

Mutasjoner i gener for G-proteinkoblede reseptorer og G-proteiner som årsak til endokrine sykdommer

Dagfinn Aarskog¹, Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubnikken,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Innledning

Alt for 40 år siden foreslo Nobel-prisvinneren Earl Sutherland en modell som forklarer hvordan et mangfold av reseptorer på cellenes overflate overfører signal fra hormoner (*first messengers*) til å generere cyclisk AMP i cellene (*second messengers*). Senere da Nobel-prisvinnerne Alfred G. Gillman og Martin Rodbell oppdaget G-protein (guanin nukleotid-bindende protein) ble modellen utvidet slik vi kjenner den i dag der en superfamilie av G-proteinkoblede reseptorer (GPCR) overfører signaler fra alt fra hormoner, neurotransmittere, intracellulære Ca-ioner til odoranter og lys ved en interaksjon med en rekke forskjellige G-proteiner.

I løpet av det siste tiår er det gjort store fremsteg i kartleggingen av den molekylærbiologiske basis for denne signaloverføringen og virkningsmekanismen for en rekke hormoner. Samtidig er det påvist en rekke mutasjoner i gener som koder for både GPCR og G-proteiner som kan fremkalle endokrine forstyrrelser både som økt og minsket hormonell aktivitet. I de seneste år er det også vist at den varierende- og vevsspesifikke

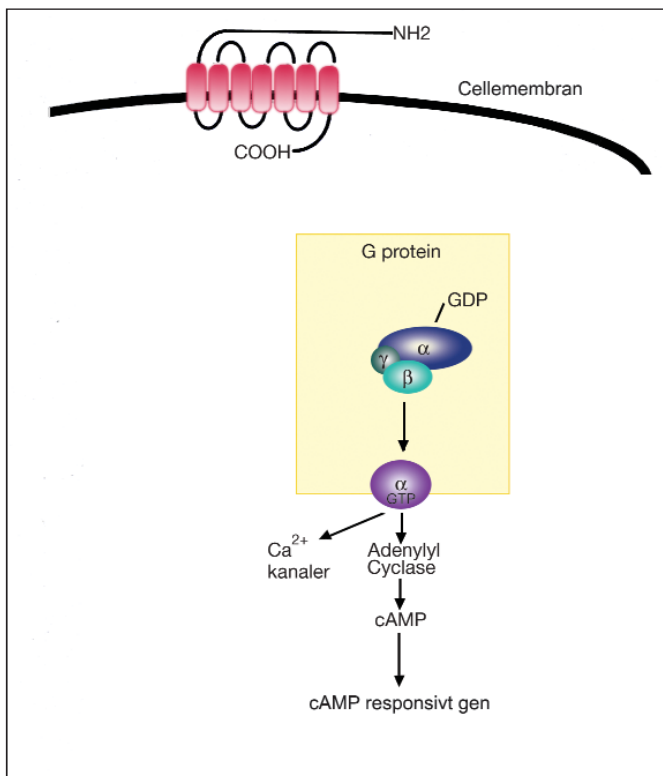
resistens som forekommer ved pseudohypoparathyreoidisme kan skyldes forskjell i fenotype alt etter om det muterte gen er arvet gjennom moren eller faren, eller paternell imprinting av et gen som koder for et G-protein. De fleste mutasjoner er sjeldne, og noen av de endokrine forstyrrelser rammer bare voksne. I denne oversikten vil vi presentere en forenklet modell av de molekylærbiologiske virkningsmekanismer som kan gi en bedre forståelse av en felles patogenese og potensielt nye muligheter for diagnostikk og behandling av en rekke relativt sjeldne endokrine forstyrrelser hos barn. Når det gjelder en mer detaljert fremstilling av molekylærbiologi- og genetikk, vil vi vise til noen nyere oversiktsartikler (1-3). De kliniske manifestasjoner blir bare kort skissert. De fleste av de aktuelle endokrine forstyrrelser er fylldig beskrevet i tidligere artikler i *Pediatrik Endokrinologi*.

G-proteinkoblet signaloverføring - struktur og funksjon

G-proteinkoblede reseptorer (GPCR)

GPCR utgjør en superfamilie av reseptorer med felles strukturelle og funksjonelle motiv i et enkelt polypeptid med en ekstracellulær NH₂- og en intracellulær COOH-ende og syv domener som spenner over cellemembranen og blir bundet sammen med tre ekstracellulære og tre intracellulære sløyfer (Figur 1).

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Barneklubnikken
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975294
Fax. 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no



Figur 1

Skjematisk presentasjon av struktur og funksjon av G-proteinkoblede reseptorer. Reseptoren består av et enkelt polypeptid med et NH₂ terminalt ekstracellulært domene, syv domener som spenner over celle-membranen og blir bundet sammen med tre ekstracellulære og tre intracellulære sløyfer, og et COOH terminalt intracellulært domene. Binding av ligand til reseptoren aktiverer G-proteinet som resulterer i frigjøring av guanosindifosfat (GDP) fra en tett binding til α -subenheten av G-proteinet. Dermed aktiveres α -subenheten ved at GDP byttes ut mot guanosin trifosfat (GTP) som gjennom aktivering av adenylcyclase genererer cyclisk AMP (cAMP), eller åpner kanaler for kalsiumioner. Videre nedstrøms signaloverføring aktiverer tilslutt cAMP-responsiv gentranskripsjon Modifisert fra ref. 3.

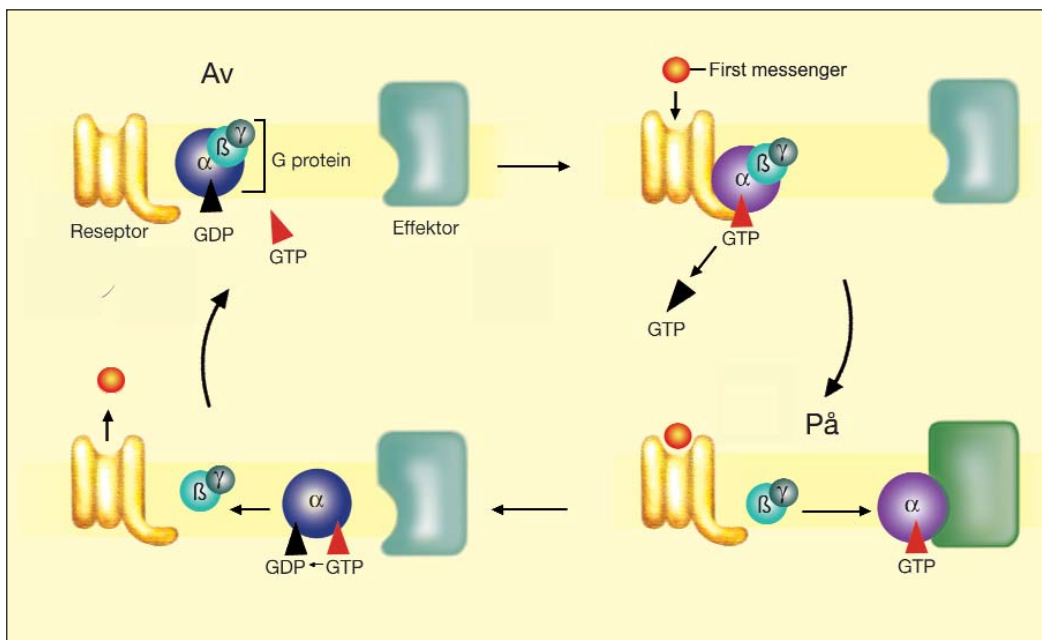
Innenfor GPCR-superfamilien fører forskjeller i sekvens og struktur til spesifisitet i binding av agonist (f. eks. peptid/proteinhormon) og kobling til G-protein. Alle GPCR-signaloverføringer virker ved å frigjøre guanosindifosfat (GDP) fra en tett binding til α -subenheten av G-proteinet. Dermed aktiveres α -subenheten av guanosin trifosfat (GTP) som gjennom aktivering av adenylcyclase genererer cyclisk AMP (cAMP) tilvidere nedstrøms effekter (Figur 1). De forskjellige klasser av GPCR kobler seg eksklusivt eller med preferanse til spesifikke G-protein. Visse antagonister kan konkurrere med de naturlige agonister om binding til GPCR, og dermed inaktivere reseptoren og blokkere aktivering av G-proteinet.

Mutasjoner som fører til tap av funksjon («*loss of function*»), blokkerer syntesen av mRNA og/eller protein og kan føre til tap av funksjon ved å hemme binding av hormon til GPCR, eller aktivering av reseptoren, eller blokkere aktiveringen av G-proteinet. Slike mutasjoner er i regelen resessivt arvelige, og foreldrene er ofte beslektet. Heterozygote arvebærere har i regelen ingen tegn

til sykdom fordi en 50 % reduksjon i reseptor antall eller funksjon ikke er nok til å gi kliniske manifestasjoner. Mutasjoner som fører til økt funksjon («*gain of function*») fremkommer ved at reseptoren er vedvarende aktivert uten binding til et hormon eller at den aktiveres av en fremmed ligand. Denne typen mutasjoner er autosomt dominant arvelige.

G-proteiner

G-proteinene tilhører også en superfamilie av guaninnukleotid bindingsproteiner som består av tre forskjellige protein subenheter: α , β , og γ . Den funksjonelle spesifisiteten av det enkelte G-protein er knyttet til α -subenheten som er forskjellig for alle de 20 som er klonet hittil. Etter sekvens og funksjon er de delt inn i 4 subfamilier: $G_s\alpha$, $G_i\alpha$, $G_q\alpha$ og $G_{i2}\alpha$. Til nå er det bare påvist spontane sykdomsfremkallende mutasjoner i $G_s\alpha$ som aktiverer adenylcyclase og $G_i\alpha$ som hemmer adenylcyclase aktiviteten, åpner kanaler for Ca²⁺ ioner og lukker for K⁺ ioner (Figur 1).



Figur 2

Skjematisk presentasjon av aktivering og inaktivering av G-proteiner som består av de tre forskjellige subenhetene α , β og γ . I prinsipp virker et G-protein som en «Av - På bryter». I «Av posisjonen» er guanosindifosfat (GDP) tett bundet til α -subenheten (øverst til venstre i panelet). Når den G-protein koblede reseptor blir aktivert ved binding av et hormon (*first messenger*), fører en interaksjon mellom den aktiverte reseptor og G-proteinet til at GDP dissosierer fra α -subenheten (øverst til høyre). GDP blir da byttet ut mot guanosintrifosfat (GTP) som aktiverer G-proteinet. Dette fører til at α -subenheten dissosierer fra $\beta\gamma$ -komplekset, og bundet til GTP kan α -subenheten aktivere effektoren. «Bryteren er nå i På posisjon» (nederst til høyre). I løpet av få sekunder vil imidlertid α -subenheten som er en guanosintrifosfatase, hydrolysere GTP til GDP, og hormonet frigjøres fra reseptoren (nederst til venstre). Dette inaktiverer α -subenheten som igjen assosierer med $\beta\gamma$ -komplekset og «bryteren blir slått tilbake til Av posisjonen» (øverst til venstre). Modifisert fra ref. 18.

G-proteiner fungerer essensielt som «På-Av bryter» for signaloverføring (Figur 2). I «Av-posisjonen» er GDP tett bundet til α -subenheten som vist på figuren øverst til venstre. Ved binding av et hormon (*first messenger*) til reseptoren oppstår en interaksjon med G-proteinet som fører til at GDP dissosierer fra α -subenheten og blir hurtig erstattet av GTP og aktivering av G-proteinet (Figur 2 - øverst til høyre). Ved aktiveringen dissosierer α -subenheten fra $\beta\gamma$ -subkomplekset. «Bryteren er nå slått På» som vist nederst til høyre på figur 2. I løpet av få sekunder vil imidlertid α -subenheten, som er en guanosintrifosfatase, hydrolysere GTP til GDP. Dermed blir α -subenheten inaktivert og *first messenger* frigjøres fra reseptor (Figur 2 -

nederst til venstre). Nå kan $\beta\gamma$ -subkomplekset assosiere på nytt med α -subenheten og bryteren blir satt tilbake til «Av posisjonen» som vist øverst til venstre på Figur 2.

Defekter i G-proteinet kan fremkalle sykdom på forskjellige måter. Produksjon av et G-protein som ikke kan hydrolysere GTP og dermed «slå av bryteren», vil resultere i en persisterende aktivering av nedstrømmeffekter («*gain of function*») uten at et hormon er bundet til reseptoren (Figur 1). Nedsatt produksjon av normalt G-protein eller produksjon av et ustabil G-protein kan føre til redusert respons på et hormonelt stimulus («*loss of function*»). Abnormiteter som påvirker G-proteinets evne til «å sette bryteren På», kan føre til

både økt og nedsatt nedstrøms signaloverføring. Et øket signal kan oppstå dersom et defekt G-protein frigjør GDP og binder GTP hurtigere og mer effektivt enn normalt, mens nedsatt signal kan skyldes sen frigjøring av GDP eller mindre effektiv binding av GTP (Figur 2). Mutasjoner i nedstrøms effektormolekyler (Figur 1) er bare påvist i et par enkeltstående tilfeller, og er antagelig svært sjelden sykdomsfremkallende.

Generelle kliniske manifestasjoner

Endokrine sykdommer kan grovt klassifiseres i to kategorier, de som skyldes overproduksjon av et hormon eller hormoner, og de som skyldes underproduksjon. Mutasjoner i GPCR og G-protein kan gi kliniske manifestasjoner av begge typer. Mutasjoner som fører til tap av funksjon av enten GPCR eller G-protein vil manifestere seg som hormonresistens med et klinisk bilde som ligner på det som er forbundet med mangel på hormonet som normalt aktiverer den aktuelle reseptor. I stedet for mangel på hormon er denne type resistens karakterisert ved økt serumkonsentrasjon av det aktuelle hormonet.

Mutasjoner av GPCR som fører til økt funksjon gir et klinisk bilde som ligner det som fremkalles av hypersekresjon av hormonet som normalt bindes til aktuelle GPCR. Nå er imidlertid serumkonsentrasjonen av det involverte hormon supprimert. En komplett og detaljert gjennomgang av alle endokrine forstyrrelser som er forbundet med mutasjoner i GPCR og G-proteinen (Tabell 1 og 2) ligger utenfor rammen av denne oversikten. Vi vil derfor bare trekke frem utvalgte eksempler med spesiell interesse for pediatrik endokrinologi. Vi viser ellers til flere nyere oversiktsartikler (1-3).

Endokrine sykdommer fremkalt av mutasjoner i gener for GPCR

Mutasjoner med tap av funksjon («loss of function»)

Sykdommer som er fremkalt ved mutasjoner som fører til ved tap av funksjon av ACTH, TSH, GHRH, LH og FSH-reseptorene kan være spontant oppstått eller overført med autosomal reses-

siv arv. Funksjonstap av V2-vasopressinreseptoren er X-bundet resessiv. Tabell 1 viser en oversikt over endokrine forstyrrelser fremkalt av mutasjoner i GPCR inndelt etter tap av funksjon eller økt funksjon.

Homozygote eller kombinert heterozygot punktmutasjoner av reseptorgenet for ACTH manifesterer seg med en ACTH-reseptor med nedsatt funksjon, og presenterer seg klinisk som en familiær tilstand med ACTH-resistens med svikt av glukokortikoid sekresjonen, men normal sekresjon av mineralokortikoider. Tegn på binyresvikt gir seg gjerne til kjenne som hypoglykemi i tidlig småbarnsalder. Hyperpigmentering kan forekomme alt i nyfødthetsperioden, men som regel ikke før enn etter 4 måneder. Hyppige og tildels alvorlige infeksjoner kan også være et tidlig tegn (4).

I sjeldne tilfeller kan familiær isolert veksthormonmangel være forårsaket av homozygot mutasjon i GHRH-reseptoren. Tilstanden, som er analog med den som er beskrevet hos *little mouse*, har vært rapportert hos barn av beslektede foreldre med tidlig og uttalt vekstretardasjon, veksthormonmangel, manglende respons på GHRH og god respons på behandling med veksthormon. I motsetning til nyfødte med komplett veksthormonmangel presenterer de seg ikke med frembukende panne, mikropenis eller hypoglykemi (5,6).

Homozygote eller kombinert heterozygot punktmutasjoner med funksjonstap av TSH-reseptoren fører til TSH-resistenssyndromet. Den kliniske manifestasjon viser et variert bilde fra euthyreoidisme med økt serumkonsentrasjon av TSH, til kliniske manifestasjoner som spenner fra mild hypothyreoidisme med struma til svær kongenitt hypothyreose med thyreoideahypoplasi (7).

Homozygote mutasjoner som svekker funksjon av LH-reseptoren inaktiverer også hCG som stimulerer Leydigcellene og testosteronproduksjonen i fosterlivet, og kan føre til mikropenis og kryptorkisme (8). Komplet inaktivering kan resultere i mannlig pseudohermafroditisme med manglende differensiering av Leydigceller. Tilstanden er kjent som type I Leydigcelle hypoplasi og presenterer seg klinisk ved kvinnelige ytre genitalia med en blind vagina uten Müllerske strukturer og inguinale testikler med Leydigcelleaplasti eller -hypoplasi. Serumkonsentrasjonen av LH er forhøyet med normal FSH,

Tabell 1 Endokrine forstyrrelser fremkalt av mutasjoner i G-protein koblede reseptorer.

Reseptor	Mutasjon	Endokrin forstyrrelse
ACTH	Inaktiverende recessiv	Familjør glukokortikoidsvikt type 1
GHRH	Inaktiverende recessiv	Isolert veksthormonmangel
TSH	Inaktiverende recessiv Aktiverende dominant	TSH-resistens Hereditær non-autoimmun hyperthyroidisme
LH	Inaktiverende recessiv Aktiverende dominant	Type I og type II Leydigcellehypoplasi Pubertas precox hos gutter (Testotoksikose)
Ca-sensor	Inaktiverende dominant Inaktiverende recessiv	Familjør hypokalsiurisk hypokalsemi Alvorlig neonatal hyperparathyroidisme
V2-vasopressin	Inaktiverende X-recessiv	X-bundet nefrogen diabetes insipidus

Tabell 2 Endokrine forstyrrelser fremkalt av mutasjoner i Gs α -proteinet.

Mutasjon	Endokrin forstyrrelse
Aktiverende nymutant	Veksthormon-produserende hypofysetumor ACTH-produserende hypofysetumor Thyroidea-adenom/carcinom Leydigcelletumor Feokromocytom Parathyroideaadenom McCune-Albright syndrom
Inaktiverende heterozygot	Albrights hereditære osteodystrofi (AHO)
Maternell transmisjon	Pseudohypoparathyroidisme type Ia (PHPIa) PHPIa + AHO + multihormonell resistens
Paternell transmisjon	Pseudopseudohypoparathyroidisme (PPHP) AHO som eneste manifestasjon
Maternell A366S mutasjon	PHPIa + testotoksikose
Maternell Δ 366S mutasjon	Pseudohypoparathyroidisme type Ib (PHPIb) Renal PTH resistens uten AHO
Paternell imprinting defekt	Pseudohypoparathyroidisme type Ib (PHPIb)

nedsatt testosteron og manglende respons på hCG stimulering (9). Mutasjoner som gir inkomplett inaktivering av LH-reseptoren fører postnalt til type II Leydigcellehypoplasi som presenter seg hos menn ved liten penis, hypospadi, nedsatt virilisering, lav serum konsentrasjon av testosteron og høyt LH (10).

X-bundet nefrogen diabetes insipidus skyldes en inaktiverende mutasjon i genet for V2-vasopressin-reseptoren. Til nå er det funnet mer enn 100 forskjellige slike mutasjoner. Klinikken er karakterisert ved polydipsi, polyuri, manglende evne til å konsentrere urinen og manglende respons på vasopressin og vasopressinanaloger. Heterozygote kvinnelige arvebærere har i regelen ingen symptomer (11).

Autosomal dominant familiær hypokalsiurisk hypokalsemi skyldes heterozygot mutasjon av genet som koder for den kalsium-sensitive reseptoren som er uttrykt i glandula parathyreoidea og nyrene. Ved nedsatt funksjon av reseptoren svekkes kalsiumsuppresjonen av PTH-sekresjonen, og reabsorpsjonen av kalsium i nyrene øker. Dette fører til lett hyperkalsemi, samtidig som serumkonsentrasjonen av PTH er normal eller lett forhøyet og utskillelsen av kalsium i urinen er relativt lav. Tilstanden er også blitt benevnt som familiær benign hyperkalsemi, og det er viktig at den ikke gir indikasjon for kirurgisk inngrep på parathyreoidea-kjertlene (12).

Homozygot eller kombinert heterozygot mutasjon av begge alleler for den kalsium-sensitive reseptoren fører til alvorlig neonatal primær hyperparathyroidisme som i noen tilfeller kan være letal dersom det ikke blir foretatt tidlig total parathyreoidektomi. Foreldrene er ofte i slekt, og det kan forekomme tilfeller av familiær hypokalsiurisk hypokalsemi i familien. Den nyfødte har svært høy serumkonsentrasjon av kalsium, vanligvis i området 3,75-7,5 mmol/L, hypofosfatemi og økt serumnivå av PTH og alkalisk fosfatase (13).

Mutasjoner med økt funksjon («gain of function»)

Mutasjoner av genet for LH-reseptoren som fører til vedvarende aktivering er årsak til en sjelden form av autosomal dominant familiær pubertas precoc hos gutter, eller såkalt testotoksikose. Affiserte gutter kan vise tegn til pubertas precoc

helt fra 4-års alder. Puberteten inntreffer uavhengig av GnRH-sekresjonen, og det finnes derfor lave serumkonsentrasjoner av både LH og FSH, mens konsentrasjonen av testosteron er på et normalt pubertetsnivå (14).

Heterozygot mutasjon i genet for TSH-reseptoren kan føre til vedvarende aktivering og sporadisk eller autosomt dominant arvelig non-autoimmun hyperthyroidisme som kan være kongenitt eller debutere i småbarnsalder (15).

Endokrine sykdommer fremkalt av mutasjoner i gener for G-proteiner

Tabell 2 gir en oversikt over endokrine sykdommer fremkalt av mutasjoner i genene som koder for $G\alpha$.

Pseudohypoparathyroidisme og Albright hereditær osteodystrofi

I sitt klassiske arbeid fra 1942 beskrev Albright og medarbeidere pseudohypoparathyroidisme (PHP) som det første hormonresistens-syndrom. Pasienter med PHP er karakterisert ved hypokalsemi, hyperfosfatemi, forhøyet serum konsentrasjon av PTH og redusert kalsemisk og fosfaturisk respons på injeksjon av PTH. I tillegg har pasientene et klinisk syndrom med kortvoksthet, kort nakke, sentral adipositas, rundt ansikt, braktydakti, sukutan bendannelse og mental retardasjon som blir sammenfattet under begrepet Albright hereditære osteodystrofi (AHO). Ti år senere beskrev Albright og medarbeidere et syndrom med AHO uten tegn til PTH-resistens. Dette syndromet ble betegnet som pseudo-pseudohypoparathyroidisme (PPHP). Familiær PHP viser i de fleste tilfeller autosomal dominant arvegang.

Siden aktivering av $G\alpha$ stimulerer dannelsen av cAMP (Figur 1) etter injeksjon av PTH, kan måling av cAMP konsentrasjonene i serum og urin brukes i diagnostikk av PHP. Som vist i tabell 2, har man etterhvert fått et ganske heterogent og sammensatt spektrum av PHP med eller uten de kliniske manifestasjoner av AHO (1-3). Pseudohypoparathyroidisme type Ia (PHPIa) er maternelt transmittert og foruten PTH-resistens kan det være resistens mot andre hormoner knyt-

tel til $Gs\alpha$ -aktivitet som TSH og gonadotropiner sammen med symptomer på AHO (Tabell 2). PPH1b som bare viser resistens mot PTH, er paternelt transmittert. Ved paternell transmisjon kan AHO også opptre som eneste manifestasjon. Pasienter med PPH1a har omtrent 50 % reduksjon i $Gs\alpha$ -aktiviteten i cellemembranene i erythrocytter, fibroblaster og trombocytter. PPH1a og PPHP finnes ofte i en og samme familie og har samme 50 % reduksjon i $Gs\alpha$ -aktiviteten i cellemembraner. I motsetning til slektninger med PPH1a, viser pasienter med PPHP normal cAMP ekskresjon i urinen etter en PTH-injeksjon.

Studier av familier med både PPH1a og PPHP reiser spørsmålet om hvorfor svikt i $Gs\alpha$ -aktiviteten med samme genmutasjon kan vise forskjellig fenotype, og da særlig i forhold til den generelle hormonresistens ved PPH1a (1-3). Det har vist seg at fenotypen er avhengig av om det muterte gen er nedarvet gjennom moren eller faren. Med ett unntak har familiestudier således vist at maternell transmisjon av et mutert $Gs\alpha$ -gen fører til komplett ekspresjon av PPH1a, mens paternell transmisjon av den samme mutasjon medfører PPHP og i noen tilfeller bare AHO. Genomisk imprinting kan gi en forklaring på den paternelle transmisjon av PPH1b (2,3). Til nå er det påvist omtrent 70 gener som viser parental spesifikk ekspresjon på grunnlag av genomisk imprinting defekt. En del av disse gener er viktig for vekst og utvikling slik som genene for Prader Willi syndrom, Angelman syndrom og Beckwith Wiedeman syndrom.

McCune-Albright syndrom

Syndromet som ble beskrevet av McCune i 1936 og Albright og medarbeidere i 1937, er karakterisert ved polyostotisk fibrøs dysplasi, café-au-lait pigmentering av huden og autonom endokrin hyperfunksjon. Den klassiske endokrine forstyrrelsen var gonadotropin-uavhengig pubertetas precoc, men akromegali, hyperthyroidisme og overaktivitet av binyrebarken er også beskrevet. Syndromet opptre sporadisk.

De affiserte endokrine organer, dvs gonader, hypofyse, thyreoidea og binyrebarken blir alle overstimulert ved økt cAMP produksjon som dermed forsterker den cAMP avhengige signaloverføringen. Alle til nå undersøkte tilfeller har vist den samme aktiverende mutasjon i genet som koder for $Gs\alpha$ med mosaikkdistribusjon av gen-

defekten i de forskjellige vev (16). Dette passer med hypotesen om at mutasjonen i $Gs\alpha$ er tidlig postzygotisk som vil føre til manifestasjoner med vid spredning og opptreden av mosaikk ekspresjon i de affiserte vev. Økt cAMP produksjon kan også forklare hyperpigmenteringen som er mediert gjennom det melanocytstimulerende hormon som har sin virkningsmekanisme knyttet til GPCR og aktivering av $Gs\alpha$ til økt cAMP produksjon (Figur 1). Mangfoldet av kliniske manifestasjoner vil avhenge av tidspunktet for den postzygotiske mutasjon slik at tidlig mutasjon vil gi de alvorligste og i noen tilfeller potensielt letale manifestasjoner (17).

Sluttkommentar

De seneste års funn av et stadige økende antall av spontane og arvelige mutasjoner av gener som koder for GPCR og G-protein som årsak til et ekspanderende antall endokrine forstyrrelser, har allerede fått betydelige implikasjoner for vår forståelse av struktur og funksjon av disse signalproteiner. Familiestudier av f. eks. pasienter med PHP, PPHP og AHO kan tidligere ha virket forvirrende både når det gjelder klassifisering og arvegang. Nyere forståelse av patogenese har gitt mulighet for differensiering av subtyper for PHP, mer presis diagnostikk og bedret innsikt i den genetiske transmisjon av de varierende fenotyper. Det siste har også åpnet mulighet for mer presis genetisk rådgivning.

Foreløpig er de kliniske implikasjoner for utvidede diagnostiske metoder og behandlingssprinsipper mer begrensede. For de fleste endokrine sykdommer som er involvert vil den funksjonelle diagnose fortsatt ha sin basis i måling av de relevante hormoner, og behandlingen vil fortsatt primært være basert på substitusjon av hormoner ved hormonell svikt, eller korreksjon av hypersekresjon på medikamentell eller kirurgisk basis.

Direkte mutasjonsdiagnostikk på rutinebasis er foreløpig ikke aktuell, men nye genteknologiske fremskritt kan endre på dette. Det er også mulig at det kan bli utviklet inverse agonister for reseptorer som er vedvarende aktivert, eller spesielle agonister for inaktive reseptorer eller G-protein. Man kan også tenke seg utvikling av genterapi for enkelte tilstander, men det ligger i så fall et stykke inn i fremtiden.

Referanser

1. Farfel Z, Bourne HR, Iri T. The expanding spectrum of G protein diseases. *New Engl J Med* 1999; 340: 1012-9.
2. Weinstein LS, Shuhua YU, Warner DR, Jie Liu. Endocrine manifestations of stimulatory G protein mutations in endocrine disease. *Endocrine Rev* 2001; 22: 675 - 705.
3. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. *Euro J Endocrinol* 2001; 145: 543-59.
4. Weber A, Toppari J, Harvey RD. Adreno-corticotropin receptor gene mutation in familial glucocorticoid deficiency: relationship with clinical features in four families. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 65-71.
5. Wajnrach MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua Jr SC, Leibel RL. Nonsense mutation in human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to little mouse. *Nature Genetics* 1996; 12: 88 - 90.
6. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: dwarfing of Sindh. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4065-74.
7. Sunthornthepravakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *New Engl J Med* 1995; 332: 155-60.
8. Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Activating and inactivating mutations of LH receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 137 - 42.
9. Chan WY. Molecular, genetic, biochemical, and clinical implications of gonadotropin receptor mutations. *Mol Genet Metab* 1998; 63: 75-84.
10. Martens JW, Verhof-Post M, Abelin N, Ezabella M, Toledo SP, Brunner HG. A Homozygeous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial Leydig cell hypoplasia: Correlation between receptor activity and phenotype. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 775-84.
11. Pasel K, Schulz A, Timmermann K, Linnemann K, Holtzenbein M, Jaaskelainen J, Gruters A et al. Functional characterization of the molecular defects causing nephrogenic diabetes insipidus in eight families. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1703-10.
12. Brown EM, Polla M, Seidman CE et al. Calcium-ion-sensing cell surface receptors. *New Engl J Med* 1994; 333: 234-40.
13. Pollak MR, WuChou Y-H, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML. Familial hypocalciuric - hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism: effect of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 1994; 93: 1108-12.
14. Laue L, Chan WY, Hsueh AJW, Kudo M, HSU SY, Wu SM et al. Genetic heterogeneity of constitutively activating of the human luteinizing receptor in familial male- limited precocious puberty. *Proc Acad Sci USA* 1995; 92: 1906-10.
15. Gruters A, Schoneberg T, Biberman H, Krude H, Krohn HP, Dralle H et al. Severe congenital hyperthyroidism caused by a germ line neo mutation in the extracellular portion of the thyreotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1431-6.
16. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spigel AM. Activating mutation of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *New Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
17. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM et al. Severe endocrine and non endocrine manifestations of the McCune Albright syndrome associated with activating mutation of the stimulatory G protein Gs. *J Pediatr* 1993; 123: 509-18.
18. Lefkowitz RJ. G proteins in medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 186-7.