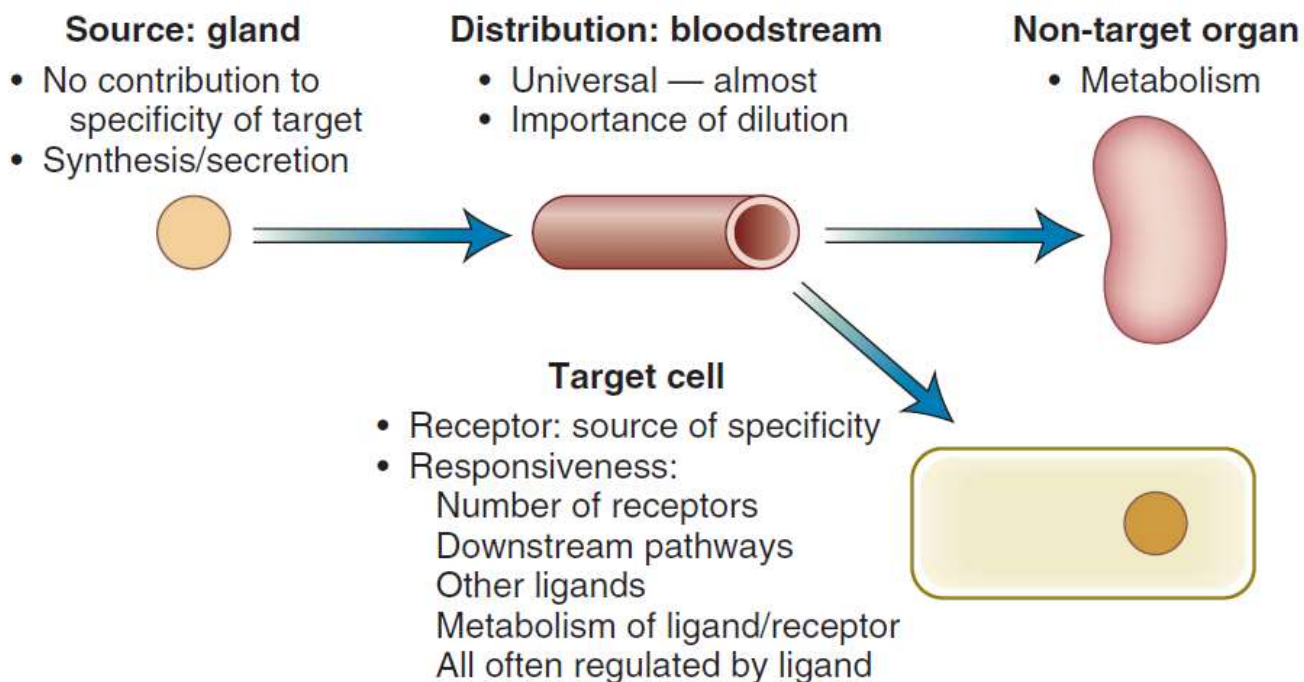


William textbook of Endocrinology, 2013



HOẠT ĐỘNG CỦA HORMON

Regulation of signaling: endocrine

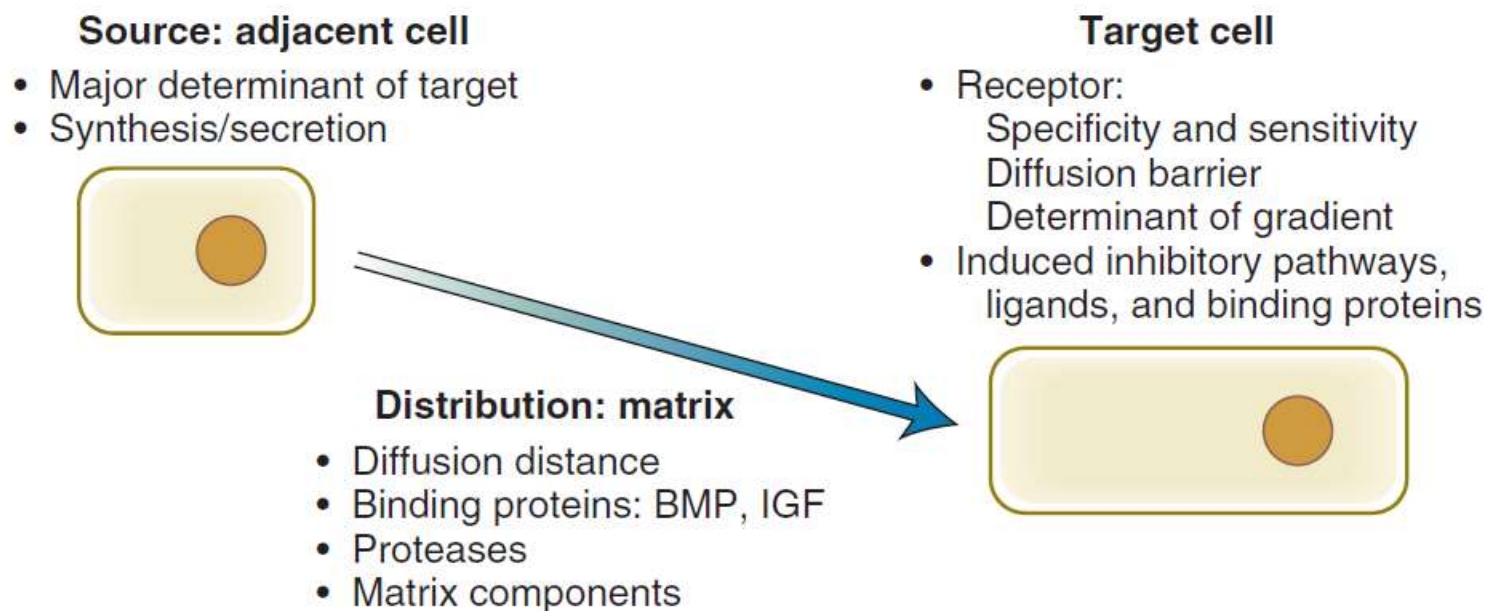


William textbook of Endocrinology, 2013



HOẠT ĐỘNG CỦA HORMON

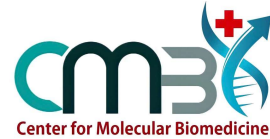
Regulation of signaling: paracrine



William textbook of Endocrinology, 2013

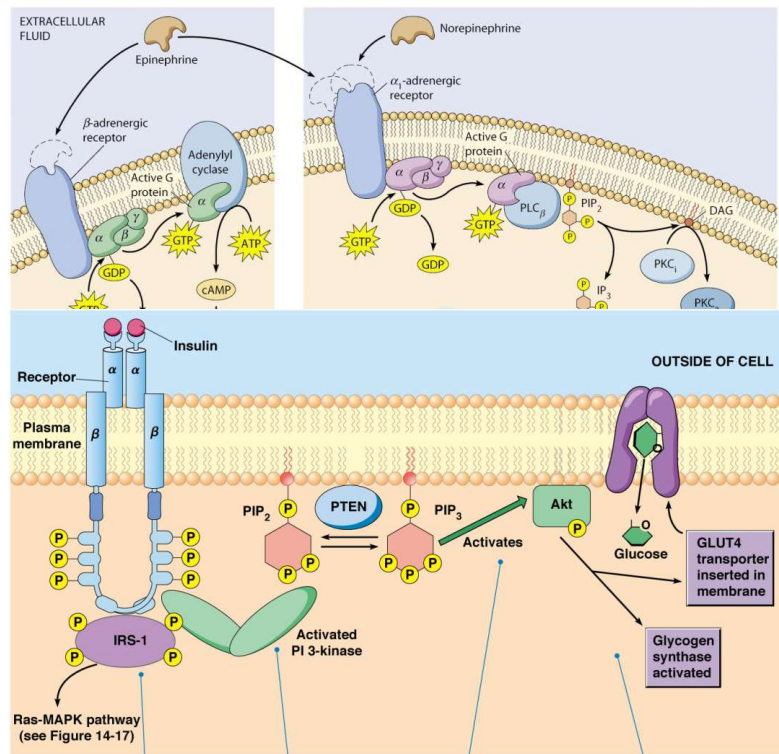


PHÂN LOẠI HORMONES

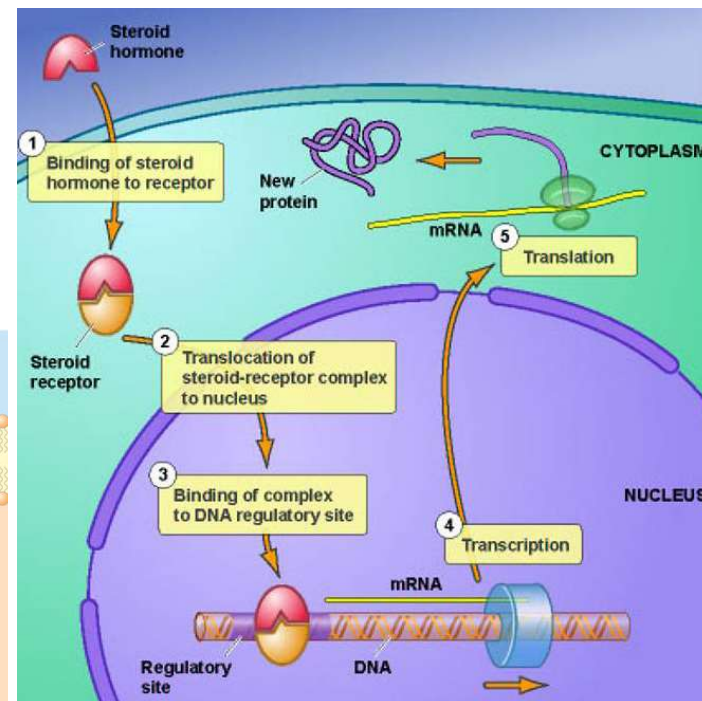


- Dựa vào cấu trúc phân tử:
 - Dẫn xuất aminoacid: dopamine, catecholamine, thyroxin
 - Phân tử neuropeptid nhỏ: GnRH, TRH,
 - Protein: insulin, PTH
 - Steroid: cortisol, estrogen
 - Dẫn xuất vitamin: retinoid, vitamin D
- Dựa vào vị trí tác động
 - Không vào tế bào: polypeptide, prostaglandin
 - Tác động bên trong tế bào: thyroxin, corticoid

THỤ THỂ CỦA HORMONES



- 1 When the insulin receptor binds insulin, the activated receptor phosphorylates the IRS-1 protein. IRS-1 can lead to recruitment of GRB2, activating the Ras pathway.
- 2 IRS-1 activates PI 3-kinase, which catalyzes the addition of a phosphate group to the membrane lipid PIP $_2$, thereby converting it to PIP $_3$. PTEN can convert PIP $_3$ back to PIP $_2$.
- 3 PIP $_3$ binds a protein kinase called Akt, which is activated by other protein kinases.
- 4 Akt catalyzes phosphorylation of key proteins, leading to an increase in glycogen synthase activity and recruitment of the glucose transporter, GLUT4, to the membrane



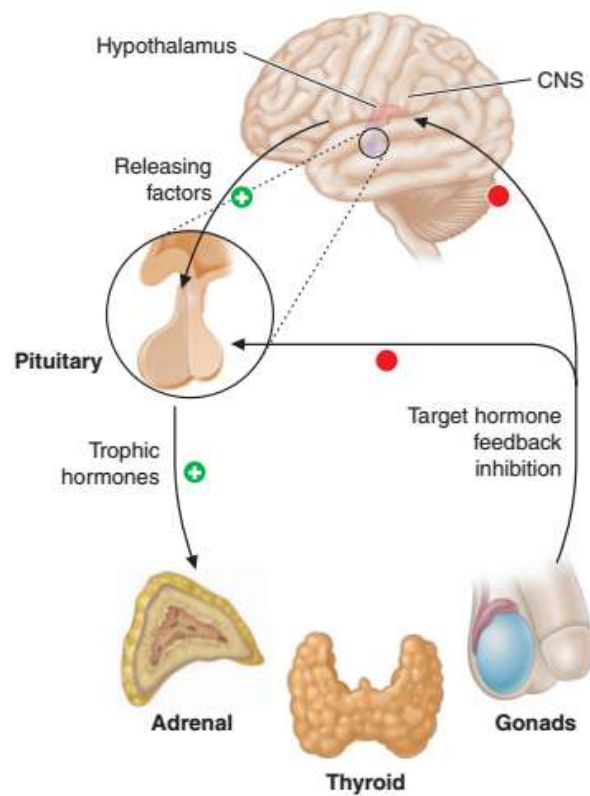


CHỨC NĂNG CHÍNH HORMONES

- Tăng trưởng
- Duy trì cân bằng nội môi
- Sinh sản



CƠ CHẾ PHẢN HỒI NGƯỢC



Harrison Endocrinology, 2010



SINH BỆNH HỌC CÁC BỆNH NỘI TIẾT

- Tăng sản hormones: các khối u tuyến yên, cận giáp...
- Suy giảm hormones: không tạo được hormone do bất thường gen, phá hủy các tuyến do tự miễn, phẫu thuật, nhiễm trùng...
- Đề kháng hormones: bất thường thụ thể các hormones, con đường tín hiệu

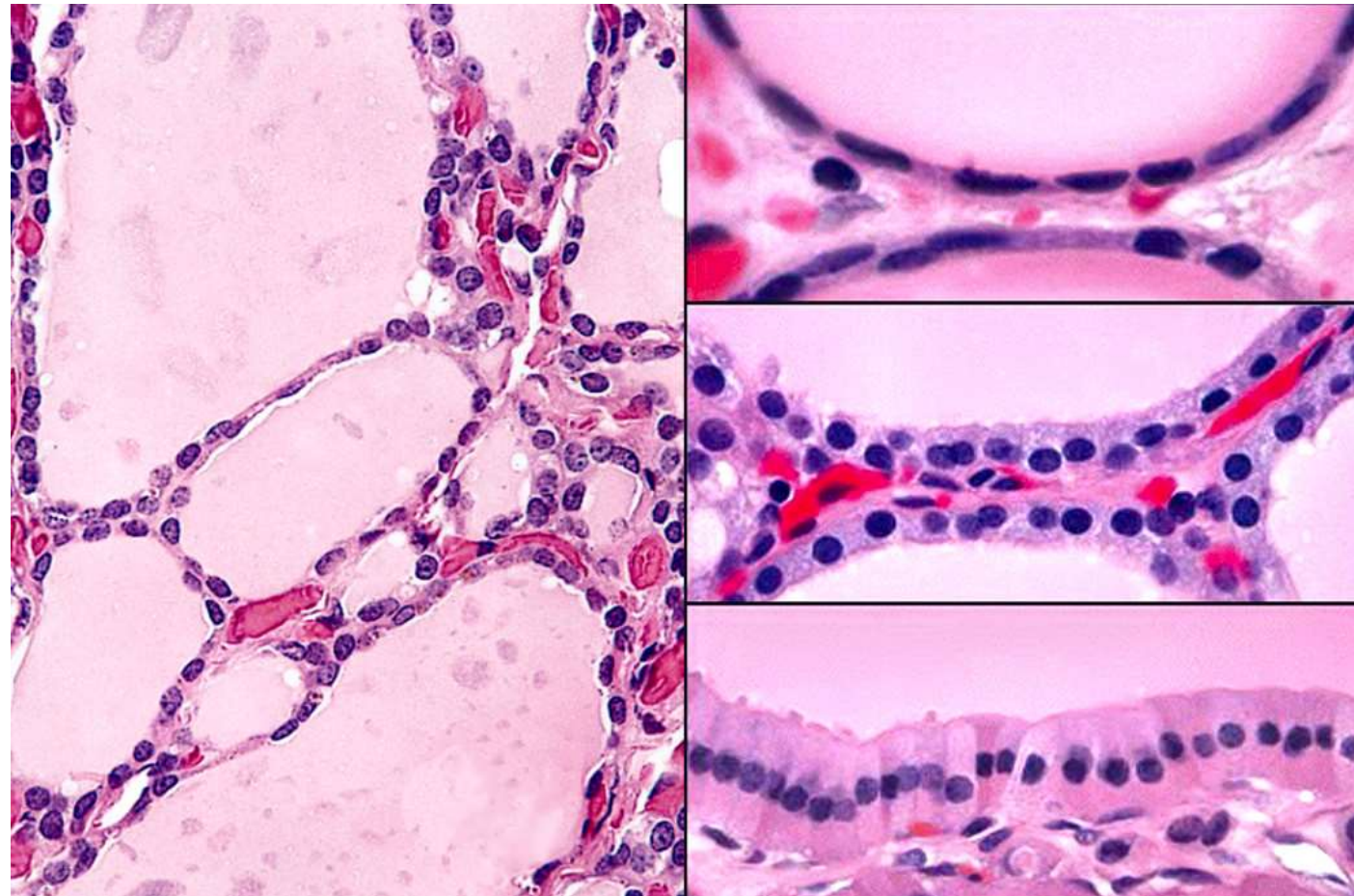
TUYẾN GIÁP

Trước khí quản,
dưới thanh quản
15-20 gram
2 thùy: $2 \times 2 \times 4$
cm, chia thành
các tiểu thùy.
Tiểu thùy: chứa
các nang giáp
hình cầu $200 \mu\text{m}$

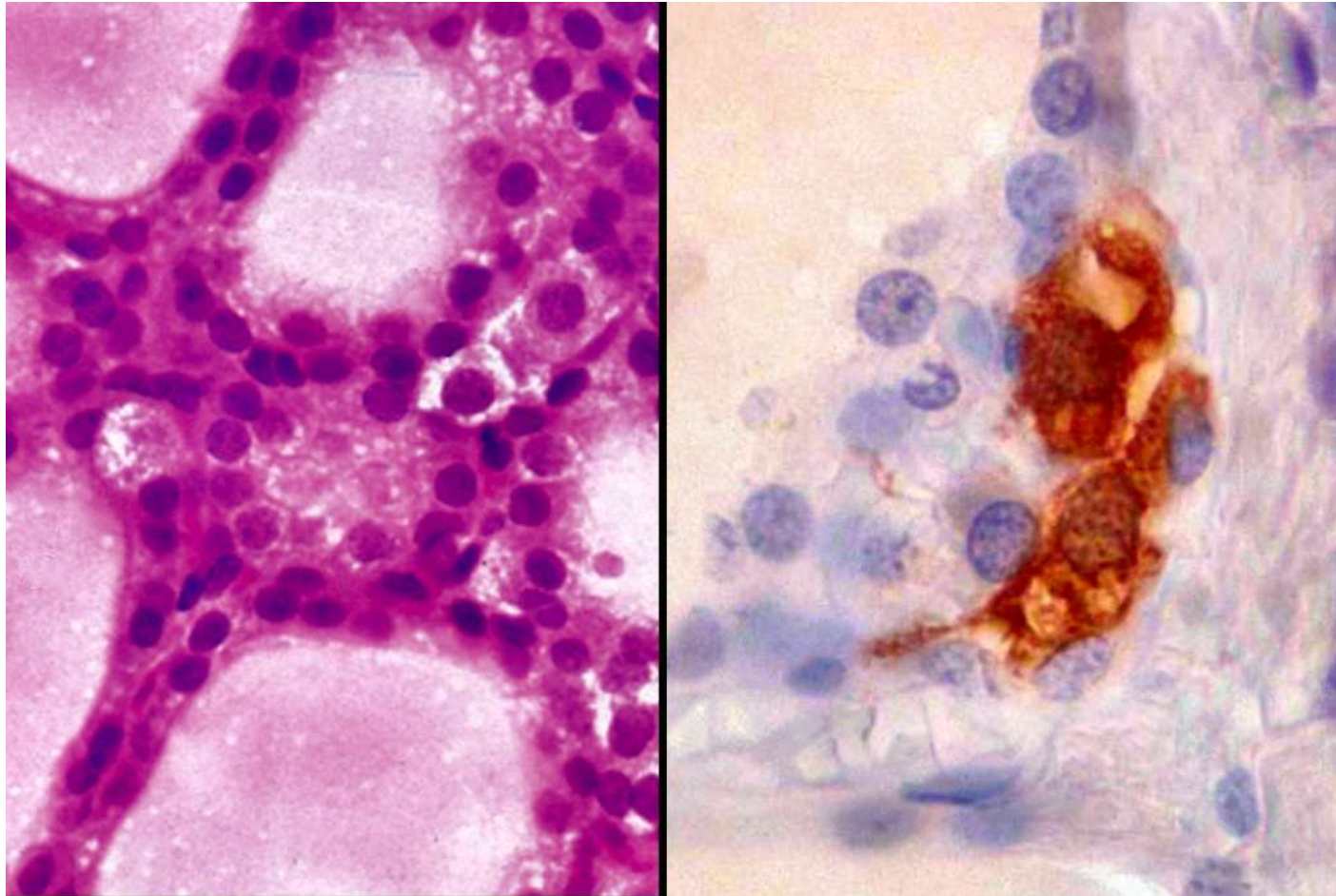


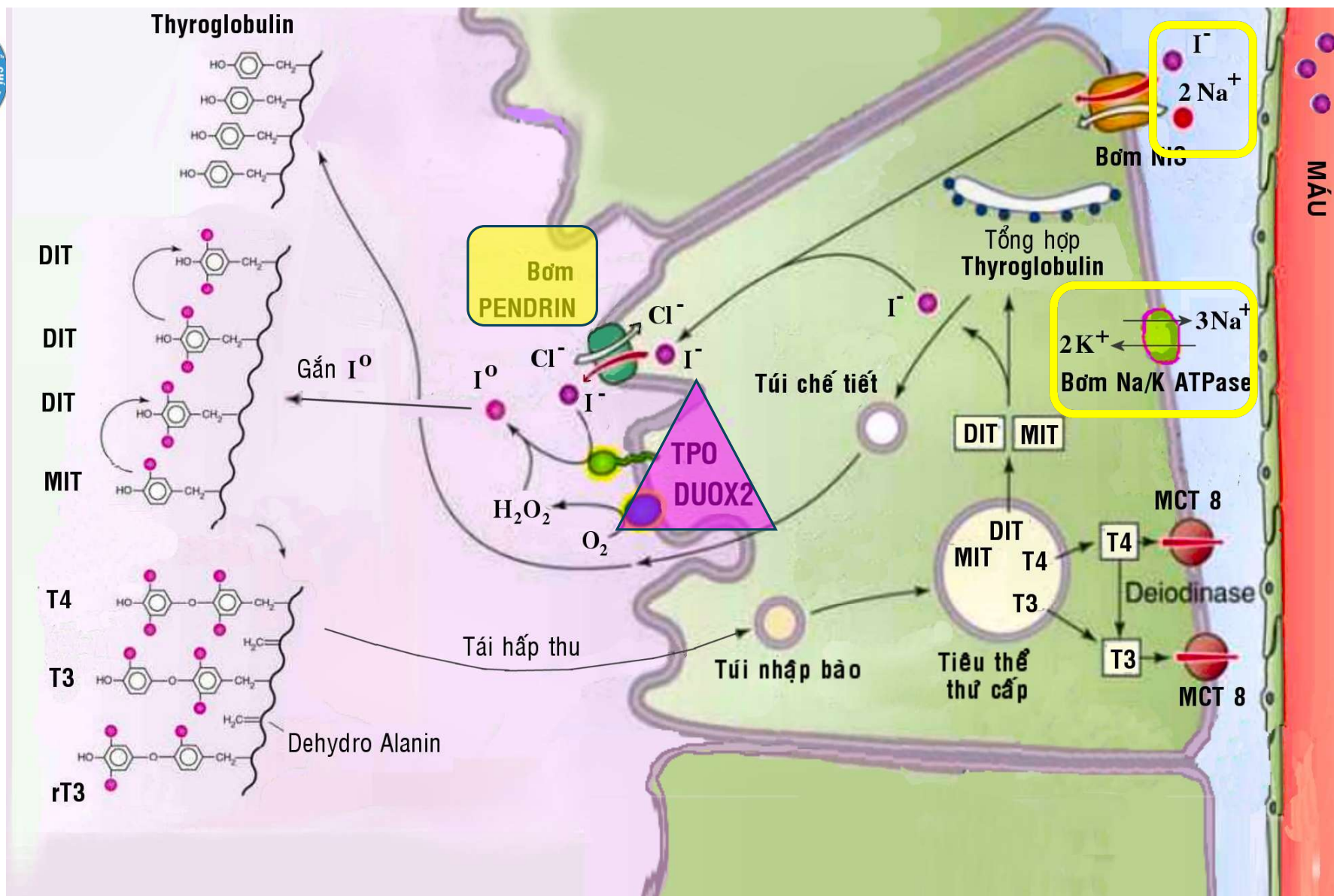
Nang giáp: đơn vị cấu trúc của tuyến giáp, lót bởi tế bào nang có hình dạng tùy vào mức độ hoạt động

Chứa
nhiều
mạch
máu →
phù
hợp với
tuyến
nội tiết.



Chứa tế bào thần kinh nội tiết (tế bào C) → calcitonin, có liên quan đến quá trình chuyển hóa calci

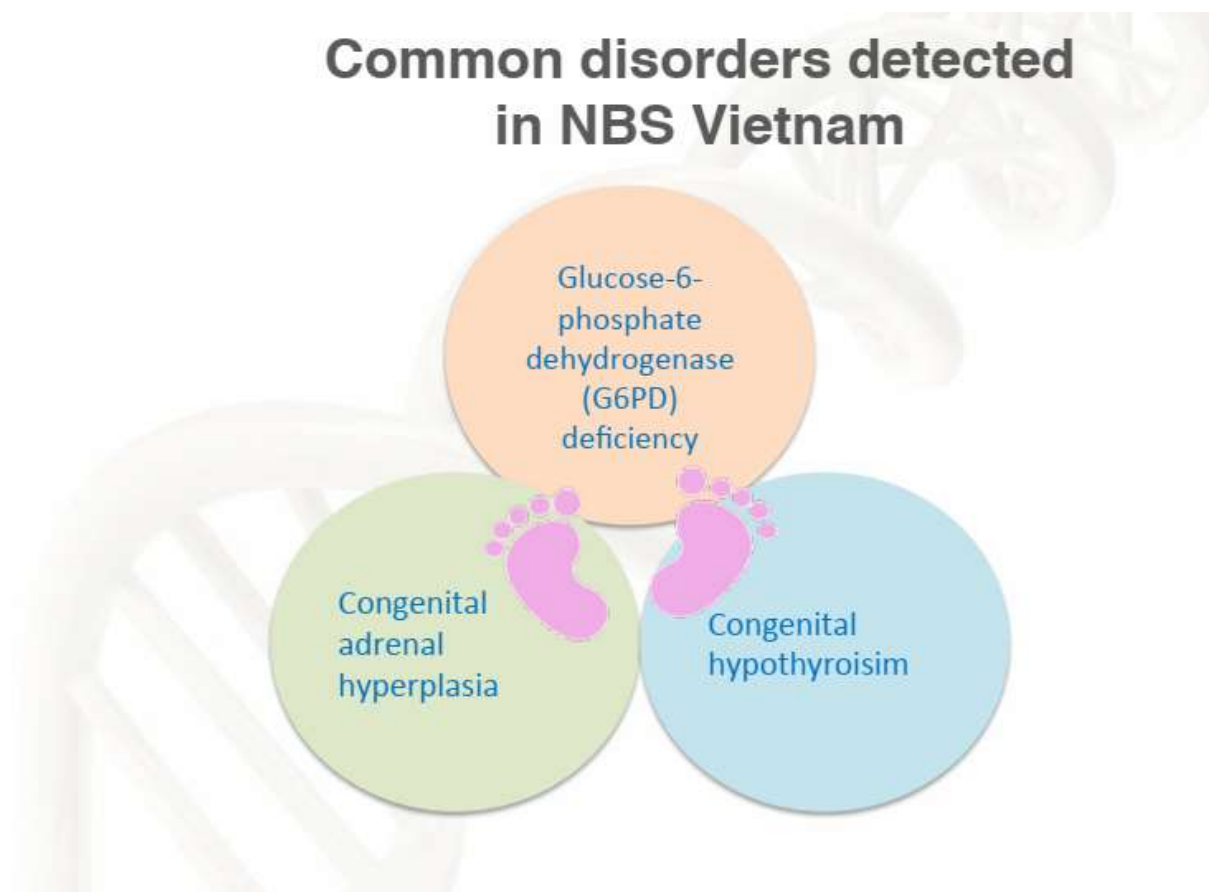






SUY GIÁP BẨM SINH

Common disorders detected in NBS Vietnam





SUY GIÁP BẨM SINH

- Nhiều nguyên nhân
 - Bẩm sinh không có tuyến giáp
 - Khuyết tật di truyền thiếu các bơm Na-I, bơm Pendrin,...
- Lâm sàng:
 - Chậm phát triển tâm thần – vận động
 - Chỉ số IQ thấp
- Cận lâm sàng: $\nearrow$ TSH $\searrow$ T3 $\searrow$ T4





Tầm soát sơ sinh bằng gen

Test Results: NEGATIVE

Gene	Disease	Result	Zygoty	Classification
<i>DUOX2</i>	Congenital Hypothyroidism (CH)	NM_014080.4:c.1428C>A (p. Asn476Lys)	Heterozygous	VUS
<i>GJB2</i>	Non-syndromic Hearing Loss	NM_004004.5:c.109G>A (p. Val37Ile)	Heterozygous	VUS
<i>MMACHC</i>	Methylmalonic Acidemia and Homocystinuria, cblC Type	NM_015506.2:c.82G>T (p.Val28Leu)	Heterozygous	VUS
<i>SMN1</i>	Spinal Muscular Atrophy (SMA)	Copy number 2		
	All (other) diseases	Negative		



Tầm soát sơ sinh bằng gen

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
G6PD	c.1388G>A (p.Arg463His)	hemizygous	PATHOGENIC
IL36RN	c.115+6T>C (Intronic)	heterozygous	PATHOGENIC
COG6	c.851C>T (p.Ala284Val)	heterozygous	Uncertain Significance
CSF2RB	c.674G>A (p.Arg225His)	heterozygous	Uncertain Significance
ERCC3	c.2285A>G (p.His762Arg)	heterozygous	Uncertain Significance

GẮN KẾT HORMON GIÁP Ở MÔ ĐÍCH

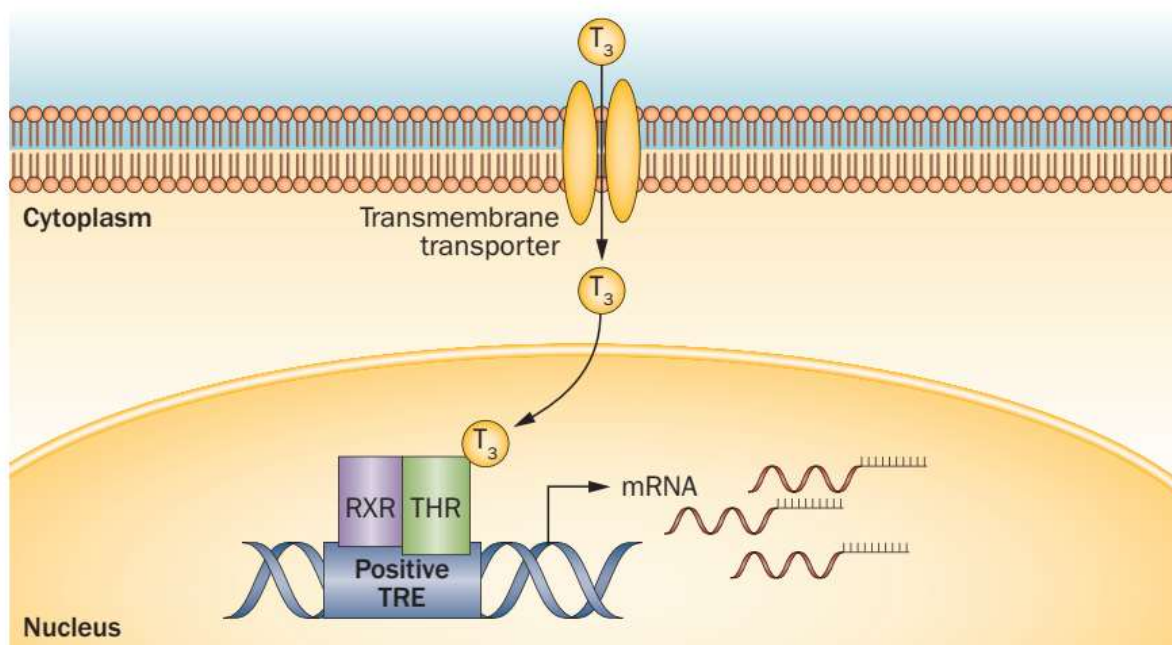
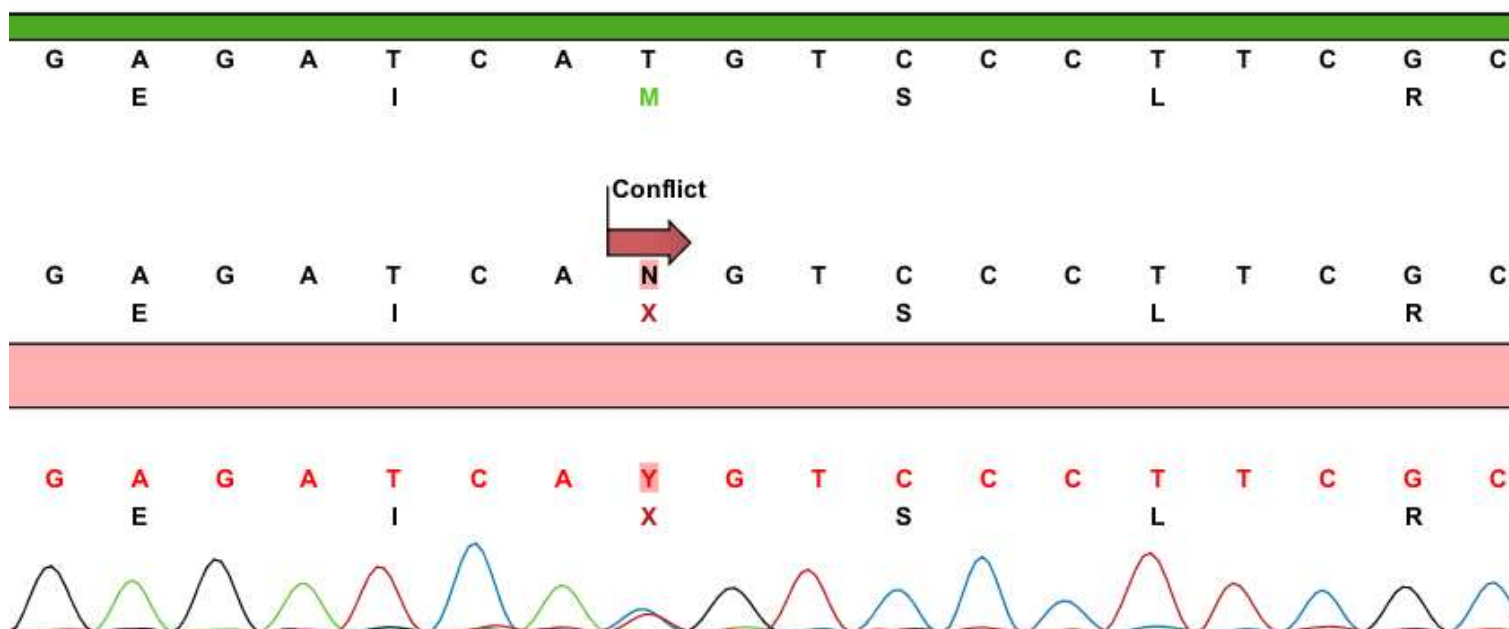


Figure 1 | Overview of thyroid hormone action. T_3 enters the cell via thyroid hormone transporters, or is generated locally by cytoplasmic deiodinases (not shown). In the nucleus T_3 binds to THR-containing dimers, which bind to genomic TREs to regulate gene transcription. Abbreviations: RXR, retinoic acid receptor; THR, thyroid hormone receptor; TRE, thyroid-hormone responsive element.

Doi: 10.1038/nrendo.2014.143

ĐỀ KHÁNG HORMON GIÁP



đột biến dị hợp tử c.938T>C (p.Met313Thr) trên exon 10 của gen *THRB*

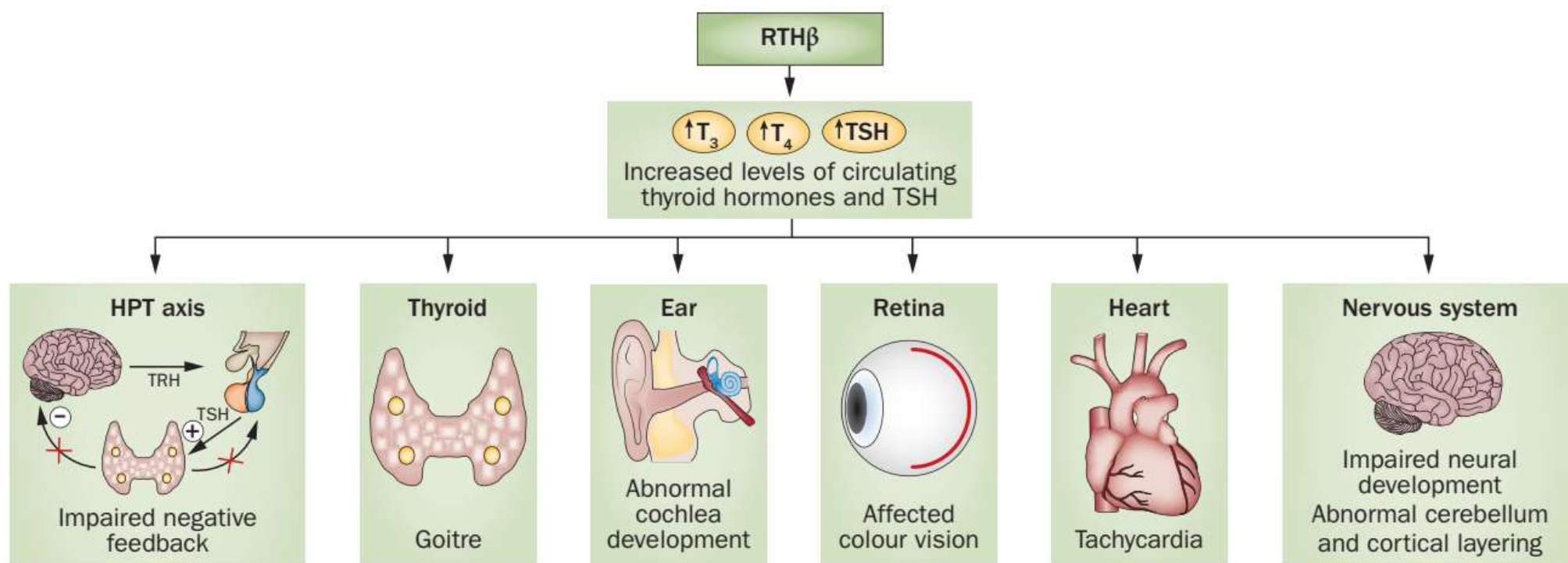
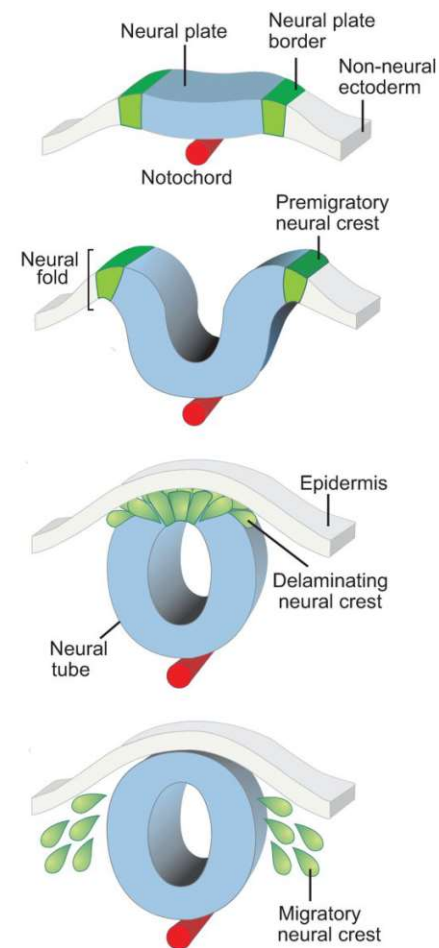
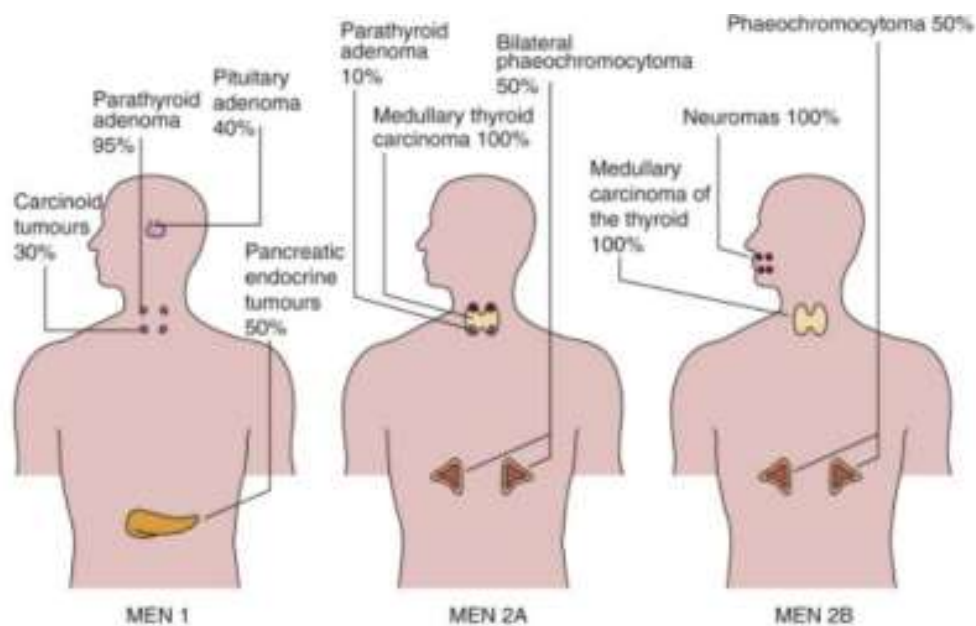


Figure 4 | Overview of tissues and homeostatic functions affected in $RTH\beta$. Patients with mutations in *THRB* can present with different phenotypes that affect a number of tissues and functions. These effects include increased levels of circulating thyroid hormones, goitre, impaired negative feedback of the HPT axis, affected vision and hearing, heart defects and abnormal neuronal development. Abbreviations: HPT, hypothalamic–pituitary–thyroid; $RTH\beta$, resistance to thyroid hormone β ; TRH, thyrotropin-releasing hormone.

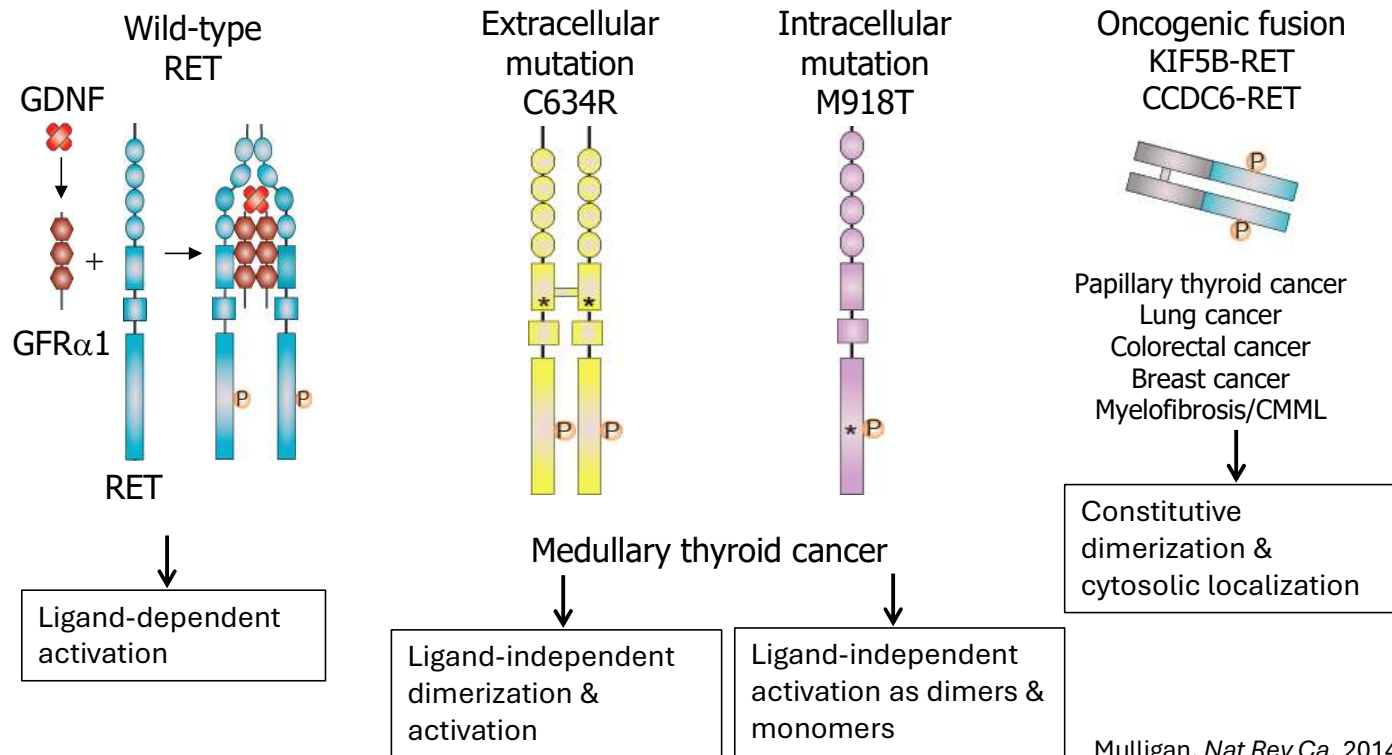
HỘI CHỨNG MEN2A



Simoes-Costa. Development reviews,
 2015

HỘI CHỨNG MEN2A

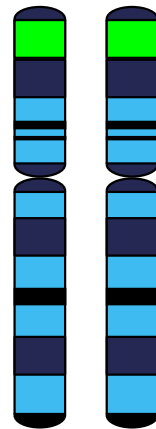
RET activated by various point mutations in MTC
And by rearrangements in multiple tumor types



Gen sinh ung vs Gen ức chế khối u

Hoạt hóa 1 alen là đủ
để kích hoạt
gen sinh ung

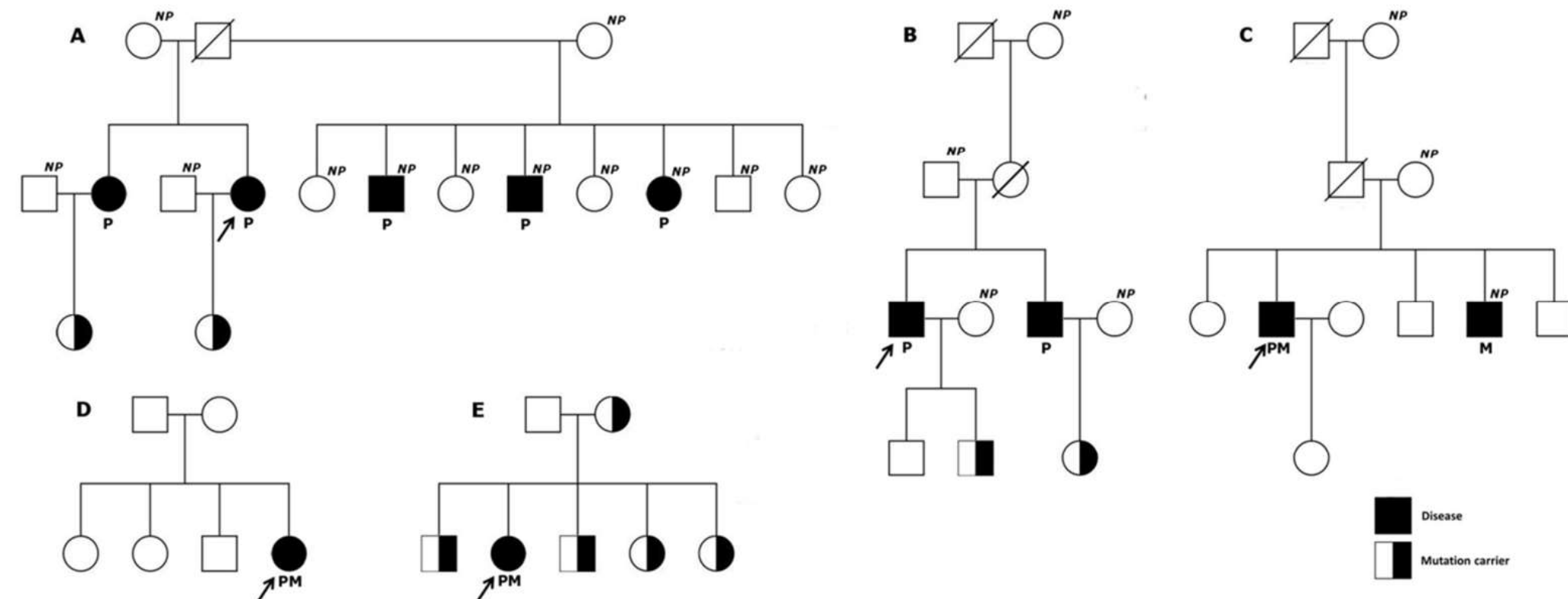
Đột biến hot spots



Để ức chế chức năng của
gen ức chế khối u cả 2
alen đều phải bị bất hoạt

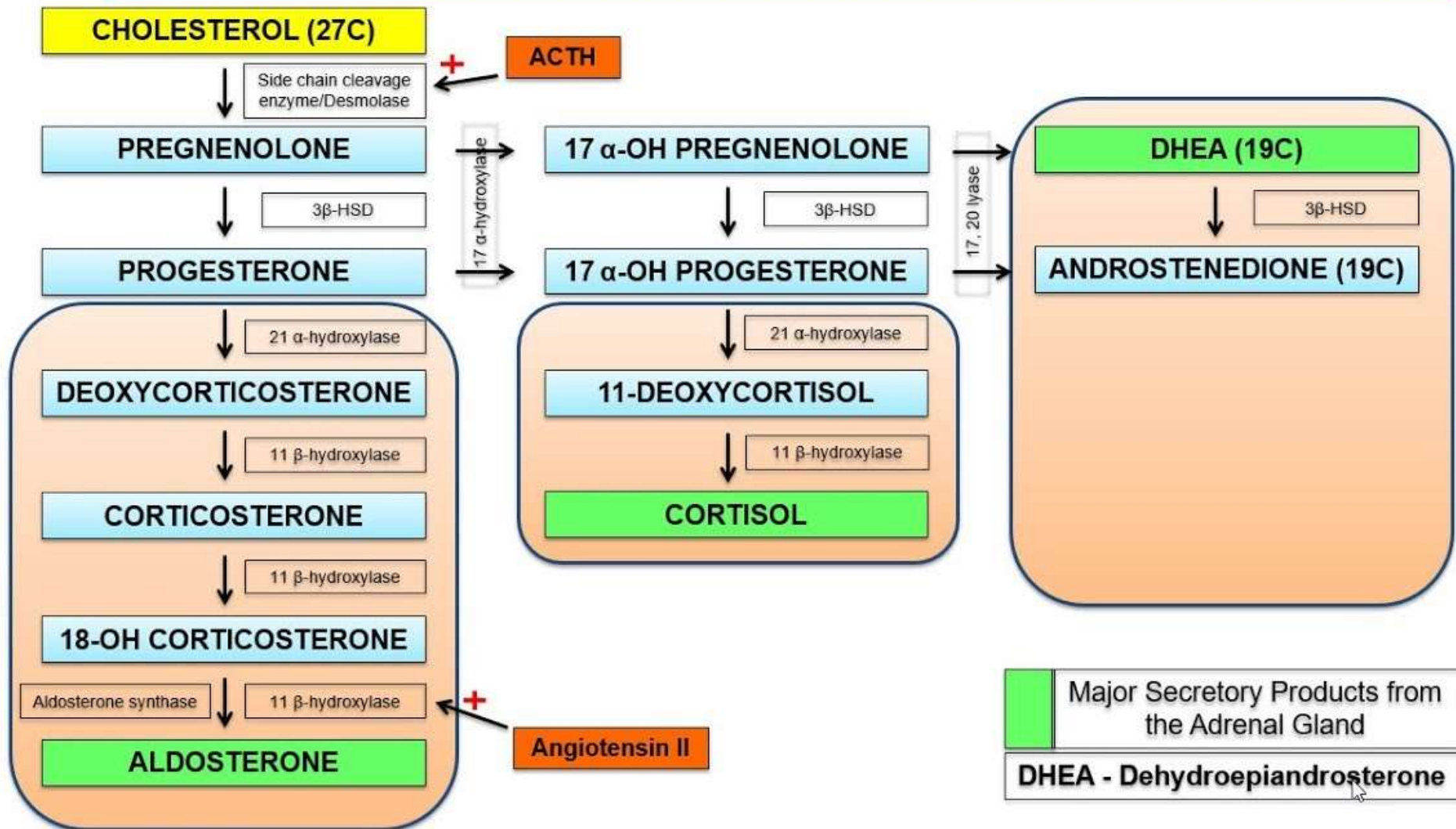
Các đột biến phân tán

HỘI CHỨNG MEN2A



Doi: [10.32895/UMP.MPR.5.2.3](https://doi.org/10.32895/UMP.MPR.5.2.3)

ADRENOCORTICAL HORMONE BIOSYNTHESIS



CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

+ Key Points

- ✓ Pathology —
- ✓ Autosomal recessive
- ✓ Disorders of steroidogenesis due to deficient enzymes.
- ✓ Buildup of hormones proximal to deficient enzyme: ACTH, poss. androgens.
- ✓ Classic (severe) vs. Nonclassic (mild)
- § Newborn screening for classic CAH due to 21alpha-Hydroxylase deficiency.
- ✓ Assess levels of 17OHP.

Adrenal Cortex:

Zona glomerulosa

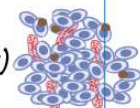
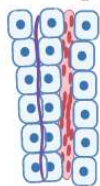
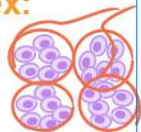
- ✓ Mineralocorticoids - Aldosterone (Salt)

Zona fasciculata

- ✓ Glucocorticoids - Cortisol (Sugar)
- (+ Some androgens)

Zona reticularis

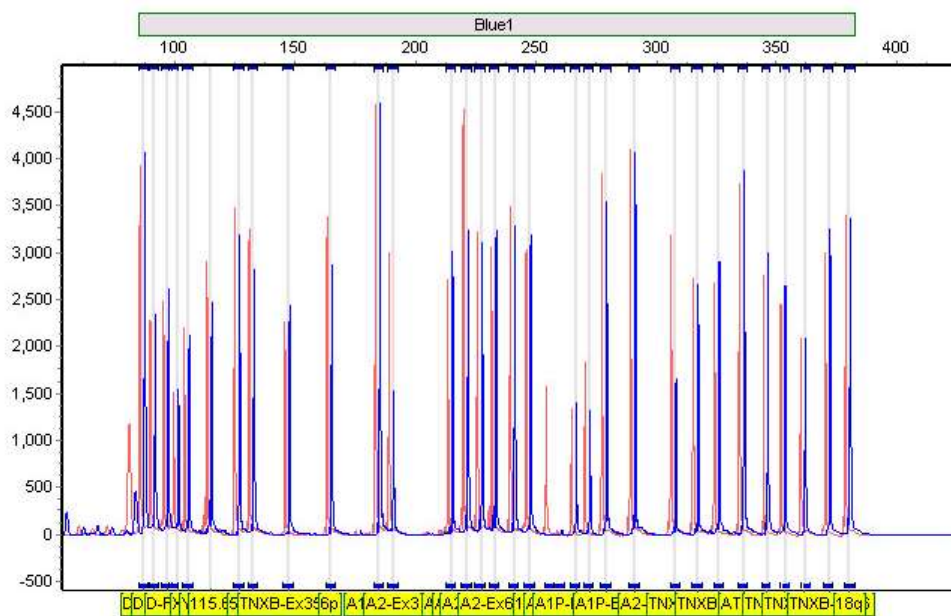
- ✓ Androgens - DHEA, A4 (Sex)
- (+ Some Glucocort.)



Enzyme	Organs Affected/ Hormone & K+ Profile	Salt Wasting? 	Clinical Presentation
21a-hydroxylase (CYP21A2) <i>90-95% of CAH</i>	Adrenal glands ↑ 17OHP, 21-deoxycortisol, Androstenedione, & Renin, K+ ↓ Cortisol & Aldosterone	Classic: YES at 2-3 weeks Non-Classical: NO (enough Ald)	Classic: Adrenal crisis . Dehydration, hypoglycemia, hyperkalemia, hyponatremia. Can be fatal.  46,XX ambiguous genitalia, 46, XY typical genitalia. Excess Androgen can lead to early pubarche + skeletal growth.
11b-hydroxylase (CYP11B1)	Adrenal glands ↑ 11-deoxycortisol, DOC, Androstenedione, Mild 17OHP ↓ Cortisol, Aldosterone, Renin, K+	NO	Usually Classic: High ACTH suppresses Renin-Ang-Aldosterone so -> ECF volume expansion, Hypertension . 46, XX virilization Non-classic: Very rare. Similar to NCAH 21 a-hydroxylase deficiency. Poss. hypertension.
17a-hydroxylase (CYP17)	Adrenal glands + Gonads ↑ DOC, Corticosterone, Prog. ↓ Cortisol, Aldosterone, 17OHP, DHEA & Androstenedione, Renin, K+	NO	Hypertension . Corticosterone prevents adrenal crisis. 46,XY: ambiguous genitalia & undescended testes. 46, XX: Puberty failure (so no secondary sex development).
3B-hydroxysteroid dehydrogenase Type 2 (HSD3B2)	Adrenal glands + Gonads ↑ DHEA, renin ↓ Cortisol, Aldosterone, DOC, 11-deoxycortisol, 17OHP Progesterone, Androstenedione	YES	Infants: Look for adrenal crisis .  46,XY: Poss. undervirilized (loss of T). Perineal hypospadias. 46, XX: Poss. virilization (inc. DHEA); Early pubarche w/hirsutism, acne, & menstrual irregl.



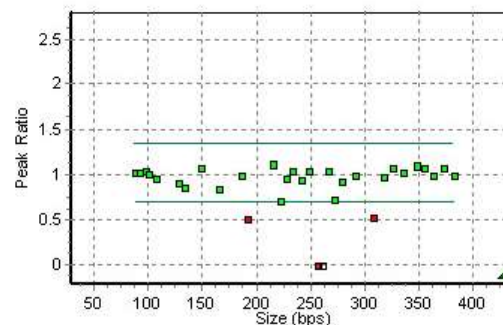
Xác định đột biến



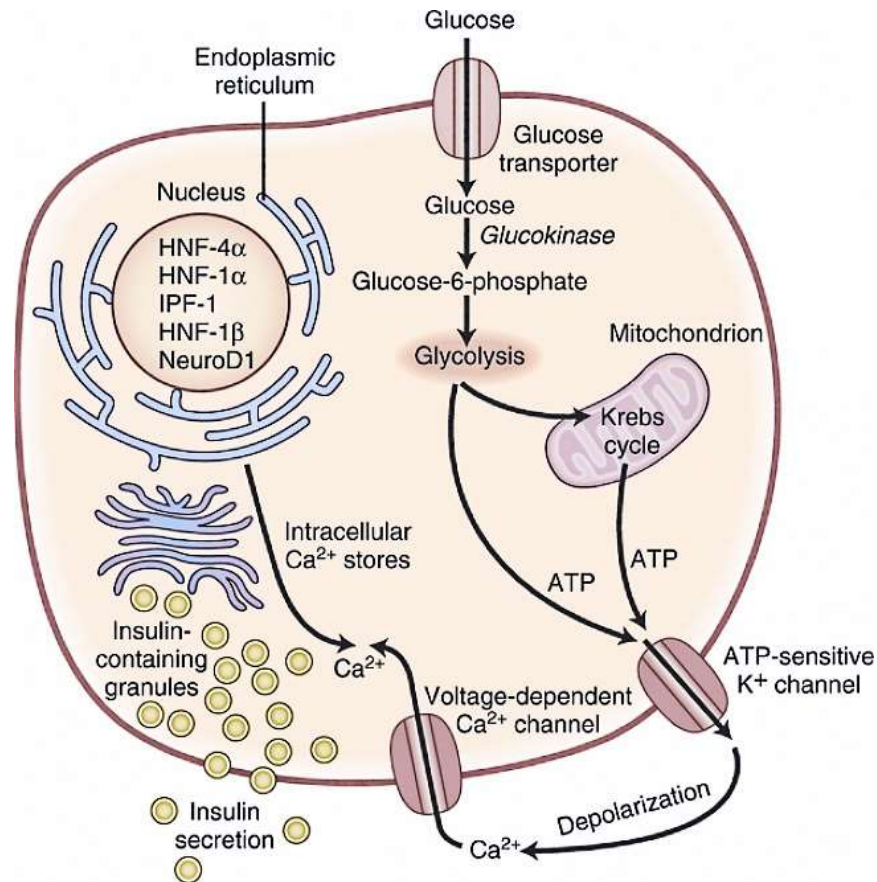
10	A1P-Ex3	185.0	1.000
11	A1P-Ex4 I172N	272.0	0.721
12	A1P-Ex7	221.5	0.718
13	A2-Ex1 -113bp	308.0	0.519
14	A2-Ex3	191.0	0.512
15	A2-Ex3 I2G (A)	260.0	-1
16	A2-Ex3 I2G (C)	256.0	0.000
17	A2-Ex4 I172N	266.5	1.041
18	A2-Ex6 M239K	241.0	0.940
19	A2-Ex6 V237E	233.0	1.053
20	A2-Ex7	215.0	1.116
21	ATF6B-Ex1B	346.0	1.090
22	D-Fr1	87.5	1.034
23	D-Fr2	91.8	1.029
24	D-Fr3	97.3	1.054
25	TNXB-Ex19	362.5	1.000
26	TNXB-Ex23	326.0	1.088
27	TNXB-Ex26	372.0	1.084
28	TNXB-Ex31	354.0	1.081
29	TNXB-Ex35.1	147.5	1.078
30	TNXB-Ex35.2	317.0	0.974
31	X	100.0	1.022
32	Y	106.0	0.964

Sample Name: DHYD 5
Machine: 3500 Instrument
Run Time: 09/15/2022 - 08:30:38 -> 09/15/2022 - 09:19:44

Conclusion		
	Date	Initial
Authorization 1		
Authorization 2		



ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

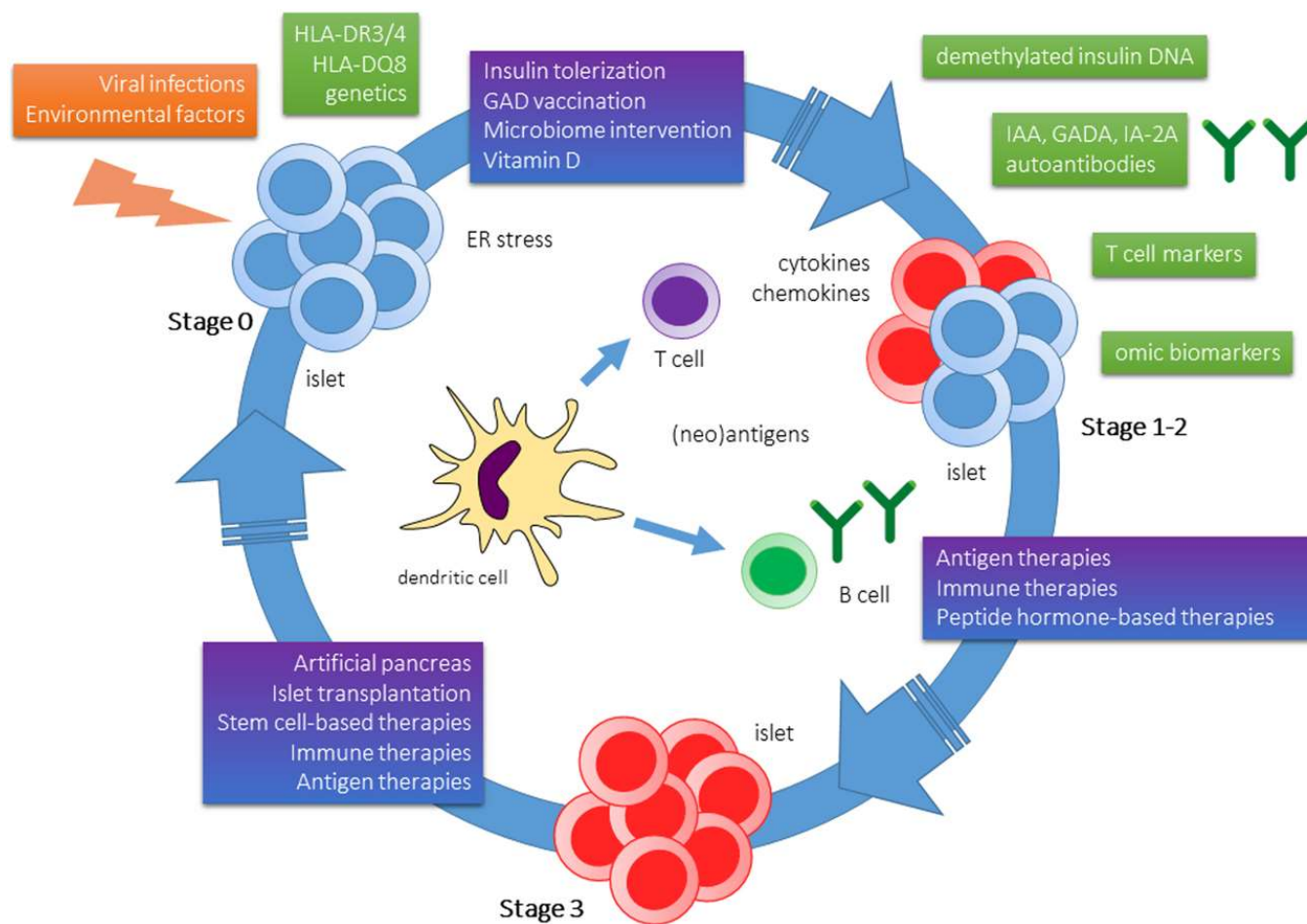




ĐÁI THÁO ĐƯỜNG ĐƠN GEN

- MODY: Maturity-onset diabetes of the young
- Đột biến 1 hoặc nhiều gen liên quan đến con đường sản xuất insulin
- Các đột biến thường gặp: HNF1A, GCK, HNF4A, NEUROD1...

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 1

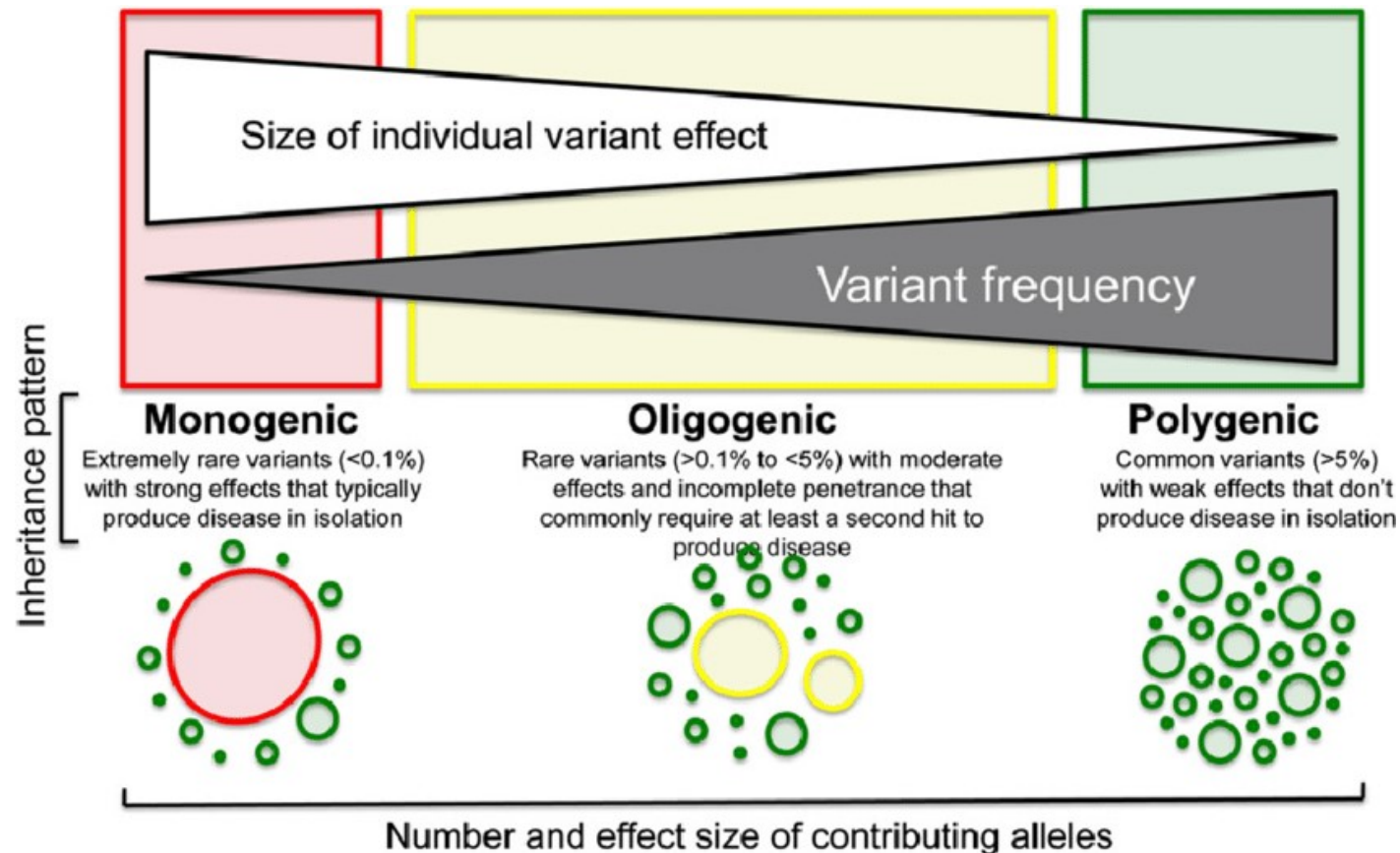


ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 1

Diabetes Risk by HLA DRB, DQA and DQB Haplotypes

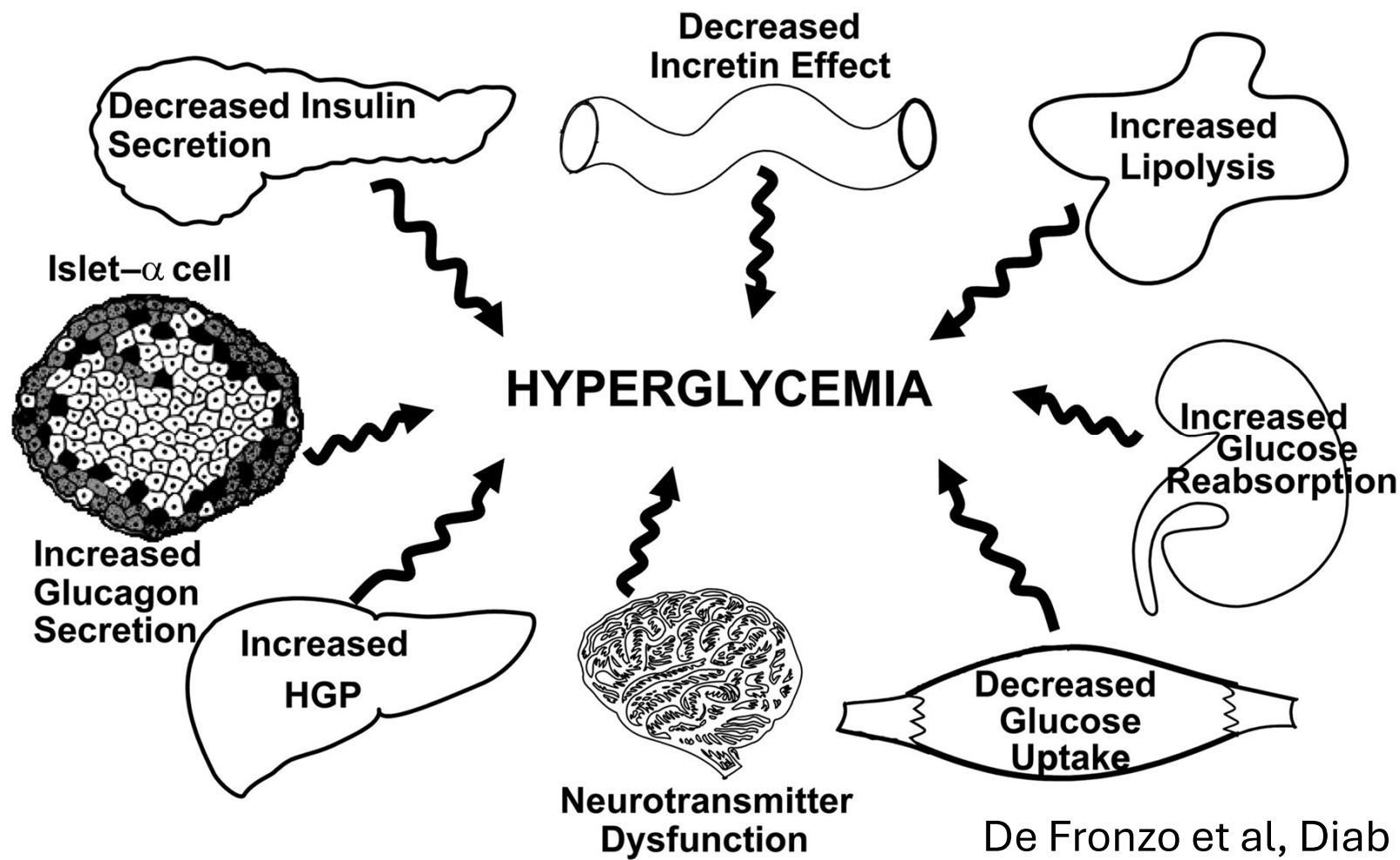
<u>RISK</u>	<u>DRB1</u>	<u>DQA1</u>	<u>DQB1</u>
HIGH	0401,0405,0402 (DR4)	0301	0302
	0301 (DR3)	0501	0201
	0801	0401	0402
MODERATE	0401	0301	0301
	0401	0301	0303
	0403	0301	0302
	0101	0101	0501
	1601	0102	0502
LOW	1101	0501	0301
PROTECTIVE	1501 (DR2)	0102	0602
	0701	0201	0303
	1401	0101	0503

ĐÓNG GÓP CỦA YẾU TỐ DI TRUYỀN



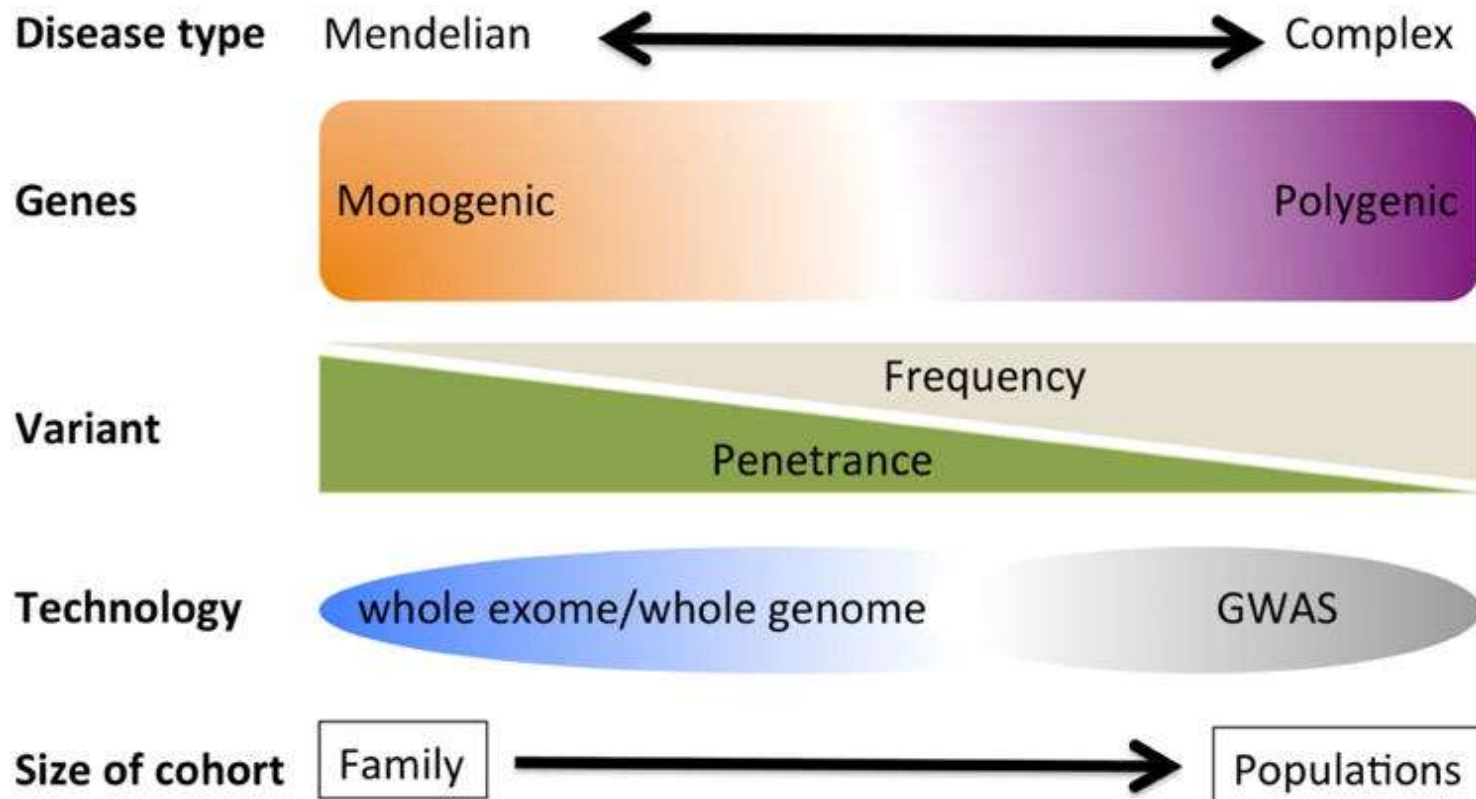


CƠ CHẾ SINH BỆNH PHỨC TẠP CỦA ĐTD TÍP 2

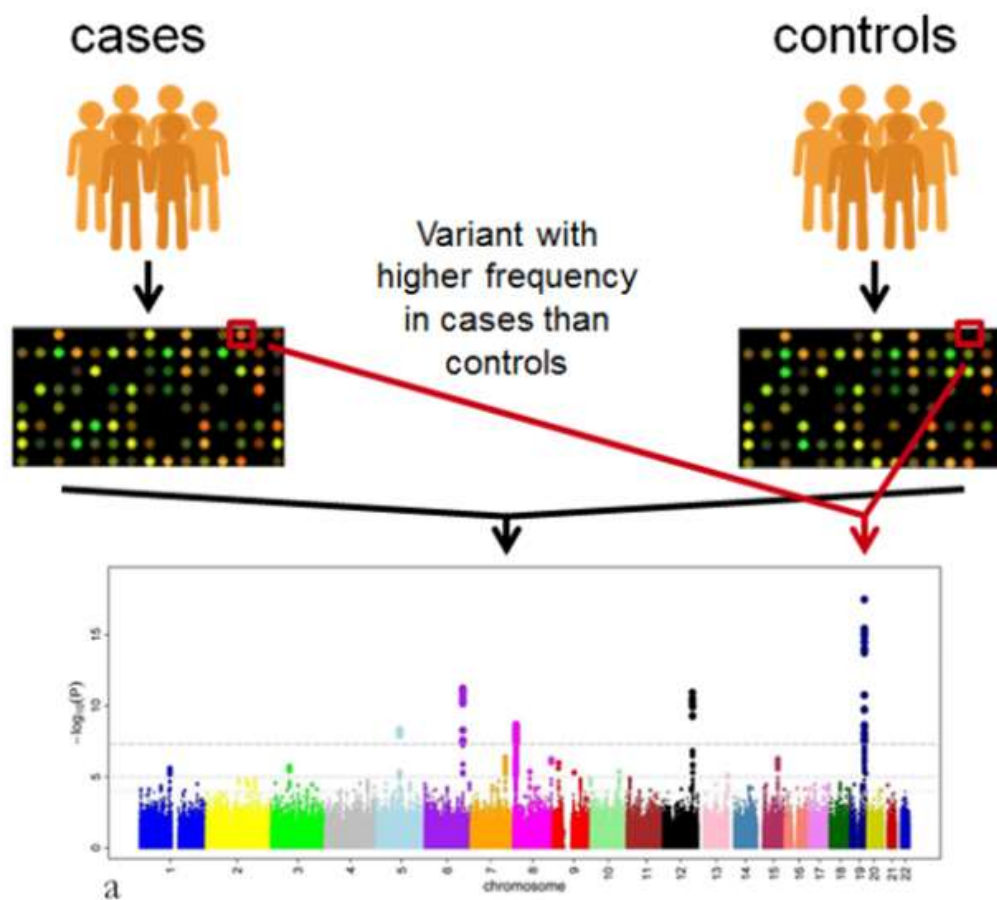


De Fronzo et al, Diab care
2000

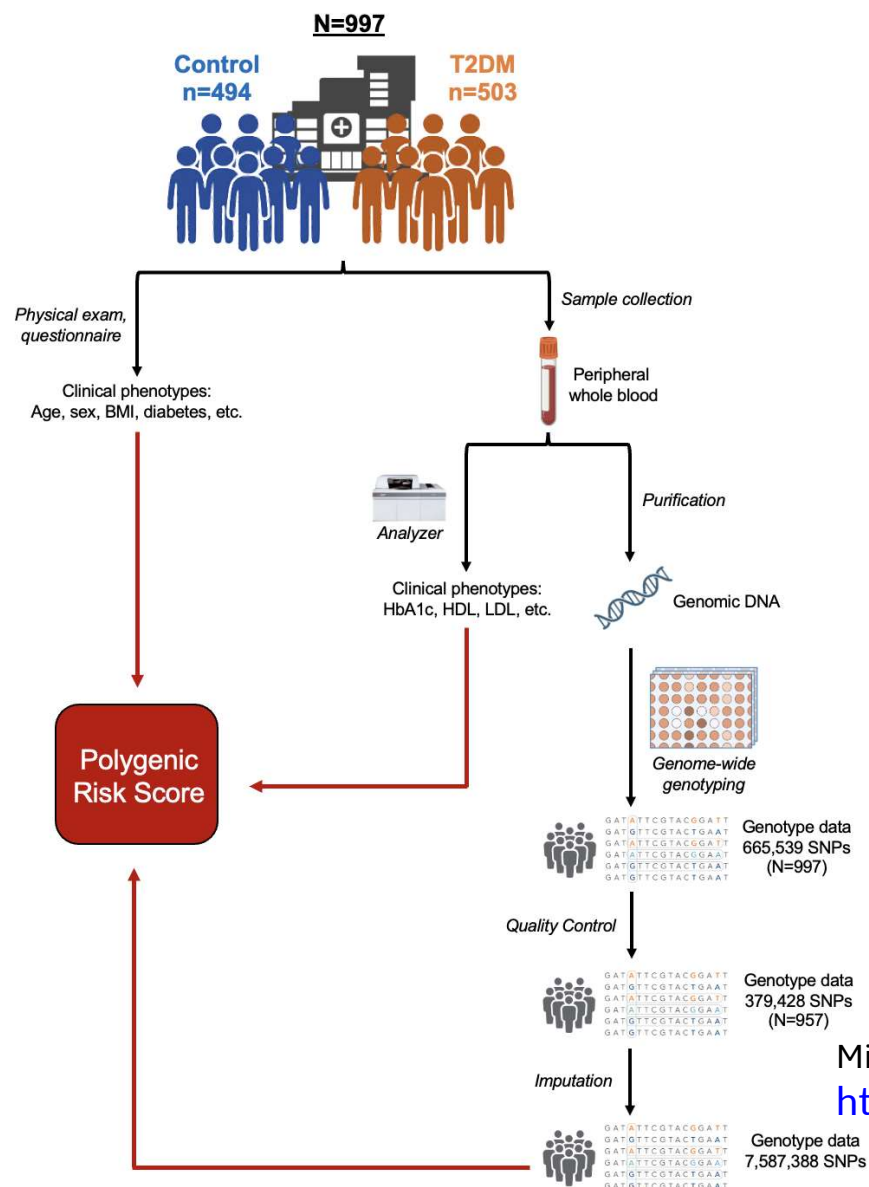
POLYGENIC DISEASE



NGHIÊN CỨU GWAS ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



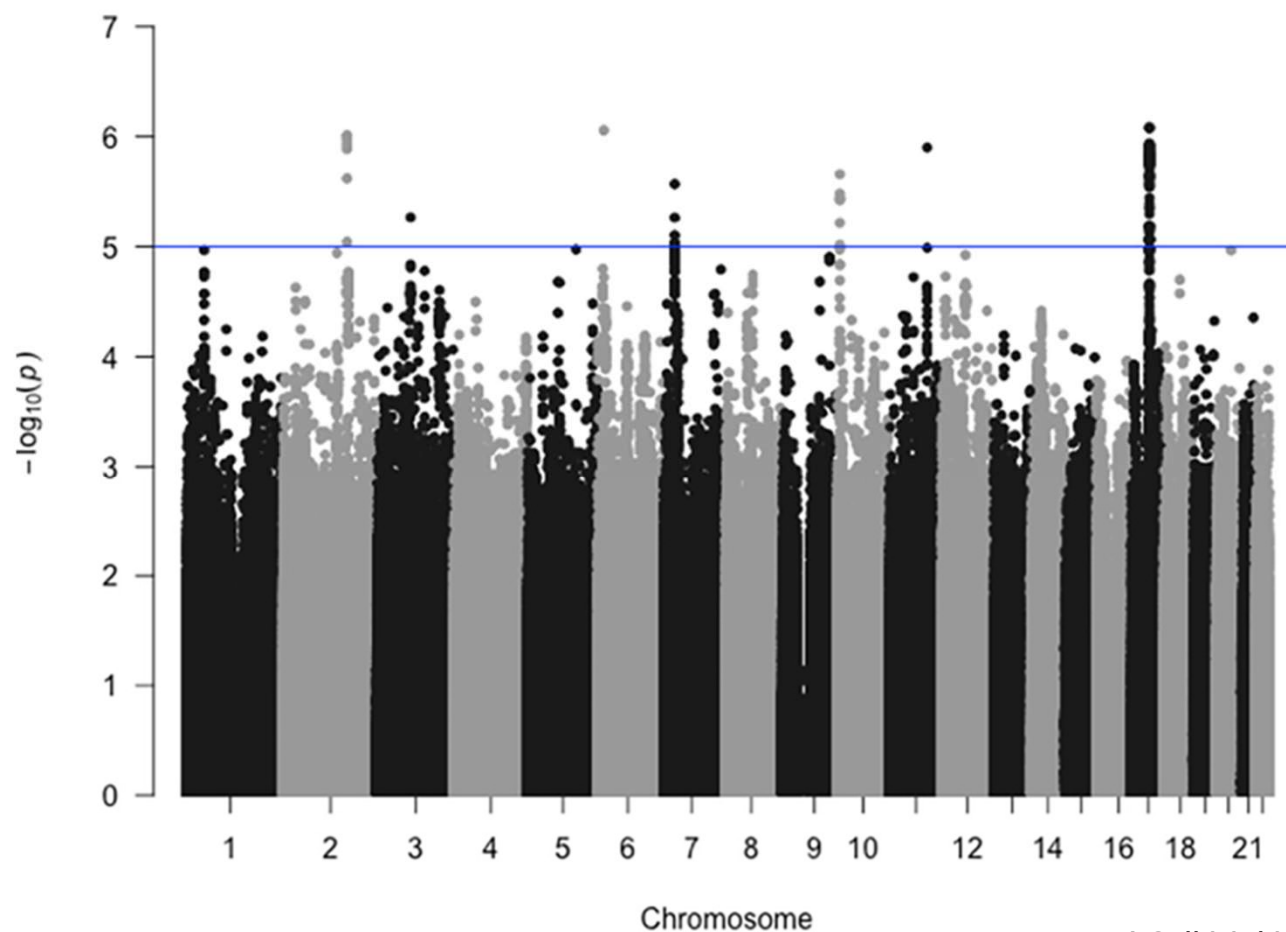
GWAS ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2



Minh Duc Do. *J Cell Mol Med.* 2024;28:e18526
<https://doi.org/10.1111/jcmm.18526>



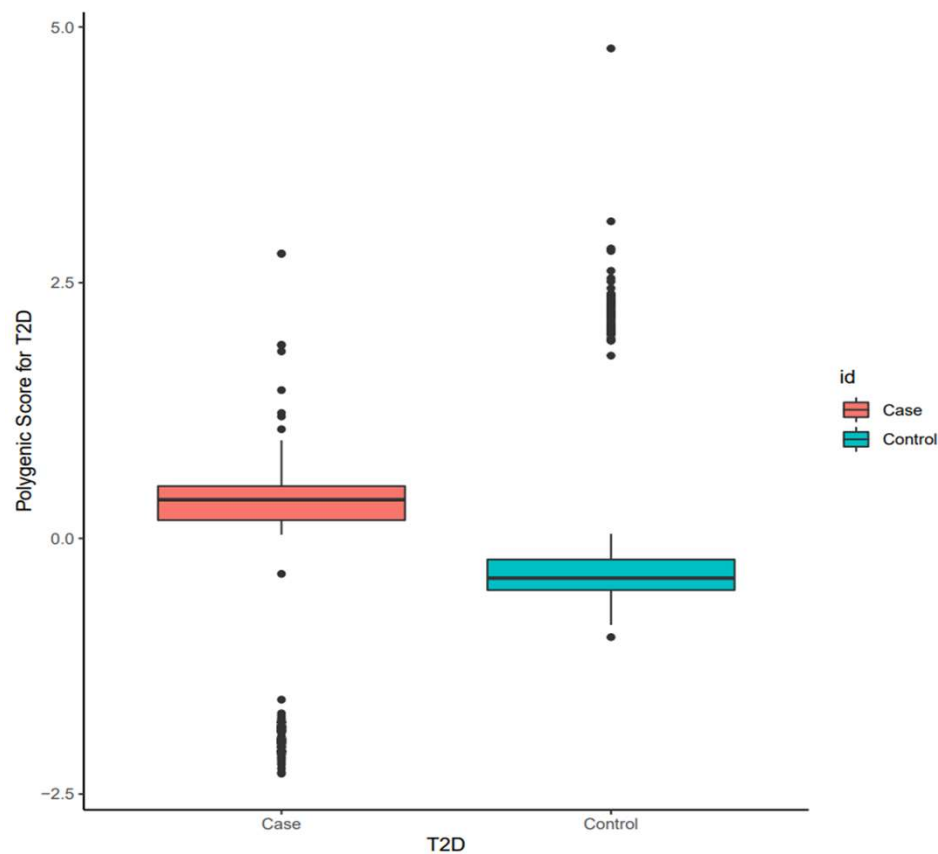
NGHIÊN CỨU GWAS ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2



Minh Duc Do. *J Cell Mol Med.* 2024;28:e18526
<https://doi.org/10.1111/jcmm.18526>

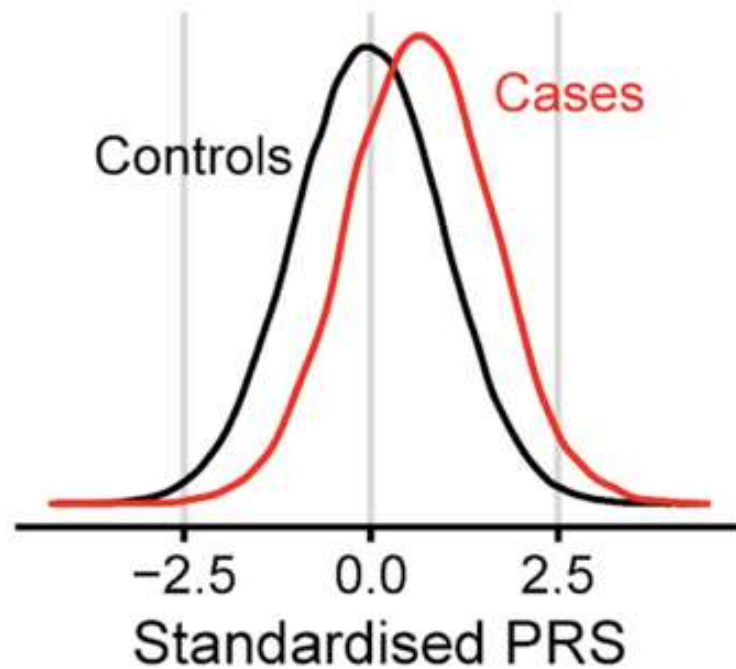


GWAS ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

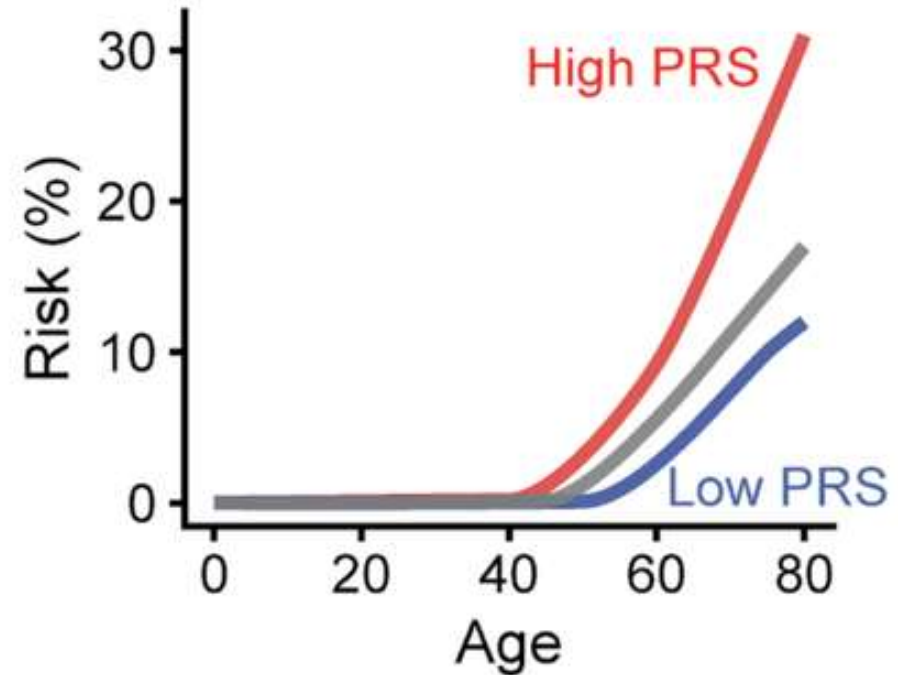


Minh Duc Do. *J Cell Mol Med.* 2024;28:e18526
<https://doi.org/10.1111/jcmm.18526>

Risk Score Distribution

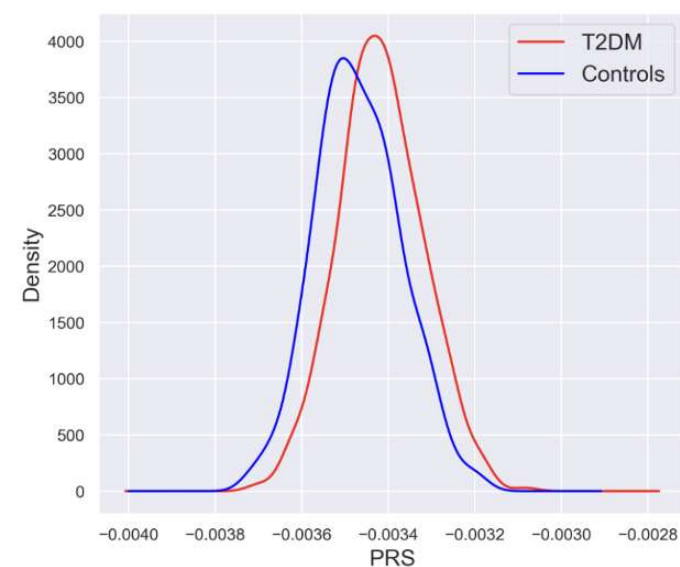


Risk Score Predictive Ability

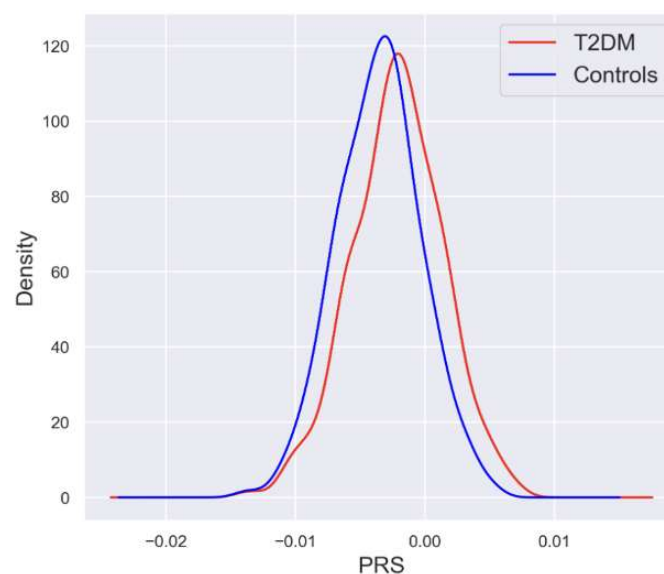


THANG ĐIỂM DI TRUYỀN ĐA GEN

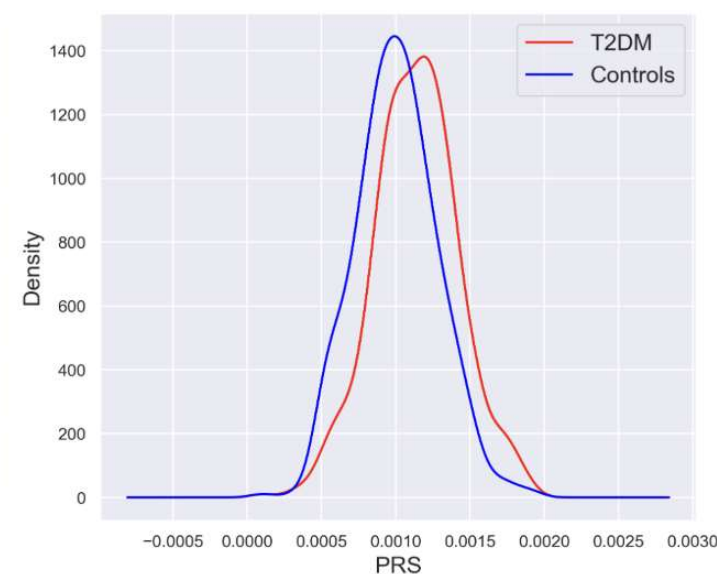
A Asian



B European



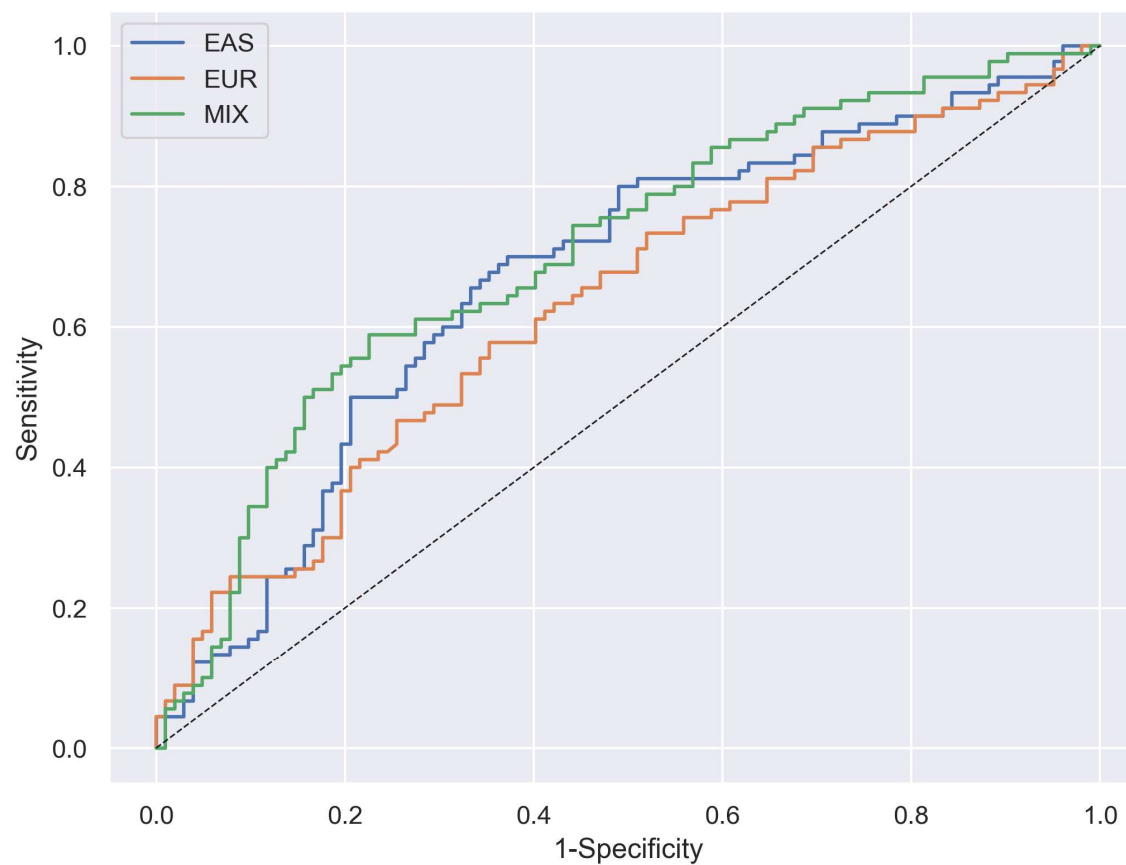
C Mixed-Ancestral



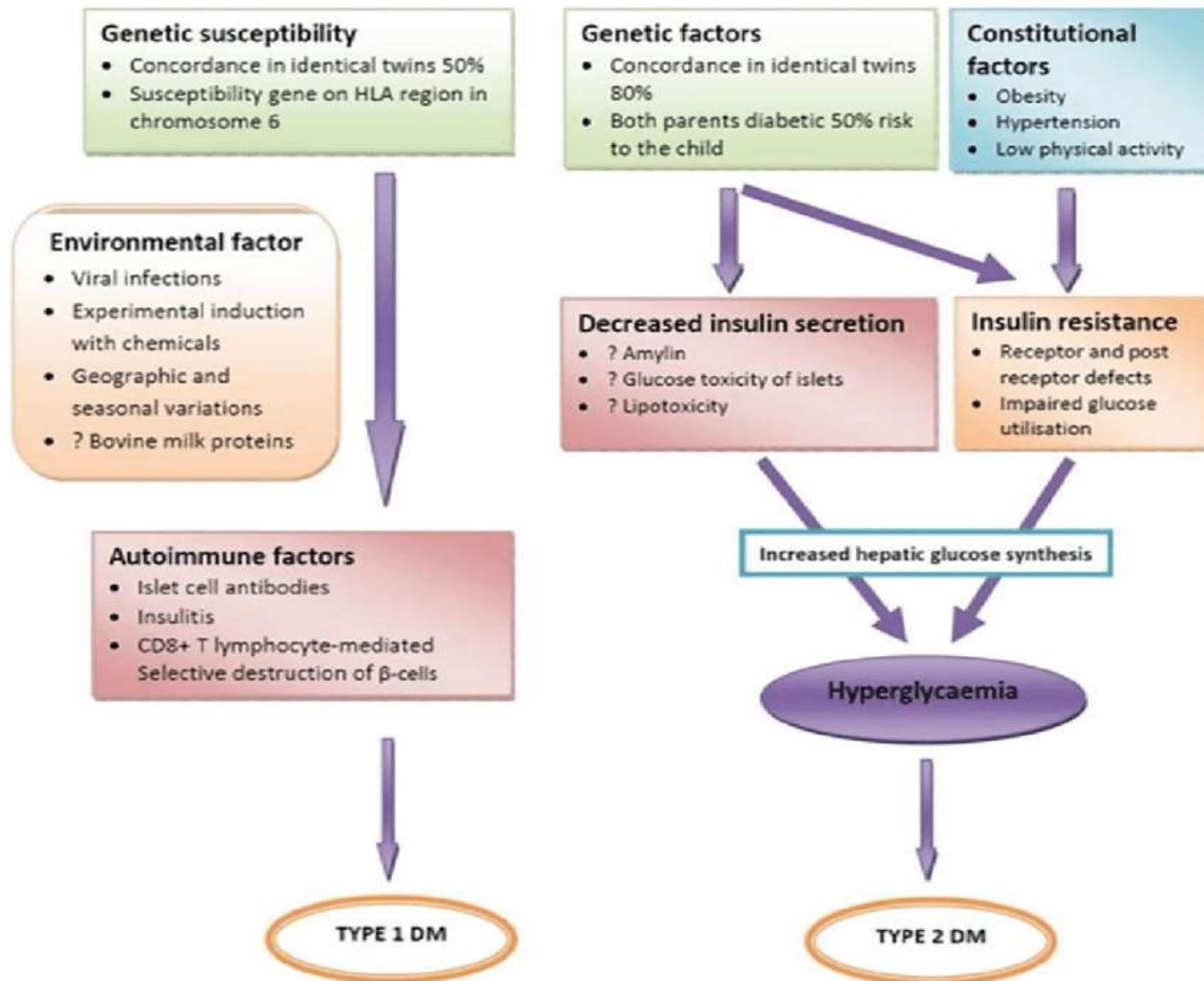
Minh Duc Do. *J Cell Mol Med.* 2024;28:e18526
<https://doi.org/10.1111/jcmm.18526>



KHẢ NĂNG DỰ ĐOÁN CỦA PRS



Minh Duc Do. *J Cell Mol Med.* 2024;28:e18526
<https://doi.org/10.1111/jcmm.18526>



A. PATHOGENESIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

B. PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS



KẾT LUẬN



- Các ứng dụng sinh học phân tử càng lúc càng rộng rãi trong các bệnh lý nội tiết
- Ứng dụng trong nhiều bệnh lý: từ đơn gen → đa gen
- Hiểu biết và áp dụng được nguyên tắc ứng dụng các phép thử di truyền phù hợp là quan trọng trong thực hành lâm sàng



