

Genetic aspects of premature ovarian failure

Alina Warenik-Szymankiewicz, Radosław Słopeń

Department of Endocrine Gynaecology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan

Summary

Among the causes of premature ovarian failure (POF) two groups of factors are reported: factors which lead to decrease of follicular number and factors which stimulate follicular atresia. In the first group genetic factors are the most important whereas in the second: enzymatic autoimmune, iatrogenic, toxins and infections are reported. In 1986 familial POF on the background of long arm of chromosome X deletion was reported. Other chromosomes which are important for normal ovarian

function are: chromosome 21 (AIRE gene), chromosome 11 (gene of β FSH, ATM gene), chromosome 3 (gene responsible for BEPS syndrome) and chromosome 2 (genes of FSH and LH receptors). In this review the role of these genes and results of several epidemiological studies are reported.

Key words: premature ovarian failure, genetic factors

Genetyczne podłoże przedwczesnego wygasania czynności jajników

Alina Warenik-Szymankiewicz, Radosław Słopeń

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Wśród przyczyn zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników (POF) wymienia się dwie grupy czynników: zaburzenia prowadzące do zmniejszenia liczby pęcherzyków jajnikowych oraz stany prowadzące do przyspieszonej atrezji pęcherzyków. W pierwszej grupie główną rolę odgrywają czynniki genetyczne, podczas gdy w drugiej takie przyczyny jak defekty enzymatyczne, zaburzenia autoimmunologiczne, czynniki jatrogenne, toksyny środowiskowe i zakażenia. W 1986 roku opisano rodzinne występowanie POF spowodowane delecją DNA w obrębie ramienia długiego chromosomu X (Xq). Kolejnymi chromosomami, które są istotne z punktu widzenia prawidłowej funkcji jajnika są: chromosom 21 (zawierający gen AIRE), chromosom

11 (gen podjednostki β FSH, gen ATM), chromosom 3 (gen odpowiedzialny za występowanie zespołu BEPS) oraz chromosom 2 (geny dla receptorów dla FSH i LH). W artykule omówiono rolę poszczególnych genów oraz wyniki odpowiednich badań epidemiologicznych.

Słowa kluczowe: przedwczesne wygasanie jajników, czynniki genetyczne



Katedra Endokrynologii Ginekologicznej
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego
ul. Polna 33
60 - 535 Poznań

Mianem przedwczesnego wygasania czynności jajników (premature ovarian failure - POF) określa się stan związany z wtórnym brakiem miesiączki, hypoestrogenizmem i podwyższonym poziomem gonadotropin u kobiet przed 40 rokiem życia. Częstość występowania POF wynosi 1 na 100 kobiet przed 40 rokiem życia i 1 na 1000 kobiet przed 30 rokiem życia. Według różnych opracowań stan ten dotyczy od 10 do 28% kobiet z pierwotnym brakiem miesiączki i od 4 do 18% kobiet z wtórnym brakiem miesiączki.

Historia badań nad POF sięga pierwszej połowy XX wieku. W latach 30-tych rozpoznawano tak zwaną „przedwczesną menopauzę” na podstawie podwyższonego poziomu gonadotropin w moczu badanych kobiet. W 1950 roku A. Atria opisał 20 pacjentek z „przedwczesną menopauzą”, u których

stwierdził wtórny brak miesiączki przed 40 rokiem życia, objawy hypoestrogenizmu, korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na stwierdzone objawy i związek pomiędzy wystąpieniem choroby a przebyłym zakażeniem wirusowym. Na początku lat 60-tych G. Hertz opisał cztery pacjentki z podwyższonym poziomem gonadotropin i obecnością licznych pęcherzyków w biopsji jajników. W 1969 roku C. Jones i H. Moraes-Ruehsen opisali 3 pacjentki z podobnymi wynikami badań odporne na indukcję jajczkowania określając stwierdzone zaburzenie mianem zespołu Savage od nazwiska jednej z chorych).

Obecnie zwraca się uwagę na to, że określenie „przedwczesna menopauza” nie powinno być używane w odniesieniu do POF. W odróżnieniu od stanu przekwitania, który jest stanem nieodwra-

calnego zakończenia czynności jajników u kobiet z POF opisywane są przypadki podjęcia funkcji hormonalnej i generatywnej jajników.

Na przestrzeni ostatnich lat znacznie powiększył się również zasób wiedzy odnośnie etiopatogenezy POF. Wśród przyczyn zespołu wymienia się ogólnie rzecz biorąc dwie grupy czynników: zaburzenia prowadzące do zmniejszenia liczby pęcherzyków jajnikowych oraz stany prowadzące do przyspieszonej atrezji pęcherzyków. W pierwszej grupie główną rolę odgrywają czynniki genetyczne podczas gdy w drugiej takie przyczyny jak defekty enzymatyczne, zaburzenia autoimmunologiczne, limfocytarne zapalenie jajników, czynniki jatrogenne (chemioterapia, radioterapia), toksyny środowiskowe (palenie papierosów), zakażenia oraz zaburzenia przekazywania sygnału regulującego czynność komórek jajnika na poziomie błon komórkowych. Wiele z wymienionych czynników występuje łącznie tworząc złożony obraz etiopatogenetyczny zespołu.

Czynniki genetyczne wywierają bezpośredni wpływ na czynność jajników jak i leżą u podłoża innych czynników, których wystąpienie sprzyja wystąpieniu POF takich jak: defekty enzymów biorących udział w syntezie hormonów steroidowych, choroby autoimmunologiczne, czynniki immunogenetyczne i defekty przekazywania sygnału.

Spośród defektów enzymatycznych, których występowanie wiąże się z POF zwraca się uwagę na niedobór 17 α -hydroksylazy, 17-20 desmolazy, desmolazy cholesterolowej i urydylotransferazy glukozo-1 fosforanowej.

Do chorób autoimmunologicznych, które współwystępują z POF zalicza się: niedoczynność tarczycy (27% chorych z POF), chorobę Addisona (2,5% chorych z POF), cukrzycę (2,5% chorych z POF), miastenię, chorobę Crohna, bielactwo, anemię złośliwą, toczeń układowy oraz reumatoidalne zapalenie stawów.

W odniesieniu do czynników immunogenetycznych zwraca się uwagę na rolę określonych antygenów układu zgodności tkankowej w etiopatogenezie POF. Wykazano: częstsze występowanie POF w związku z występowaniem antygeny HLA-DR3 oraz częstsze występowanie antygeny HLA-A9 u chorych z zespołem niewydolności wielogruczołowej typu II i POF.

W odniesieniu do defektów przekazywania sygnału rolę w etiopatogenezie POF odgrywają: nieprawidłowości dotyczące cząsteczki gonadotropin, nieprawidłowości dotyczące receptora dla gonadotropin (FSH, LH) oraz nieprawidłowości dotyczące białka G.

Większość genów, których produkty biorą udział w folikulogenezie jest umiejscowionych na długim ramieniu chromosomu X. Stwierdzono, że dwa prawidłowe chromosomy X są niezbędne dla

prawidłowej liczby i funkcji pęcherzyków jajnikowych. Brak pęcherzyków jajnikowych w dyzgenezi gonad w zespole Turnera jest następstwem braku materiału genetycznego jednego z chromosomów X.

W 1986 roku opisano rodzinne występowanie POF na podłożu delecji DNA w obrębie ramienia długiego chromosomu X (Xq). U trzech kobiet z tej rodziny z delecją Xq21-26 stwierdzono POF w wieku pomiędzy 24 a 37 lat. W 1990 roku na podstawie badań klinicznych i cytogenetycznych ustalono, że krytycznym regionem dla prawidłowej funkcji jajnika jest region Xq13-26. W tym regionie są zlokalizowane dwa geny: POF1 i POF2, które odgrywają kluczową rolę w etiologii POF. Gen POF1 jest zlokalizowany w regionie Xq21,3-q27 i Xq26,1-q27 i odpowiada za występowanie POF o późniejszej ekspresji. Gen POF2 pochodzenia ojcowskiego jest zlokalizowany w regionie Xq13,3-q21,1 i odpowiada za występowanie POF o wcześniejszej ekspresji. Należy podkreślić, że w odniesieniu do chromosomu X nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy wielkością delecji w obrębie tego chromosomu a stopniem nasilenia zmian w fenotypie.

W 1998 roku opisano rodzinę z POF i uszkodzeniem genu Xq22 przez zrównoważoną translokację (X; 12). Mutacje w obrębie tego genu oprócz roli w etiologii POF wywierają również wpływ na przebieg spermatogenezy i oogenezy.

Innym genem zlokalizowanym na ramieniu długim chromosomu X (Xq 27,3), który może odgrywać rolę w etiologii POF jest gen FMR. Mutacje tego genu odgrywają rolę w etiologii zespołu łamliwego chromosomu X. U kobiet z POF stwierdzono występowanie premutacji genu FMR, do dnia dzisiejszego nie stwierdzono mutacji w obrębie tego genu w POF.

Kolejnym chromosomem istotnym z punktu widzenia prawidłowej funkcji jajnika jest chromosom 21. W obrębie tego chromosomu w regionie 21q22 występuje gen AIRE (od „autoimmune regulator”). Mutacje w tym genie (R257X i K83E) odgrywają rolę w etiologii autoimmunologicznego zespołu niewydolności wielogruczołowej typu I. Jest to zaburzenie dziedziczone w sposób autosomalny recesywny manifestujące się najczęściej u dzieci fińskich, Żydów irańskich i Sardyńczyków. W tym zespole oprócz POF występuje niewydolność przytarczyc, kory nadnerczy komórek β trzustki, komórek ściany żołądka, tarczycy, przewlekła kandydoza śluzówkowo-skórna, łysienie i bielactwo.

Na chromosomie 11 jest zlokalizowany gen podjednostki β FSH. Opisano mutację punktową w kodonie 61, której wystąpienie prowadzi do modyfikacji replikacji i pojawienia się kodonu stop w kodonie 81. W efekcie podjednostka β nie ma regionu C-końcowego i jest nieaktywna biologicznie. W obrazie klinicznym występuje pierwotny

brak miesiączki i niepłodność, która łatwo poddaje się leczeniu egzogennymi gonadotropinami.

Na chromosomie 11 znajduje się również gen ATM. Jest on zlokalizowany w regionie 11 q22-23 i odpowiada za występowanie zespołu ataksja-teleangiektazja. W tym zespole oprócz pierwotnej niewydolności gonad, która najczęściej przybiera postać hypoplazji jajników, występuje zwyrodnienie mózdzku, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, upośledzenie odporności, nowotwory, niestabilność chromosomalna i nadwrażliwość na napromieniowanie. Gen ATM jest członkiem rodziny genów biorących udział w regulacji cyklu komórkowego.

Kolejną grupą genów, które odgrywają rolę w regulacji funkcji jajników są geny zlokalizowane na chromosomie 3 biorące udział w etiologii dziedzicznego w sposób autosomalny dominujący zespołu związanego ze współwystępowaniem: zwężenia szpary powiekowej, zmarszczki nakątnej i opadania powiek (Blepharophimosis Epicanthus Ptosis Syndrome – BEPS). W jajnikach chorych kobiet stwierdza się brak pęcherzyków lub obecność pęcherzyków nie reagujących na gonadotropiny. Chorzy mężczyźni są płodni. Zespół BEPS występuje w dwóch postaciach. Pierwsza z nich określana mianem BRPS I występuje częściej, jest związana z występowaniem niepłodności żeńskiej a odpowiedni locus jest zlokalizowany na chromosomie 3 w regionie q21-24. Druga BEPS II obejmuje również upośledzenie umysłowe a odpowiedni locus jest zlokalizowany na chromosomie 3 w locus q22-24.

Geny dla receptorów dla FSH i LH są zlokalizowane na ramieniu krótkim chromosomu 2. Zmiany w budowie receptora dla FSH mogą prowadzić do zmniejszenia wiązania FSH przez ten receptor jak również do upośledzenia przekazywania sygnału przez błonę komórkową do wnętrza komórki. W literaturze opisano liczne rodzaje mutacji i sekwencji polimorficznych tego genu u kobiet z POF. Mutacja genu receptora dla FSH została zidentyfikowana po raz pierwszy w 1995 roku u fińskich kobiet z pierwotnym brakiem miesiączki (mutacja C566T). Mutacja dotyczy egzonu 7 kodującego część domeny zewnątrzkomórkowej receptora dla FSH i powoduje zmniejszenie liczby receptorów w błonie komórkowej. Mutacja ta jest bardzo rzadka i nie została stwierdzona w innych populacjach. Inne mutacje receptora dla FSH, z których każda została opisana tylko raz to: Asn191Ile, Ile160Thr, Arg573Cys, Asp224Val, Leu601Val, Ala419Thr, Pro348Arg i Pro519Thr. Sekwencja polimorficzne genu receptora dla FSH zostały opisane po raz pierwszy w 1995 roku. W późniejszych badaniach zostały zidentyfikowane jako: A919G i A2039G. Charakterystyczną cechą jajników dotkniętych mutacją kobiet jest występowanie pęcherzyków aż do pęcherzyków preantralnych.

Przypadki mutacji genu receptora dla LH zostały po raz pierwszy opisane w 1996 roku u kobiet, których bracia byli diagnozowani z powodu rzekomego obojactwa męskiego. U tych kobiet występował pierwotny brak miesiączki, prawidłowy rozwój gruczołów piersiowych oraz wysoki poziom gonadotropin przy niskim poziomie estradiolu.

Do innych znanych czynników genetycznych biorących udział w etiopatogenezie POF zalicza się występujący w galaktozemii brak genu GALT 188Q, który związany jest z przyspieszoną atrezią pęcherzyków jajnikowych jak również mutacja genu c-Kit w locus W oraz insercja A2-3 w obrębie chromosomu 11, które to geny biorą udział w regulacji migracji i podziałów mitotycznych oocytów.

Przedstawione wyniki badań są dowodem na ważną rolę czynników genetycznych w etiopatogenezie POF. Dalsze badania będą wymagały zastosowania większych grup badanych jak również wyjaśnienia mechanizmów wiążących czynniki genetyczne z obserwowanymi w klinice zaburzeniami czynności jajników. Ich poznanie przyczyni się do poprawy możliwości terapeutycznych w odniesieniu do kobiet z POF jak i chorych z niepłodnością.

Piśmiennictwo

1. Aittomaki K et al. Mutation in the follicle stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 85: 959-67
2. Christin-Maitre S et al. Genes and premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 75-80
3. Vegetti W et al. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 53-57
4. Sundblad V et al. Screening of FSH receptor gene in argentine women with premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 222: 53-9
5. Takakura K et al. FSH receptor gene mutations are rare in Japanese women with POF and PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 1: 207-9