

GENETIKA PREURANJENE MENOPAUZE



Laboratoriji za medicinsku biokemiju,
mikrobiologiju i citologiju

Belužić Lucija^{1,3}, Mejovšek Tea¹, Crnečki Antonija¹, Postružin Janja¹, Drk Sara¹, Žugaj Manuela¹, Piškorić Antonija¹, Crkvenac Gornik Kristina²

1 Poliklinika Breyer, Ilica 191, 10000 Zagreb

2 KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

3 Autor za komunikaciju

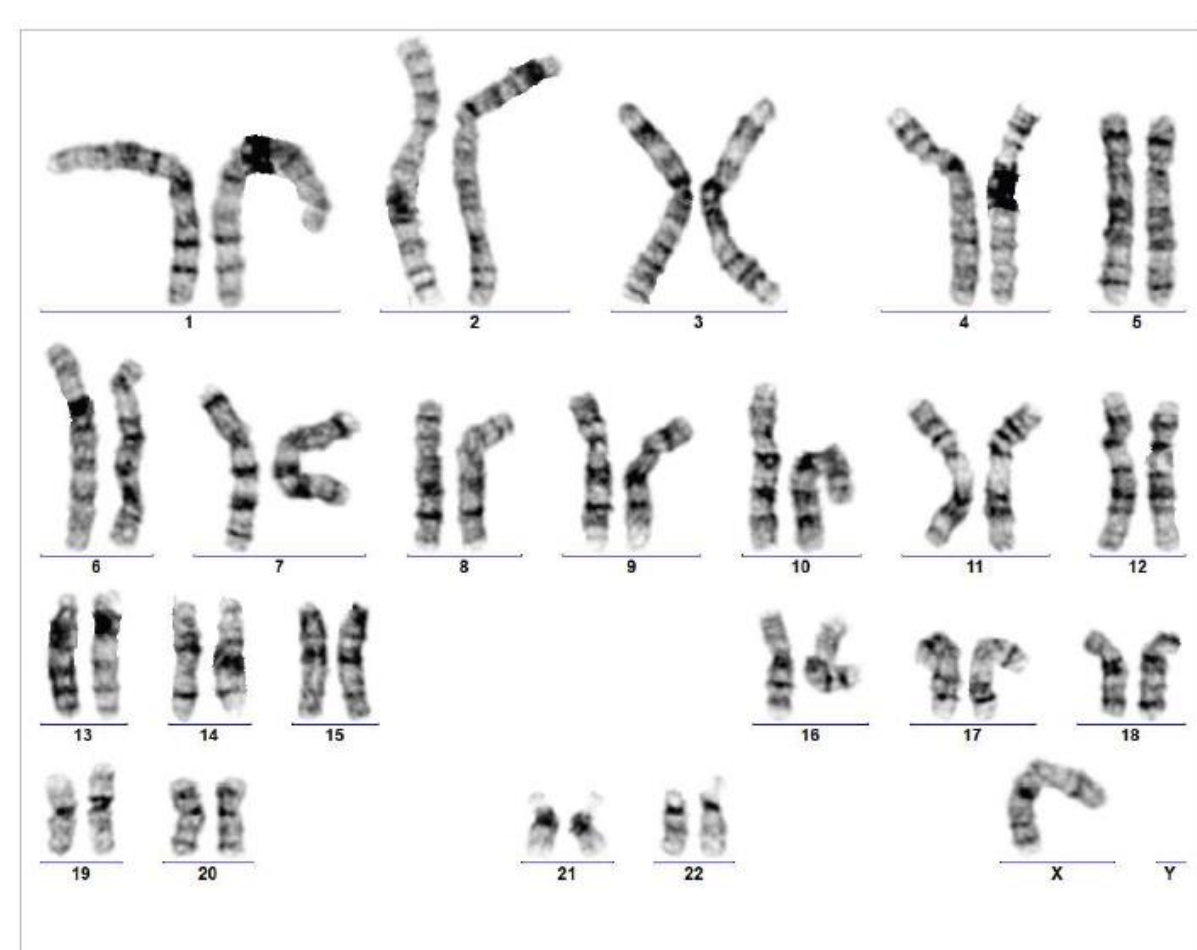
UVOD I CILJEVI

Iako je preuranjena menopauza heterogeni poremećaj i kod mnogih slučajeva uzrok ostaje nepoznat, određeno je nekoliko tipova etiologija, pa tako i genetička. Otprilike 20-25 % slučajeva preuranjene menopauze povezano je s genetskim čimbenicima, a prevalencija obiteljske preuranjene menopauze je između 4 % i 31 %.

MATERIJALI I METODE

Turnerov sindrom i trisomija X

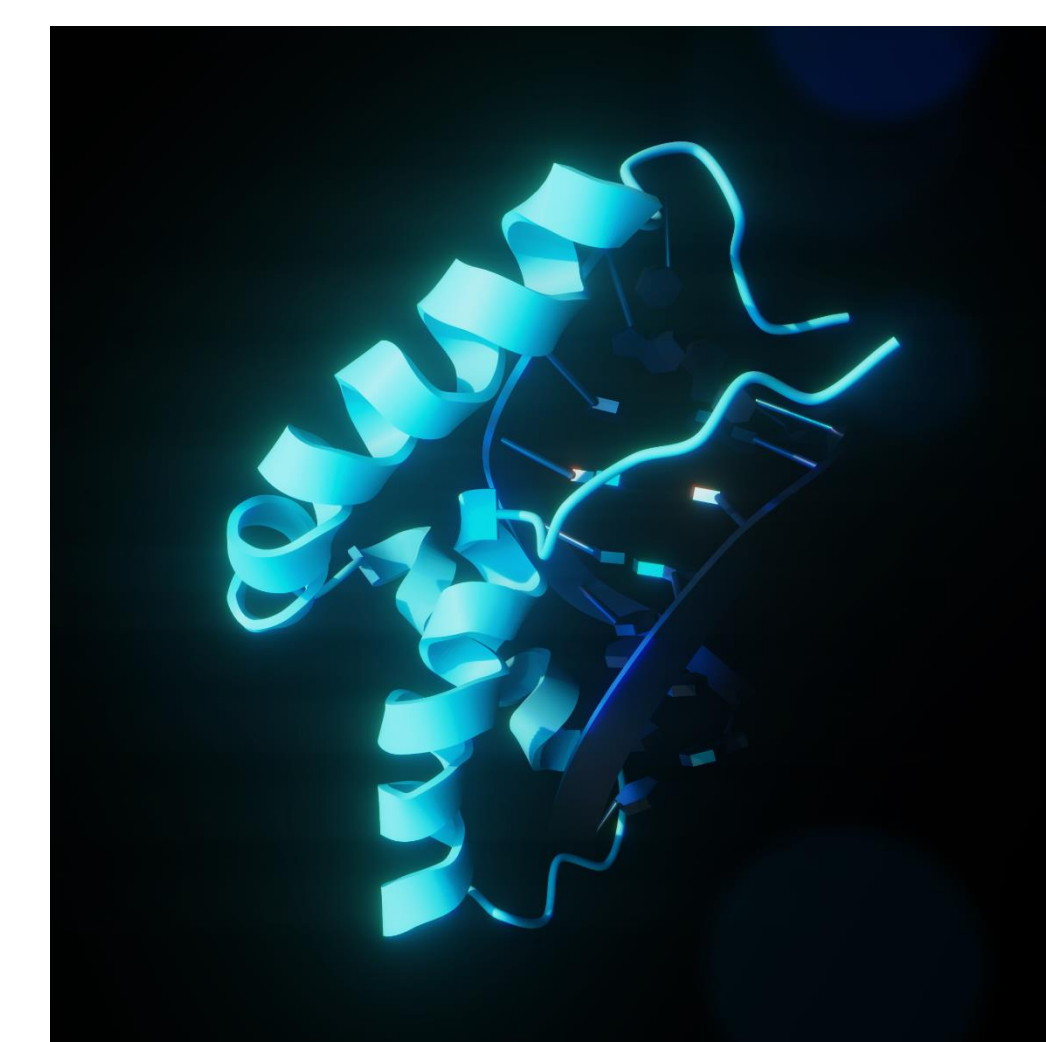
Najčešći genetski uzrok preuranjene menopauze je Turnerov sindrom, dok uzrok može biti i trisomija X. Spomenute kromosomske abnormalnosti moguće je dokazati klasičnom citogenetikom – metodom kariotipizacije. Kod mozaičnih uzoraka, analizira se veći broj metafaza, kako bi se utvrdio postotak s većom statističkom značajnošću.



Slika 1: Kariogram pacijenta s mozaikom Turnerovog sindroma. Izrađeno u Poliklinici Breyer.

Swyerov sindrom

Swyerov sindrom još je jedan poremećaj spolnog razvoja koji uzrokuje preuranjenu menopauzu. Uzrokovan je mutacijama u genu *SRY* na Y kromosomu ili delecijom dijela Y kromosoma, zbog čega dolazi do potpune disgeneze testisa kod osoba kariotipa 46,XY, koje su fenotipski žene. Mikrodelecije Y kromosoma dokazuju se metodom PCR.



Slika 2: Struktura kompleksa SRY proteina (svjetlo plavo) i DNA. Izvor: AtikaAtikawa - Own work, CC BY-SA 4.0.

Sindrom fragilnog X

Testiranjem gena *FRAXA/FMR1* ispituje se broj ponavljanja trinukleotida CGG u promotorskoj regiji, metodom PCR, u svrhu dijagnoze sindroma fragilnog X ili probira nositelja kod planiranja obitelji. Premutacije (55 – 200 ponavljanja) su povezane sa širokim spektrom kliničkih fenotipova, a spadaju u najčešće mutacije u jednom genu koje uzrokuju preuranjenu menopauzu. Testiranje na premutacije u genu *FMR1* važno je za žene s obiteljskom anamnezom insuficijencije jajnika.



Slika 3: Shematski prikaz X kromosoma. Desno je prikazan X kromosom s fragilnom regijom. Preuzeto s: <https://www.onlinebiologynotes.com/fragile-x-syndrome-causes-symptoms-diagnosis-and-treatment/>

Genetički panel

Identifikacija mutacija u genima povezanim s pravilnim lučenjem hormona te razvojem i funkcijama jajnika također može rasvijetliti slučajeve preuranjene menopauze. S obzirom da se kod preuranjene menopauze radi o maloj prevalenciji i visokoj heterogenosti, dijagnoza se postavlja pomoću sekvenciranja sljedeće generacije. Panelom za dijagnostiku prijevremenog zatajenja jajnika moguće je detektirati mutacije u 16 klinički značajnih gena u sklopu jedne analize.

BMP15	- Premature ovarian failure 4
CYP17A1	- Adrenal hyperplasia, congenital
CYP19A1	- Aromatase deficiency
FOXL2	- Premature ovarian failure
FSHR	- Ovarian dysgenesis
GALT	- Galactosemia
GNAS	- McCune-Albright syndrome
LHCGR	- Precocious puberty, male
LMNA	- Heart-hand syndrome, Slovenian
NOBOX	- Premature ovarian failure 5
NR5A1	- Adrenocortical insufficiency
POLG	- ataxia neuropathy spectrum disorders
POR	- Disordered steroidogenesis
STAG3	- Premature ovarian failure 8
STAR	- Lipoid adrenal hyperplasia
WT1	- Denys-Drash syndrome

Slika 4: Kratice gena uključenih u panel za dijagnostiku prijevremenog zatajenja jajnika i nazivi pripadajućih oboljenja na engleskom jeziku.

REZULTATI

Genetski čimbenici preuranjene menopauze, potvrđeni laboratorijskim testovima, mogu se koristiti kao osnova za dijagnozu i predviđanje rizika od preuranjene menopauze. Uz genetičke testove, izrazito je važno i genetičko savjetovanje, osobito za žene s preuranjenom menopauzom ili rizikom od preuranjene menopauze, koje prvenstveno omogućuje bolju procjenu rizika i planiranje reproduktivnih opcija, kao što su potpomognuta oplodnja i krioprezervacija.

LITERATURA

Laven JS. Genetics of Early and Normal Menopause. Semin Reprod Med. 2015 Nov;33(6):377-83. doi: 10.1055/s-0035-1567825. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26569518.

Kontakt informacije:

Dr.sc. Lucija Belužić
lucija.beluzic@breyer.hr
www.breyer.hr

