

## ASPECTELE GENETICE ALE SINDROMULUI CUSHING

Olga Roenco

Conducător științific: Svetlana Capcelea

Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Sindromul Cushing este caracterizat prin manifestări multisistemice determinate de hipercortizolemie și hiperaldosteronemie la persoanele cu adenom hipofizar hipersecretant de ACTH sau cu formațiune tumorală benignă în suprarenală. Au fost studiate variațiile genetice, care cauzează dezvoltarea tumorilor benigne adrenocorticale sau hipofizare. **Scopul lucrării.** Studiarea aspectelor genetice ale sindromului Cushing. **Material și metode.** Analiza articolelor științifice PubMed. **Rezultate.** Genele vizate în dezvoltarea patologiei hipofizare sunt: USP8, GNAS, RASD1, PRKAR1A, AIP, CABLES1, MEN1, RET, CDKN1B, TSC1 / TSC2, iar mecanismele patogenetice sunt rezistența la feedbackul negativ al glucocorticoizilor, dereglarea ciclului celular, supraexpresia receptorilor membranari. Genele afectate în patologia adrenală sunt implicate în supraactivarea căilor cAMP și WNT/CTNNB1, supraexpresia enzimelor steroidogene PRKACA, MEN1 și APC; în expresia ectopică a GPCR și ACTH, supraactivarea căilor cAMP și WNT/CTNNB1, supraexpresia enzimelor steroidogene ARMC5, GIPR, MC2R și PRKACA; în supraactivarea căilor cAMP - PRKAR1A, PRKAR1A, PDE8B, PDE11A, PRKACA și GNAS; în semnalizarea deficitară a TP53/RB1 și afectarea remodelării cromatinei, supraactivarea căii WNT/CTNNB1 - APC, ZNRF3, APC, CTNNB1, CDKN2A, CDK4, RB1, MDM2, TP53, MEN1, DAXX, ATRX, CDKN1C, WTX, TP53, MEN1, CREBBP și EP300. Genele implicate în hipersecreția de ACTH ectopică sunt RET, TP53, RB1, MEN1, RET, NF1, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, FH, MAX și TMEM127, ce afectează producția de ACTH sau CRH de către țesutul neuroendocrin tumoral. **Concluzii.** Sindromul Cushing este o patologie multifactorială cauzată de mai multe mecanisme genetice care au fost și încă sunt studiate pentru inițierea terapiei țintite și pentru a preveni boala. **Cuvinte-cheie:** Sindromul Cushing, hipercortizolemia, hiperaldosteronemia, terapia țintită.

## THE GENETIC ASPECTS OF CUSHING'S SYNDROME

Olga Roenco

Scientific adviser: Svetlana Capcelea

Department of Molecular Biology and Human Genetics, Nicolae Testemițanu University

**Background.** Cushing's syndrome is characterized by multisystemic manifestations of hypercortisolemia and hyperaldosteronism in individuals with ACTH-secreting pituitary adenoma or benign adrenal lesions. Genetic variations that cause the development of benign adrenocortical or pituitary tumors have been studied. **Objective of the study.** To study the genetic aspects of Cushing's syndrome. **Material and methods.** Analysis of PubMed scientific articles. **Results.** The genes responsible for pituitary pathology's development are: USP8, GNAS, RASD1, PRKAR1A, AIP, CABLES1, MEN1, RET, CDKN1B, TSC1 / TSC2. Their pathogenetic mechanisms are Resistance to glucocorticoid negative feedback, cell cycle dysregulation, overexpression of membrane receptors. The genes affected in adrenal pathology: In overactivation of the cAMP and WNT/CTNNB1 pathways, overexpression of steroidogenic enzymes, affected genes are: PRKACA, MEN1 and APC; In ectopic GPCR and ACTH expression, overactivation of the cAMP and WNT/CTNNB1 pathways, overexpression of steroidogenic enzymes, affected genes are: ARMC5, GIPR, MC2R and PRKACA; In overactivation of the cAMP pathway, affected genes are: PRKAR1A, PRKAR1A, PDE8B, PDE11A, PRKACA and GNAS; In impaired TP53/RB1 signaling and chromatin remodeling, overactivation of the WNT/CTNNB1 pathway, affected genes are: APC, ZNRF3, APC, CTNNB1, CDKN2A, CDK4, RB1, MDM2, TP53, MEN1, DAXX, ATRX, CDKN1C, WTX, TP53, MEN1, CREBBP and EP300. The genes involved in ectopic ACTH hypersecretion are: RET, TP53, RB1, MEN1, RET, NF1, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, FH, MAX and TMEM127 which disrupts the production of ACTH or CRH by tumoral neuroendocrine tissue. **Conclusion.** Cushing's syndrome is a multifactorial pathology caused by several genetic mechanisms that have been and continue to be studied to establish the „targeted therapy” and to prevent the disease itself. **Keywords:** Cushing's syndrome, hypercortisolemia, hyperaldosteronism, targeted therapy.