

PRACE POGLĄDOWE

Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1013–1018
ISSN 1230-025X

BOŻENA BIDZIŃSKA, URSZULA TWOROWSKA, MAREK DEMISSIE, MAREK BOLANOWSKI,
ANNA BOHDANOWICZ-PAWLAK, ANDRZEJ MILEWICZ

Polimorfizm receptora glukokortykoidowego – implikacje kliniczne

Glucocorticoid Receptor Polymorphism – Clinical Implications

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wynik działania glukokortykoidów nie zawsze jest jednakowy i może zależeć od wielu czynników. Jednym z nich jest istnienie wariantów polimorficznych receptora glukokortykoidowego (GR) zmieniających jego wrażliwość na działanie tych hormonów. Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście takich polimorfizmów. Najczęściej opisywany N363S, polegający na zastąpieniu asparaginy seryną w białku receptora, jest wiązany ze zwiększoną wrażliwością na glukokortykoidy. W wielu badaniach wykazano jego związek z otyłością i innymi składowymi zespołu metabolicznego oraz z tendencją do niższych wartości BMD. Inny, często opisywany polimorfizm BclII również wydaje się predysponować do otyłości, wyższych wartości ciśnienia tętniczego i aterogennych zmian w profilu lipidowym. Z kolei polimorfizm ER22/23EK wiąże się z mniejszą wrażliwością na glukokortykoidy i wykazuje ochronny wpływ w kontekście zmian metabolicznych zachodzących pod wpływem tych hormonów. Poza wymienionymi wyżej wariantami, opisano jeszcze wiele innych mutacji i polimorfizmów GR, które mogą zmieniać wrażliwość receptora i odgrywać rolę w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym oraz również wpływać na efekt leczenia glukokortykoidami (np. schorzeń hematologicznych). Doniesienia te są stosunkowo nowe i wymagają wielu badań, które pozwolą zweryfikować znaczenie tych polimorfizmów (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1013–1018*).

Słowa kluczowe: polimorfizm receptora glukokortykoidowego, N363S, BclII, wrażliwość na glukokortykoidy, otyłość, osteoporoza.

Abstract

Effects exerted by glucocorticoids not always are equal and may be determined by many factors. One of them is the glucocorticoid receptor (GR) polymorphism, which can alter glucocorticoid sensitivity. Until now several of such polymorphisms were identified. The most frequently described, N363S, in which asparagine is substituted by serine in the GR protein, is associated with a higher sensitivity to glucocorticoids. In many studies the relationship between this polymorphism and obesity and other components of metabolic syndrome, as well as lower values of BMD were observed. The other frequently described is BclII polymorphism. This polymorphism also seems to predispose to obesity, higher blood pressure and atherogenic changes in lipid profile. Next, ER22/23EK polymorphism is associated with lower glucocorticoid sensitivity and has protective influence in the context of metabolic changes caused by glucocorticoids. Beside mentioned above, there were many other mutations and GR polymorphisms described, which can alter the sensitivity to glucocorticoids and thus play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases, as well as may influence glucocorticoid treatment effects (eg. in hematological diseases). Those reports are relatively new and require a number of studies, which can verify the significance of those polymorphisms (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1013–1018*).

Key words: glucocorticoid receptor polymorphism, N363S, BclII, sensitivity to glucocorticoids, obesity, osteoporosis.

Glukokortykoidy, jako ważny czynnik regulacyjny, odgrywają istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych oraz mają szeroki wpływ na roz-

wój i metabolizm komórek. Ze względu na ich przeciwzapalne i immunosupresyjne właściwości, glukokortykoidy należą do leków szeroko stosowa-

wanych w terapii chorób o podłożu immunologicznym, takich jak astma, reumatoidalne zapalenie stawów, oraz w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu w transplantologii [1]. Jednak wynik działania tych hormonów nie zawsze jest jednakowy [2]. Różnice we wrażliwości na glukokortykoidy istnieją między poszczególnymi gatunkami, jednostkami, tkankami, typami komórek, a nawet stadiami cyklu komórkowego i mogą mieć określone implikacje kliniczne [3, 4]. Wrażliwość na glukokortykoidy może być determinowana przez wiele czynników, które wynikają ze złożonego mechanizmu działania tych hormonów. W naszych rozważaniach zajmiemy się tymi, które wiążą się z występowaniem mutacji/wariantów polimorficznych receptora glukokortykoidowego, mogących zmieniać jego aktywność.

Funkcja receptora glukokortykoidowego

Niezwiązany z ligandem receptor glukokortykoidowy (glucocorticoid receptor, GR) znajduje się w cytoplazmie, tworząc heterodimeryczny kompleks z białkami szoku termicznego (heat shock protein; hsp). Wiązanie receptora z hsp utrzymuje receptor w formie nieaktywnej. Główną rolę w heterodimerze odgrywa białko hsp90. Poznano też inne białka, które są odpowiedzialne za stabilizację tego kompleksu: p23, p60, hsp40 oraz hsp70 [5]. Zaktywowany przez ligand GR podlega zmianom konformacji, dochodzi do odłączenia od białek szoku termicznego i receptor w formie homodimeru jest transportowany przez pory jądrowe do jądra komórkowego, gdzie oddziałuje z GRE (glucocorticoid response element) jako zależny od ligandu czynnik transkrypcyjny [6]. GRE jest zlokalizowany w regionie promotorowym genów docelowych. Oddziaływanie to może nasilać lub hamować transkrypcję genów docelowych. Możliwe jest również modulowanie ekspresji genów przez interakcję z innymi białkami jądrowymi, takimi jak AP-1 [7] lub NF- κ B [8].

Budowa receptora glukokortykoidowego oraz znaczenie jego izoform

Receptor glukokortykoidowy należy do rodziny receptorów steroidowych i posiada charakterystyczną dla tej grupy budowę [9]. Zawiera trzy domeny funkcjonalne:

– domena N-końcowa, zwana „immunogenną”, składa się z aminokwasów od 1 do 420 i za-

wiera sekwencje odpowiedzialne za aktywację genów docelowych i prawdopodobnie interakcje z innymi czynnikami transkrypcyjnymi [10];

– domena środkowa, wiążąca DNA, zbudowana z aminokwasów 421–488, zawiera „palce cynkowe” [10], ta część receptora bierze udział w dimeryzacji, translokacji do jądra komórkowego [11] i transaktywacji [12];

– domena C-końcowa, wiążąca ligand, obejmuje aminokwasy 527–777, poza wiązaniem ligandu [10], odpowiada za wiązanie z białkami szoku termicznego (hsp) [13], translokację do jądra komórkowego [11], dimeryzację [14] i transaktywację receptora [15].

Receptor glukokortykoidowy jest kodowany przez gen zlokalizowany na chromosomie 5 (*locus* 5q31) [16]. Gen ten jest złożony z 9 eksonów [17]. Istnieją dwie wysokohomologiczne izoformy ludzkiego GR różniące się odcinkiem C-końcowym: GR α oraz GR β [18]. Sekwencja aminokwasów w obu formach jest identyczna do aminokwasu 727 włącznie. Dalej w łańcuchu GR α znajduje się jeszcze 50 aminokwasów, w GR β natomiast – 15 niehomologicznych aminokwasów [17]. Matrycowy RNA (mRNA) dla GR α i GR β różni się zatem eksonem 9. Różnice te są wynikiem alternatywnego składania genu. Pozostałe eksony 1–8 są jednakowe w obu izoformach. GR α jest formą dominującą, wykazuje większą ekspresję, lepsze właściwości wiązania ligandu oraz aktywność transkrypcyjną i został dotychczas lepiej zbadany [10, 17, 18]. Izofорма GR β była przedmiotem badań Oakleya et al. W badaniach tych wykazano, że GR β *in vivo* nie wiąże agonistów, takich jak deksametazon ani też antagonistów, jak RU38486. GR β pierwotnie występuje w jądrze komórkowym, niezależnie od stanu aktywacji receptora. W przypadku braku GR α , GR β jest transkrypcyjnie nieaktywny, natomiast gdy obie izoformy podlegają ekspresji w tej samej komórce, GR β oddziałuje jako inhibitor aktywności GR α i hamuje jego działanie [19]. Z tego powodu wysunięto hipotezę, że zmniejszona wrażliwość na glukokortykoidy może być wynikiem nadmiernej ekspresji formy β receptora.

Wykazano ponadto obecność trzeciej formy mRNA dla GR. Charakteryzuje się tym, że oprócz eksonów 1–8 zawiera zarówno ekson 9 α , jak i 9 β , między którymi występuje tzw. „region J”. Ekspresja tego mRNA jest najwyższa w większości tkanek w porównaniu do pozostałych dwóch form [25]. Jej znaczenie nie zostało wyjaśnione, wiadomo jednak, że forma ta najprawdopodobniej podlega translacji w kierunku izoformy GR α .

O dalszej różnorodności mRNA dla GR decyduje ekson 1. Wiadomo, że co najmniej 3 różne promotory regulują aktywność genu GR, w wyni-

ku czego 3 różne eksony mogą być transkrybowane: 1A, 1B oraz 1C. W wyniku alternatywnego składowania ekson 1A ponadto może występować w 3 różnych wersjach: 1A1, 1A2 i 1A3 [20]. Transkrypty GR zawierające eksony 1A1, 1A2, 1B oraz 1C podlegają ekspresji w różnym stopniu w wielu liniach komórkowych komórek raka, natomiast transkrypty zawierające ekson 1A3 – w liniach komórkowych nowotworów krwi. W przyszłości może mieć to znaczenie w diagnostyce, prognozowaniu i leczeniu białaczek limfocytarnych, wywodzących się z limfocytów T, jak również chłoniaków [20].

Polimorfizm receptora glukokortykoidowego

Jak już wspomniano na początku, istnieje duża różnorodność we wrażliwości na glukokortykoidy między jednostkami [21] i wiele badań dowodzi, że jest ona związana z istnieniem polimorfizmu genu GR. Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście takich polimorfizmów [22], z których zostaną omówione cztery mające największe znaczenie kliniczne.

Polimorfizm N363S

Jednym z częściej opisywanych polimorfizmów GR jest zamiana adeniny na guaninę w kodonie 363, w eksonie 2 genu GR, która powoduje zastąpienie asparaginy seryną w białku receptora. [23]. W badaniach HuiZenga et al. wykazano, że polimorfizm ten, określany jako N363S, wiązał się z większą wrażliwością na glukokortykoidy w aspekcie supresji kortyzolu i odpowiedzi insulinowej po podaniu małej dawki deksametazonu (0,25 mg) [21]. Stwierdzono ponadto, że heterozygotyczni nosiciele omawianego polimorfizmu mają większy indeks masy ciała (body mass index, BMI) w porównaniu z osobami, u których nie wykazano tego polimorfizmu ($BMI 28,1 \pm 1,09 \text{ kg/m}^2$ vs $26,6 \pm 0,26 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,07$) [21]. W kolejnych latach przeprowadzono liczne badania dotyczące związku polimorfizmu N363S z otyłością. Wyniki nie są jednoznaczne. W badaniach szwedzkich i duńskich nie wykazano istnienia takiego związku [24, 25]. Z kolei w badaniach angielskich stwierdzono wyższe wartości wskaźnika talia-biodra (WHR, waist-to-hip ratio), ale jedynie u mężczyzn będących heterozygotami w stosunku do wariantu N363S. U kobiet nie wykazano takiej zależności, nie stwierdzono również związku między omawianym wariantem a BMI u żadnej z płci [26]. Natomiast Lin et al. dowodzili istnienia silnego zwią-

ku między polimorfizmem N363S a BMI wśród mieszkańców Australii pochodzenia brytyjskiego, wykazując, że wariant N363S genu GR występuje u 83% osób z nadwagą i prawidłowym ciśnieniem tętniczym, i aż u 100% osób, u których stwierdzono współistnienie nadwagi i nadciśnienia [27]. Z kolei w badaniach Roussel et al. poszukiwano związku polimorfizmu N363S z otyłością i wartościami glikemii u osób chorych na cukrzycę typu 2 [28]. Dwadzieścia spośród 369 przebadanych osób było heterozygotycznymi nosicielami wariantu N363S. Występowanie nadwagi wśród nich było częstsze niż wśród osób, u których nie stwierdzono polimorfizmu (100% vs 73%, $p = 0,003$). Średnie wartości masy ciała oraz BMI były znacząco wyższe u heterozygot w porównaniu z typem „dzikiem”. Dane te wskazują zatem, że wariant N363S może predysponować do występowania nadwagi u chorych na cukrzycę typu 2. Również badania Di Blasio et al. przemawiają za istnieniem zależności między BMI a genotypem GR [29]. W badaniach tych częstość występowania allelu N363S wynosiła 2,3% u osób z otyłością i 0,9% u osób z należną masą ciała. Nosiciele tego polimorfizmu mieli wyższe wartości BMI, aczkolwiek w podgrupie mężczyzn różnice nie osiągnęły istotności statystycznej [29].

Niejednorodność omówionych wyników badań może wynikać z faktu, że polimorfizm N363S występuje stosunkowo rzadko i różnice w doborze badanej populacji, jak również różne kryteria oceny otyłości lub wrażliwości na insulinę mogą przyczynić do powstania tych rozbieżności. Nie bez znaczenia jest również, że otyłość jest determinowana wieloczynnikowo i poligenowo, efekt wywołowany przez ten jeden polimorficzny gen może być więc trudny do uchwycenia.

Patofizjologiczny mechanizm, który tłumaczyłby rolę polimorfizmu N363S w rozwoju otyłości nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. Spekulacje dotyczą większej wrażliwości nosicieli tego polimorfizmu na działanie glukokortykoidów, co miałyby prowadzić do zwiększonego wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec glukokortykoidowy i teoretycznie mogłoby skutkować zwiększoną lipogenezą i wyższymi wartościami BMI [29].

Jak wiadomo, otyłość jest jedną ze składowych zespołu metabolicznego, który jest obciążony zwiększonym ryzykiem zapadalności na chorobę niedokrwinną serca (ch.n.s.). Pojawilo się zatem pytanie, czy polimorfizm N363S, wykazując związek z otyłością może także wiązać się z występowaniem ch.n.s.? W badaniach Lin et al. wykazano większą częstość występowania allelu N363S u osób z ch.n.s., w tym także wśród osób z prawidłową masą ciała, co mogłoby przemawiać

za pierwotnym związkiem tego polimorfizmu z ch.n.s. [30]. Osoby będące nosicielami polimorfizmu miały bardziej aterogenny profil lipidowy, co mogłoby tłumaczyć patofizjologiczne podstawy tego zjawiska [30].

Tkanka kostna jest jedną z ważniejszych tkanek docelowych dla glukokortykoidów. Wiadomo, że przewlekłe leczenie glukokortykoidami prowadzi do ubytku masy kostnej i zwiększonego ryzyka złamań. Około 90% pacjentów przewlekłe otrzymujących glukokortykoidy ma znaczącą osteoporozę, zagrażającą złamaniami patologicznymi [31]. Glukokortykoidy hamują procesy tworzenia kości oraz pobudzają resorpcję kości zarówno w warunkach *in vitro* [32], jak i *in vivo* [33], co prowadzi do szybkiej utraty masy kostnej. Jednak utrata gęstości BMD u chorych leczonych glukokortykoidami wykazuje indywidualne różnice. Mogą być uwarunkowane wieloma czynnikami i zależeć m.in. od stopnia ekspresji GR oraz istnienia jego polimorficznych wariantów [21]. Hui-zenga et al. stwierdzili niższe wartości BMD u nosicieli polimorfizmu N363S w porównaniu z grupą kontrolną (Z-scores: $-0,48$ vs. $0,02$ respectively, $p = 0,08$) [21]. W aspekcie zwiększonej wrażliwości na glukokortykoidy, jaka jest obserwowana u nosicieli tego polimorfizmu N363S, obserwacja ta wydaje się dość istotna. Mimo to w literaturze światowej, oprócz badań Lei et al. [34], w których jednak nie stwierdzono występowania polimorfizmu N363S w populacji chińskiej, brak jest dalszych danych dotyczących związku polimorfizmu GR z osteoporozą.

Polimorfizm BclII

Drugim, często opisywanym polimorfizmem GR jest polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (restriction fragment length polymorphism, RFLP) BclII (fragmenty 4,5 i 2,3 kb), określany tak od nazwy enzymu restrykcyjnego, który jest używany do jego identyfikacji [35].

Podobnie jak poprzedni, również i ten polimorfizm był szeroko badany w aspekcie jego związku z otyłością. W badaniach Weaver et al. obejmujących grupę kobiet w okresie okołomenopauzalnym, stwierdzono, że jakkolwiek częstość alleli BclII była podobna w grupie kobiet otyłych i z należną masą ciała, to polimorfizm ten wykazywał istotną korelację ze wskaźnikami gospodarki węglowodanowej. U kobiet będących homozygotycznymi nosicielkami fragmentu 4,5 kb obserwowano wyższe poziomy insuliny na czczo oraz wyższe wartości współczynnika HOMA [36]. W innych badaniach natomiast zaobserwowano zależność między występowaniem tego polimorfizmu

a otyłością trzewną i nadciśnieniem tętniczym [37]. Stwierdzono też, że heterozygotyczni nosiciele allelu 4,5 kb wykazują większe predyspozycje do gromadzenia tkanki tłuszczowej z wiekiem. Tendencja ta szczególnie wyraźnie zaznacza się u kobiet [38]. Badano również potencjalny efekt, jaki może wywierać występowanie polimorfizmu BclII na skład ciała i zmiany metaboliczne w odpowiedzi na trwające 100 dni przekarmianie [39]. W tym przypadku genotyp 2,3/2,3 kb okazał się czynnikiem predysponującym do większego przyrostu masy ciała, aterogennych zmian w profilu lipidowym i wyższych wartości ciśnienia tętniczego [39].

W ostatnich badaniach di Blasio et al. przeprowadzonych wśród osób otyłych (średnie wartości BMI $45,9 \pm 0,9$ kg/m²), nie stwierdzono różnic antropometrycznych i metabolicznych u nosicieli różnych wariantów polimorfizmu BclII [36]. Zaobserwowano natomiast, że osoby będące jednocześnie nosicielami polimorfizmu BclII oraz N363S miały tendencje do wyższego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, co może stanowić o większym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie [29].

Polimorfizm ER22/23EK

Kolejny, rzadziej opisywany polimorfizm receptora glukokortykoidowego jest spowodowany przez dwie mutacje punktowe. Pierwsza z nich, w pozycji 198 nukleotydu jest niema. W kodonie 22 dochodzi do zamiany nukleotydów: GAG na GAA, jednak oba te kodony kodują kwas glutaminowy (E). Druga mutacja, w kodonie 23, polegająca na zamianie AGG na AAG, prowadzi do zastąpienia argininy (R) na lizynę (K) w łańcuchu białkowym receptora. W badaniach *in vitro* wydawało się, że mutacja nie ma żadnego wpływu na aktywność GR [40]. Tymczasem w badaniach *in vivo* okazało się, że nosiciele tego polimorfizmu, w przeciwieństwie do szeroko opisywanego wcześniej polimorfizmu N363S, wykazują mniejszą wrażliwość na działanie glukokortykoidów, mają niższe stężenia cholesterolu i insuliny [41].

ATTTA motyw

Niedawno opisany został polimorfizm w eksonie 9 β , w regionie 3' UTR (untranslated region; region niepodlegający translacji) genu GR, który polega na zamianie adeniny na guaninę w tzw. motywie ATTTA [42]. Polimorfizm ten został zidentyfikowany u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i udowodniono, że wykazuje silny

związek z tą jednostką chorobową. Przyczynia się do większej stabilności mRNA dla GR β , tym samym zwiększając ekspresję formy β receptora, która jak wiadomo działa jako inhibitor GR α . W ten sposób wytwarza się zmniejszona wrażliwość na endogenne glukokortykoidy, co może mieć znaczenie w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów [42].

Poza wyżej omówionymi, opisano jeszcze wiele mutacji i polimorfizmów GR, które mogą zmieniać wrażliwość receptora i odgrywać rolę w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym [43] lub mogą mieć wpływ na efekt leczenia glukokortykoidami (np. schorzeń hematologicznych) [44]. Doniesienia te są stosunkowo nowe i wymagają badań, które pozwolą zweryfikować ich znaczenie.

Piśmiennictwo

- [1] **Boumays DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE:** Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Int Med* 1993, 119, 1198–1208.
- [2] **Kino T, Chrousos GP:** Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Endocrinol* 2001, 169, 437–445.
- [3] **Ebrecht M, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer D, Kern S, Rohleder N, Walker B, Kirschbaum C:** Tissue Specificity of Glucocorticoid Sensitivity in Healthy Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 3733–3739.
- [4] **Hsu SC, DeFranco DB:** Selectivity of cell cycle regulation of glucocorticoid receptor function. *J Biol Chem* 1995, 270, 3359–3364.
- [5] **Pratt WB, Toft DO:** Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endo Rev* 1997, 18, 306–360.
- [6] **Tsai SY, Carlstedt-Duke J, Weigel NL, Dahlman K, Gustafsson JA, Tsai MJ, O'Malley BW:** Molecular interactions of steroid hormone receptor with enhancer element: evidence for receptor dimer formation. *Cell* 1988, 55, 361–369.
- [7] **Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, Cato AC, Gebel S, Ponta H, Herrlich P:** Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 1990, 62, 1189–1204.
- [8] **Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS Jr:** Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 1995, 15, 943–953.
- [9] **Evans RM:** The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988, 240, 889–895.
- [10] **Giguere V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM:** Functional domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell* 1986, 46, 645–652.
- [11] **Picard D, Yamamoto KR:** Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 1987, 6, 3333–3340.
- [12] **Lefstin JA, Thomas JR, Yamamoto KR:** Influence of a steroid receptor DNA-binding domain on transcriptional regulatory functions. *Genes Dev* 1994, 8, 2842–2856.
- [13] **Dalman FC, Scherrer LC, Taylor LP, Akil H, Pratt WB:** Localization of the 90-kDa heat shock protein binding site within the hormone-binding domain of the glucocorticoid receptor by peptide competition. *J Biol Chem* 1991, 266, 3482–3490.
- [14] **Dalman-Wright K, Wright APH, Gustafsson JA:** Determinants of high-affinity DNA binding by the glucocorticoid receptor: evaluation of receptor domains outside the DNA-binding domain. *Biochemistry* 1992, 31, 9040–9044.
- [15] **Lanz RB, Rusconi S:** A conserved carboxy-terminal subdomain is important for ligand interpretation and transactivation by nuclear receptors. *Endocrinology* 1994, 135, 2183–2195.
- [16] **Giuffra LA, Kennedy JL, Castiglione CM, Evans RM, Wasmuth JJ, Kidd KK:** Glucocorticoid receptor maps to the distal long arm of chromosome 5. *Cytogenet Cell Genet* 1988, 49, 313–314.
- [17] **Encio IJ, Detera-Wadleigh S:** The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1991, 266, 7182–7188.
- [18] **Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, Thompson EB, Rosenfeld MG, Evans RM:** Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985, 318, 635–641.
- [19] **Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA:** The human glucocorticoid receptor beta-isoform: expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem* 1996, 271, 9550–9559.
- [20] **Breslin MB, Geng CD, Vedeckis WV:** Multiple promoters exist in the human GR gene, one of which is activated by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 2001, 15, 1381–1395.
- [21] **Huizenga NATM, Koper JW, De Lange P, Pols HAP, Stolk RP, Burget H, Grobbee DE, Brinkmann AO, De Jong FH, Lamberts SWJ:** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 144–151.
- [22] **Bray PJ, Cotton RG:** Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and *in vitro* mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* 2003, 21, 557–568.
- [23] **Koper JW, Stolk RP, de Lange P, Huizenga NA, Molijn GJ, Pols HA, Grobbee DE, Karl M, de Jong FH, Brinkmann AO, Lamberts SW:** Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. *Hum Genet* 1997, 99, 663–668.
- [24] **Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P:** Tsp509I polymorphism in exon 2 of the glucocorticoid receptor gene in relation to obesity and cortisol secretion: cohort study. *B Med J* 2001, 322, 652–653.

- [25] **Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Pedersen O:** The Asn363Ser variant of the glucocorticoid receptor gene is not associated with obesity or weight gain in Danish men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25, 1563–1565.
- [26] **Dobson MG, Redfern CPF, Unwin N, Weaver JU:** The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86, 2270–2274.
- [27] **Lin RCY, Wan GWYS, Morris BJ:** High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *Br Med J* 1999, 319, 1337–1338.
- [28] **Roussel R, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G:** The N363S polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with overweight in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2003, 59, 237–241.
- [29] **Di Blasio AM, van Rossum EFC, Maestrini S, Berselli ME, Tagliaferri M, Podestrá F, Koper JW, Liuzzi A, Lamberts SWJ:** The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clin Endocrinol* 2003, 59, 68–74.
- [30] **Lin RC, Wang XL, Morris BJ:** Association of coronary artery disease with glucocorticoid receptor N363S variant. *Hypertension*. 2003, 41, 404–407.
- [31] **Reid IR:** Glucocorticoid effects on bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 1860–1862.
- [32] **Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M, Nishiyama K, Chihara K:** Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by directly acting on hemopoietic blast cells and enhances osteoclast-like cell formation stimulated by parathyroid hormone and prostaglandin E2. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 734–741.
- [33] **Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, Fusilli S, Guggiellini G, Pileri M, Modoni S, di Giorgio A, Liuzzi A, Minisola S, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A:** Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 1863–1867.
- [34] **Lei SF, Deng FY, Liu XH, Huang QR, Qin Y, Zhou Q, Jiang DK, Li YM, Mo XY, Liu MY, Chen XD, Wu XS, Shen H, Dvornyk V, Zhao L, Recker RR, Deng HW:** Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner Metab* 2003, 21, 34–42.
- [35] **Murray JC, Smith RF, Ardinger HA, Weinberger C:** RFLP for the glucocorticoid receptor (GRL) located at 5q11-5q13. *Nucleic Acids Res* 1987, 15, 6765.
- [36] **Weaver JU, Hitman GA, Kopelman PG:** An association between a BcII restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol* 1992, 9, 295–300.
- [37] **Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, Carlsson B, Bouchard C, Bjorntorp P:** A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res* 2000, 8, 211–218.
- [38] **Tremblay A, Bouchard L, Bouchard C, Despres JP, Drapeau V, Perusse L:** Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 3141–3145.
- [39] **Ukkola O, Rosmond R, Tremblay A, Bouchard C:** Glucocorticoid receptor Bcl I variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis* 2001, 157, 221–224.
- [40] **de Lange P, Koper JW, Huizenga NA, Brinkmann AO, de Jong FH, Karl M, Chrousos GP, Lamberts SW:** Differential hormone-dependent transcriptional activation and -repression by naturally occurring human glucocorticoid receptor variants. *Mol Endocrinol* 1997, 11, 1156–1164.
- [41] **van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, Grobbee DE, de Jong FH, van Duyn CM, Pols HA, Lamberts SW:** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids *in vivo*, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002, 51, 3128–3134.
- [42] **Derijk RH, Schaaf MJ, Turner G, Datson NA, Vreugdenhil E, Cidlowski J, de Kloet ER, Emery P, Sternberg EM, Detera-Wadleigh SD:** A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001, 28, 2383–2388.
- [43] **Jiang T, Liu S, Tan M, Huang F, Sun Y, Dong X, Guan W, Huang L, Zhou F:** The phase-shift mutation in the glucocorticoid receptor gene: potential etiologic significance of neuroendocrine mechanisms in lupus nephritis. *Clin Chim Acta* 2001, 313, 113–117.
- [44] **Hillmann AG, Ramdas J, Multanen K, Norman MR, Harmon JM:** Glucocorticoid receptor gene mutations in leukemic cells acquired *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 2000, 60, 2056–2062.

Adres do korespondencji:

Bożena Bidzińska
Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.11.2003 r.
Po recenzji: 6.01.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 6.01.2004 r.

Received: 26.11.2003
Revised: 6.01.2004
Accepted: 6.01.2004