

УДК:616.69-007.11

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Уралова Д.У.<sup>1</sup>, Халимова З.Ю.<sup>1</sup>, Маматкулов Э.<sup>2</sup>, Сулейманова Ф.Н.<sup>1</sup>,  
Абдуллаева А.У.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Я.Х.Туракулова,

<sup>2</sup> Детский национальный медицинский центр, Ташкент

### XULOSA

Erta jinsiy rivojlanish (YOK)ning taxminan 80% markaziy EJR sifatida baholanadi va markaziy erta jinsiy rivojlanish (MEJR) o'g'il bolalarga qaraganda qizlarda ko'proq uchraydi. Gipotalamik gamartoma, suprasellar araxnoidal kistalar va gidrosefaliya kabi organik miya patologiyalari MEJR ga olib kelishi mumkin va barcha holatlarning taxminan uchdan birida MEJR miya o'smalari bilan bog'liq deb hisoblanadi. Ko'pgina qizlarda MEJR ning sababi aniqlanmagan va idiopatik MEJR deb ataladi. Bundan tashqari, so'nggi yutuqlar qizlar va o'g'il bolalarning EJR dagi genetik moyilligini aniqlash imkonini berdi.

**Kalit so'zlar:** markaziy erta jinsiy rivojlanish (MEJR), erta jinsiy rivojlanish (EJR), MKRN3, DLK1, KISS1, KISS1R, GABRA1, NPY-Y1R, LIN28B, TAC3, TACR3.

Центральное преждевременное половое развитие обычно считается идиопатическим, хотя Vries и соавт. упомянули, что на семейные случаи приходилось 27,5% (43 из 156 детей) ЦППР, и сегрегационный анализ предполагает аутосомно-доминантную передачу с неполной пенетрантностью в зависимости от пола [Young S S et al., 2022]. Многочисленные исследования были проведены для изучения генетических причин ЦППР. Гены GABRA1, NPY-Y1R, LIN28B, TAC3 и TACR3 считались потенциальными причинами ЦППР, но в этих генах не было обнаружено мутаций, связанных с ЦППР [6,16]. Li et al., в 2021 году изучали эпигенетические факторы развития ЦППР и обнаружили три Poly(A) – связывающих белка – связывающие белки членов семейства PABPC, PABPC1, PABPC2 и PABPC3, в качестве новых взаимодействующих субстратов для лигазы E3 MKRN3 [Li C et al., 2021]. Ceraphim et al., Varimo et al., Abreu et al., Fanis et al., Suzuki et al., Simset et al., Ortiz Cabrera et al. изучали различные мутации гена MKRN3 [5,20]. В 2020 году, Li et al. определили, что полиморфизм гена KISS1 (rs5780218), PLCB1 (rs708910) увеличивает риск развития ЦППР.

На сегодняшний день мутации в четырех генах (KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1) были подтверждены как причинные варианты, ведущие к центральной идиопатической формы ППР [18].

### SUMMARY

Approximately 80% of cases of PP are assessed as CPP, and CPP is more common in girls than boys. Organic brain diseases such as hypothalamic hamartoma, suprasellar arachnoid cysts, and hydrocephalus can lead to CPP, and in approximately one third of all cases, CPP is thought to be associated with organic brain lesions. The cause of CPP in most girls is not identified and is called idiopathic CPP. In addition, recent advances have made it possible to identify genetic predispositions in girls and boys compared with those who experience normal puberty.

**Keywords:** central precocious puberty (CPP), precocious puberty (PP), MKRN3, DLK1, KISS1, KISS1R, GABRA1, NPY-Y1R, LIN28B, TAC3, TACR3.

**MKRN3 Makorin Ring Finger Protein 3.** Ген MKRN3 представляет собой импринтированный по материнской линии ген, расположенный рядом с трансплантатом области синдром Прадера-Вилли хромосомы 15q11.2. Таким образом, все пораженные лица наследуют мутацию от их отцов. Белок состоит из пяти доменов с цинковыми пальцами: три пальца или мотива C3H1, ответственные за связывание РНК; один мотив C3HCRING с активностью убиквитинлигазы; и один специфичный для MKRN3 домен Cys-His. В то время как кисспептин может быть одним из основных стимулирующих факторов для наступления полового созревания, это совсем недавно описано, что белок служит «тормозом» в начале полового созревания и может помочь регулировать «эпигенетические процессы». В настоящее время сообщается, что мутации в гене MKRN3 включая сдвиг рамки считывания, нонсенс и миссенс-мутации, в среди разных семей, национальностей и географических регионах [18]. В настоящее время мутации MKRN3 являются наиболее часто идентифицируемой моногенетической причиной центральной ППР, с местными показателями распространенности в диапазоне от 0 до 46% в зависимости от исследования. Систематический обзор и метаанализ проведенной в 2019 году показал, что более 800 детей с ЦППР из 14 исследований продемонстрировали общую распространенность мутаций гена MKRN3 9% [Valadares,

L.P. et al., 2019], однако распространенность данной мутации варьировалась от 0% до 20% в небольших когортах Итальянских и Болгарских девушек [7,3]. В одном исследовании, проведенном Dominique et al., были идентифицированы две мутации сдвиг рамки считывания и пять гетерозиготных миссенс-мутаций MKRN3 в 13 семейных случаях и в одном спорадическом случае [6].

**Кисспептин**, пептидный продукт гена KISS1, и его рецептор, сигнальный комплекс G-белка 54 (GPR54), являются важными факторами пубертатной активации нейронов ГнРГ [17]. Увеличение передачи сигналов кисспептина, вызванное усиленной экспрессией генов KISS1 и GPR54 в начале полового созревания, способствует активации гонадотропной оси. Ген расположен на хромосоме 1q32-q41. Через два года после сообщений о мутациях гена KISS1R у пациента с ЦППР, мутации с усилением функции в гене KISS1 были обнаружены у трех бразильских детей [15]. Мальчик с мутацией гена KISS1 (p.Pro74Ser) проявлялась вторичное половое развитие в возрасте 17 месяцев. Эта мутация была унаследована от его здоровой матери и бабушки. Luan et al. оценили отношения между мутацией гена KISS1 и ЦППР у 272 китайских девочек с ЦППР. Они выявили 8 полиморфизмов мутации данного гена. Один из них был новым (P110T) и имел значительный отрицательный связь с болезнью [10]. Томиска и соавт. в Финляндии роль гена KISS1 в патогенезе ЦППР у 30 больных. Они не обнаружили никаких мутаций и пришли к выводу, что ген KISS1 не является частой причиной ЦППР [19]. KrstevskaKonstantinova и соавт. в Македонии изучали мутацию KISS1 у 28 девочек с ICPP [8]. Их результаты были аналогичны результатам Tomiska et al.

#### **DLK1 Delta-like noncanonical Notch ligand.**

Совсем недавно мутация в дельта-подобном неканоническом лиганде Notch 1, расположенном на хромосоме 14q32.2, была описана как новая генетическая причина ЦППР [2]. Эта область включает в себя импринтированные гены (домен DLK1-DIO3), связанные с синдромом Кагами-Огата, который связан с материнскими экспрессируемыми генами, и синдромом Темпла, который связан с отцовскими экспрессируемыми генами. Ген DLK1 имеет 5 экзонов и кодирует трансмембранный белок, принадлежащий к семейству белков, подобных эпидермальному фактору роста, которое включает рецепторы Notch и лиганды Delta и Serrate; это часть пути Delta Notch, сигнального пути, сохранившегося у разных видов в ходе эволюции [1]. DLK1 кодирует белок дельта-гомолог1 (PDH1). Области экспрессии генов включают гипоталамус, гипофиз и надпочечники. Исследования обогащения грызунов демонстрирует высокие уровни PDH1 в орексин- и динорфинсодержащие нейроны; динорфин коэкспрессируется с кисспептином [12]. В другом исследовании из Кореи было предложено 5 полиморфизмов DLK1 у 100 девочек с ЦППР [9]. В

этом исследовании сообщалось, что только полиморфизм приводил к дефектам сплайсинга, предполагая, что мутация DLK1 могут быть относительно редкой причиной ЦППР [9]. В популяции детей с Кипра, у 9 девочек с ЦППР, прошедших генетическое тестирование, были обнаружены редкие варианты гена DLK1 [13].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson ED, Sandberg R, Lendahl U. Notch signaling: simplicity in design, versatility in function. *Development* 2011;138:3593-612.
2. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1557-67.
3. Dimitrova-Mladenova MS, Stefanova EM, Glushkova M, Todorova AP, Todorov T, Konstantinova MM, Kazakova K, Tincheva RS. Males with paternally inherited MKRN3 mutations may be asymptomatic. *J Pediatr*. 2016; 179:263–265.
4. Dominique S, Ibrahima B, Nancy M, Emmanuel E, Anne P, Delphine Z, Muriel H et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. (2016) 174, 1-8.
5. Fanis P, Skordis N, Toumba M, Papaioannou N, Makris A, Kyriakou A, et al. Central precocious puberty caused by novel mutations in the promoter and 5'-UTR region of the imprinted MKRN3 gene. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:677.
6. Freitas KC, Ryan G, Brito VN, Tao YX, Costa EM, Mendonca BB et al. Molecular analysis of the neuropeptide Y1 receptor gene in human idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty and isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2007;87:627-634.
7. Grandone A, Cirillo G, Sasso M, Capristo C, Tornese G, Marzuillo P, Luongo C, Rosaria Umamo G, Festa A, Coppola R, Miraglia Del Giudice E, Perrone L. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine*. 2018;59(1):203–208.
8. KrstevskaKonstantinova M, Jovanovska J, Tasic VB, Montenegro LR, Beneduzzi D, Silveira LF, et al. Mutational analysis of KISS1 and KISS1R in idiopathic central precocious puberty. *J PediatrEndocrinolMetab* 2014;27:199201.
9. Lee HS, Kim KH, Hwang JS. Association study of DLK1 in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;8:1045-9.
10. Luan X, Zhou Y, Wang W, Yu H, Li P, Gan X, et al. Association study of the polymorphisms in the KISS1 gene with central precocious puberty in Chinese girls. *Eur J Endocrinol* 2007;157:1138.
11. Macedo DB, Franca MM, Montenegro LR, Cunha Silva M, Best DS, Abreu AP et al. central precocious

- puberty caused by the heterozygous deletion in the MKRN3 promotor region. *Neuroendocrinology* (2018) 107;127-32.
12. Meister B, Perez Manso M, Daraio T. Delta like 1 homologue is a hypothalamus enriched protein that is present in orexin-containing neurons of the lateral hypothalamic area. *J Endocrinol* (2013) 25 (7):617-25.
  13. Neocleous, V.; Fanis, P.; Toumba, M.; Gorka, B.; Kousiappa, I.; Tanteles, G.A.; Iasonides, M.; Nicolaidis, N.C.; Christou, Y.P.; Michailidou, K.; et al. Pathogenic and Low-Frequency Variants in Children With Central Precocious Puberty. *Front. Endocrinol.* 2021, 12, 1187.
  14. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Piovesan MR, Macedo DB, Cunha M, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by MKRN3 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:1041-50.
  15. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, <http://doi.org/10.23838/pfm.2021.00107> 123 Hae Sang Lee Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J ClinEndocrinolMetab* 2010;95:2276-80.
  16. Silveira-Neto AP, Leal LF, Emerman AB, Henderson KD, Piskounova E, Henderson BE, et al. Absence of functional LIN28B mutations in a large cohort of patients with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:144-150.
  17. Simsek E, Demiral M, Ceylaner S, Kirel B. Two frameshift mutations in MKRN3 in Turkish patients with familial central precocious puberty. *HormResPaediatr.* 2017;87:405–11.
  18. Stephanie A Roberts and Ursula B Kaiser. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *European Journal of Endocrinology* (2020) 183, R107–R117.
  19. Tommiska J, Sørensen K, Aksglaede L, Koivu R, Puhakka L, JuulA, et al. LIN28B, LIN28A, KISS1, and KISS1R in idiopathic central precocious puberty. *BMC Res Notes* 2011;4:363. 18.
  20. Varimo T, Iivonen AP, Käsäkoski J, Wehkalampi K, Hero M, Vaaralahti K, et al. Familial central precocious puberty: two novel MKRN3 mutations. *Pediatr Res* 2021;90:431-5 Abreu AP, Toro CA, Song YB, Navarro VM, Bosch MA, Eren A, et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest* 2020;130:4486-500.
-