

# **PETEFÉSZEK ELÉGTELENSÉG**

**Dr. Beke Artúr**

Semmelweis Egyetem

I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

# Bevezetés

POI (Primary Ovarian Insufficiency - primer petefészek-elégtelenség)

POF (Premature Ovarian Failure - korai petefészek-kimerülés )

# Bevezetés

POF/POI nemzetközi kritériumai:

- 40 éves kor előtt amenorrhoea
- Emelkedett szérumszint gonadotropin szint (FSH >40 U/l)
- Alacsony oestrogen szint

# Klinikai kép I.

Heterogén betegség, nagy változatosságot mutat a tünetek kezdetében és a genotípusban is

- A tünetek kezdete alapján két altípust különíthetünk el:
  - a.) primer amenorrhoea (PA) pubertás kor előtt
  - b.) szekunder amenorrhoea (SA) pubertás kor után
- Idő előtti (40 éves kor előtt) tüsző szám csökkenés
- A nő meddőség hátterében gyakran állhat kezdődő korai petefészek-kimerülés

# Klinikai kép II.

## A POF/POI klasszikus klinikai képe

- 4-6 hónapon keresztül amenorrhoea
- Emelkedett szérumban gonadotropin szint (FSH)  $> 40$  U/l
- Hypoöoestrogen szint
- AMF /Anti-Müller Factor/ alacsony  $< 0.1$
- Hypergonadotrop hypogonadismus
  - Számos más szövet érintettsége (öregedése) is jellemző társuló tünetként
  - Öoestrogen függő szabályozó útvonalak érintettsége
  - Emelkedik a kockázata az osteoporosis, cardiovascularis tünetek, valamint neurodegeneratív betegségek előfordulásának

# POF/POI pathomechanizmusa I.

Embryogenesis során 7 000 000 tüsző van jelen a petefészekben.

Nagy része a foetalis és postnatalis korban elpusztul és kb. 400-500 lesz képes az ovulációra a fiziológias menopauza előtt.

## POF kialakulásának lehetséges okai:

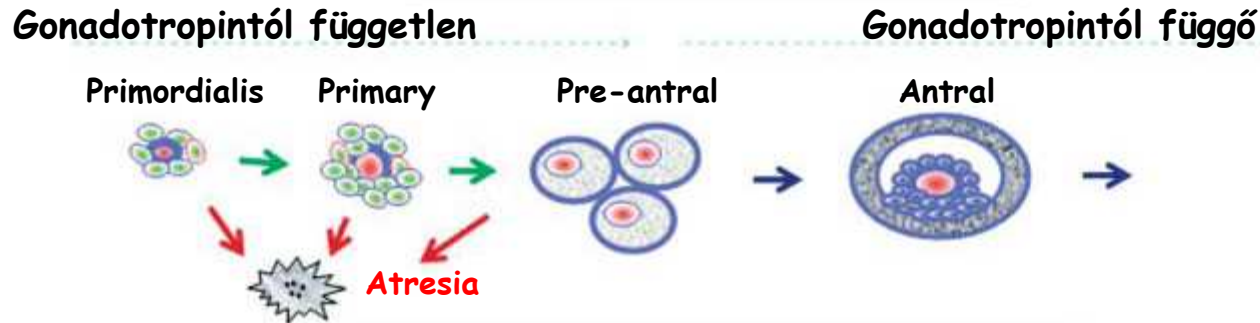
- Primordialis tüsző „pool” csökkenése
- Gyorsított tüsző artresia
- Megváltozhat a primordialis tüszők érési vagy a felépülés folyamatai

# POF/POI pathomechanizmusa II.

## Tüszők érése és fiziológiája

Idő	Tüsző szám (primordialis/primary)	
Intrauterin (20 hetes)	$7 \times 10^6$	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p style="color: red;">Atresia</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p style="color: blue;">Ovulatio</p> </div> </div>
Születés	$1 \times 10^6$	
Pubertás	300000	
Pre-menopauza	<1000	
Menopauza	0	

## Tüsző érési folyamatok lépései



## POF/POI feltételezett pathomechanizmusa

↓ Primordialis tüsző szám
↑ Atresia
Megváltozott tüsző érési folyamatok

# POF/POI genetikai háttere I.

- Epidemiológia GWAS tanulmány: menopauza korának öröklődésével asszociáló kromoszómák a Chr. 5., 6., 13., 19. és 20.
- Családfa elemzéssel igazolták, hogy mind domináns, mind recesszív és X-hez kötött öröklődési forma is jellemzi a POF/POI betegséget, maternális és paternális transzmisszió is igazolt
- Leggyakoribb: maternális transzmisszió, X-kromoszómához kötött öröklődés, inkomplett penetrancia

## Cytogenetikai vizsgálatok:

POF/POI betegségben gyakori Xq13.3-q27 kiegyensúlyozott transzlokáció ⇒ pozíciós hatás ⇒ a gének megváltozott transzkripciója

Xq13.3-q27 régió:           öt gént érintő transzlokáció XPNPEP2, POF1B, DACH2, CHM, DIAPH2

kiegyensúlyozott transzlokáció

⇒ down regulált oocyta expresszió és oocyta érés

⇒ X kromoszómához kötött POF/POI betegséget epigenetikai faktorok is modifikálhatják



# POF/POI genetikai háttere II.

## X kromoszómához kötött

Turner szindróma	4–5%
Fragilis X szindróma (FMR1 premutáció)	3–15%
DIAPH2 transzlokáció	ismeretlen
BMP15 variáns (Bone morphogenic protein)	1.5–12%
PGRMC1 variáns (Progest. recep. membrane component I)	1.5%

## Komplex betegségek

Galactosemia (GALT), BPES (FOXL2), APECED (AIRE), mitochondrialis (POLG), Demirhan syndrome (BMPR1B), PHP1a (GNAS), ovarian leukodystrophy (EIF2B), ataxia telangiectasia (ATM)	Ritka
---	-------

## Izolált betegségek (bizonyos populációkat érintő)

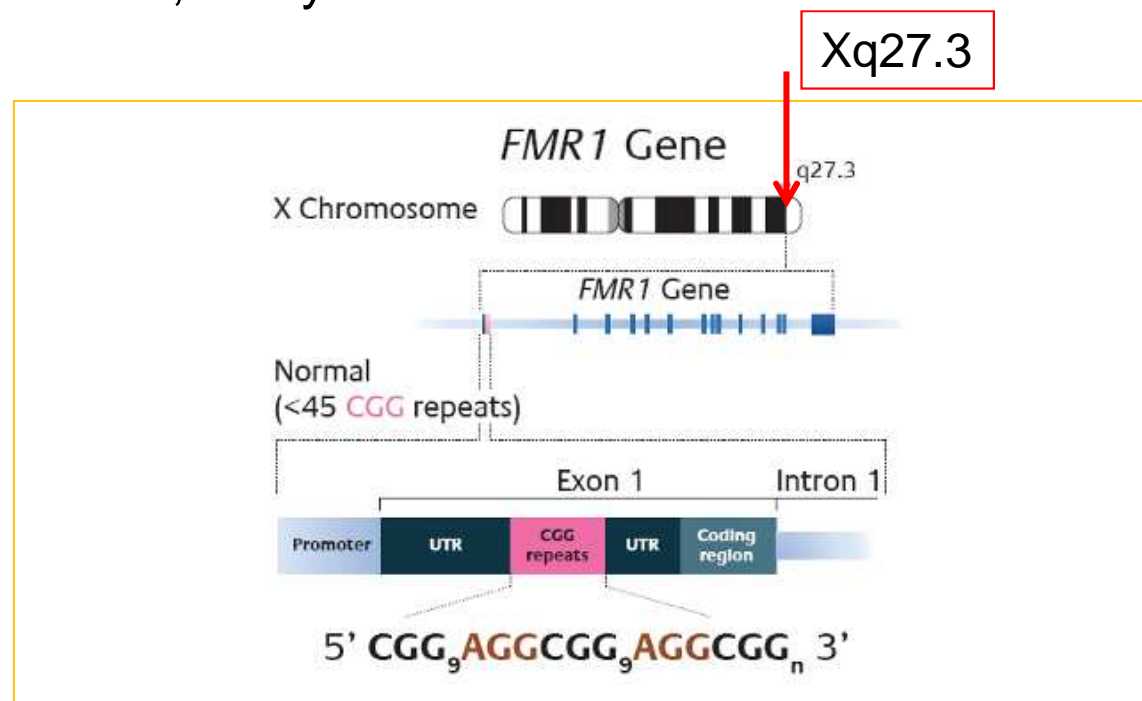
FSH/LH rezisztencia (FSHR and LHR)	1%
INHA variáns (InhibinA)	ismeretlen
GDF9 variáns (Growth differentiation factor 9)	1.4%
NOBOX variáns (Murine newborn ovary box)	0% Ázsiában; 1% Észak Amerikában
NR5A1 variáns (Nuclear receptor subfamily 5A1)	8% Európában
FIGLA mutációk (Murine factor germline alpha)	2% Kínában

# A POF/POI és FMR1 gén kapcsolata

Fragilis X syndroma -  
/FRAXA, Martin-Bell kór/

FMR1 gén  
/Fragile X Mental Retardation/

Prevalencia: 1:2000 /fiú: 1:1500, leány: 1:2500/



# A POF/POI és FMR1 gén kapcsolata

- FMR1 gén lokalizáció Xq27.3
- Trinukleotid (CGG) ismétlődés szám növekedés
  - normál tartomány 5-44
  - szürke zóna 45-54 } POF/POI
  - premutáció 55-200 } **FXTAS**  
*/Fragile X associated Tremor Ataxia Syndrome/*
  - full mutáció >200 CGG Fragilis X

# POF/POI betegség és a FRAXA premutáció kapcsolata (irodalmi adatok alapján)

- Premutációt hordozó nőknél a POI prevalenciája 16%
- Sporadikus POI betegséggel diagnosztizált nőknél az FMR1 gén premutáció 0.8-7.5% gyakorisággal fordul elő
- Familiáris POI betegeknek a FMR1 gén premutációs gyakoriság 13%
- A premutáció CGG ismétlődés szám nem egyenesen arányos a POF/POI tünetek megjelenésének gyakoriságával

45-55 CGG szám ↑ POF/POI kockázat (szürke zóna)

55-78 CGG szám ↓ POF/POI kockázat

79-200 CGG szám ↑↑ POF/POI kockázat

# MÓDSZER

## FMR1 gén trinukleotid expanzió molekuláris genetikai vizsgálata

### Southern blot analízis:

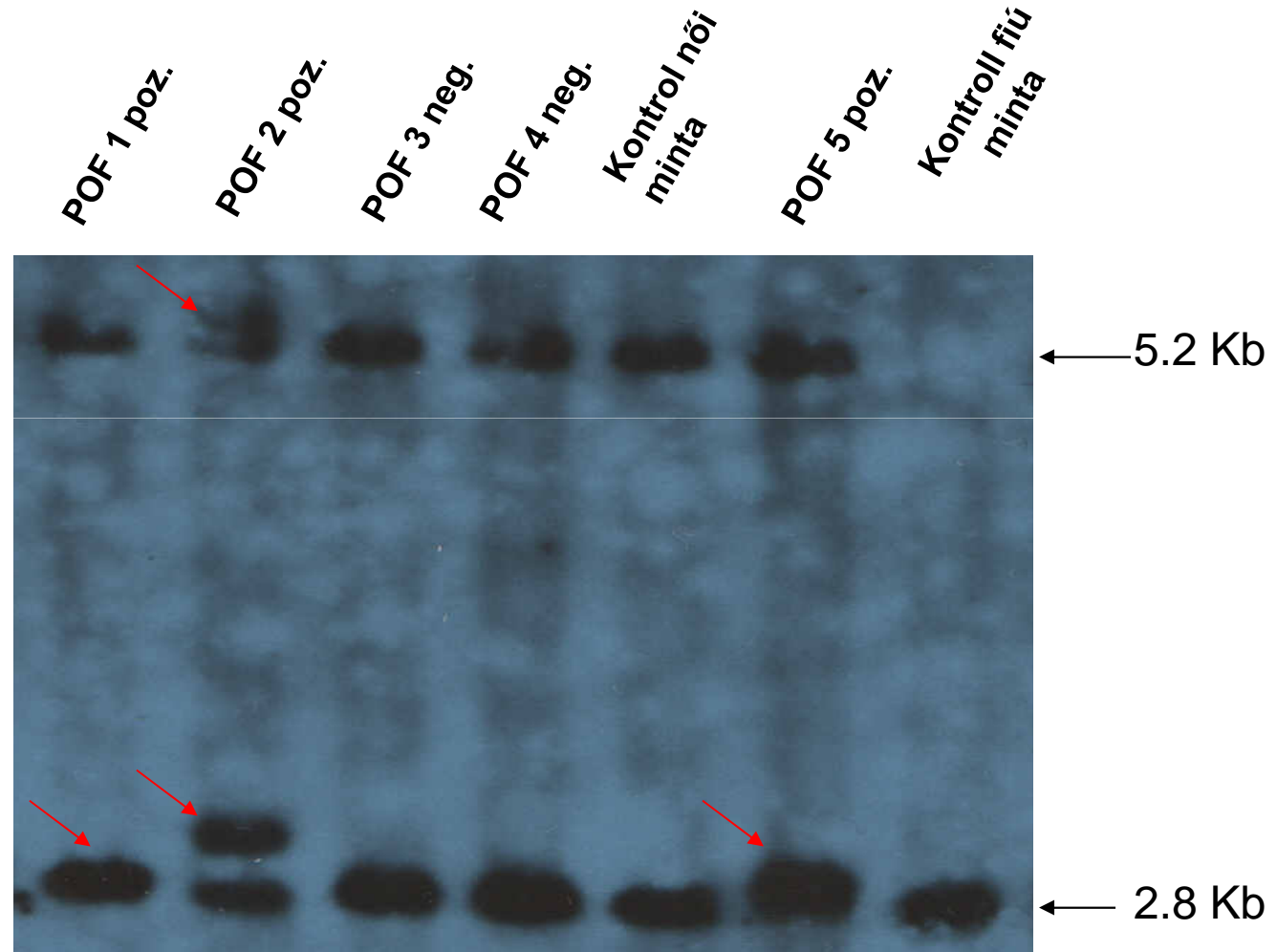
Genomiális DNS emésztés EcoRI és EagI restrikció endonukleázokkal, radioaktívan jelölt stb12.3 DNS próbával történő hibridizálás (normális fragment méret nőknél 2.8 kb és 5.2 kb, fiúknál 2.8 kb)

### Repeat Primed (RP)-PCR:

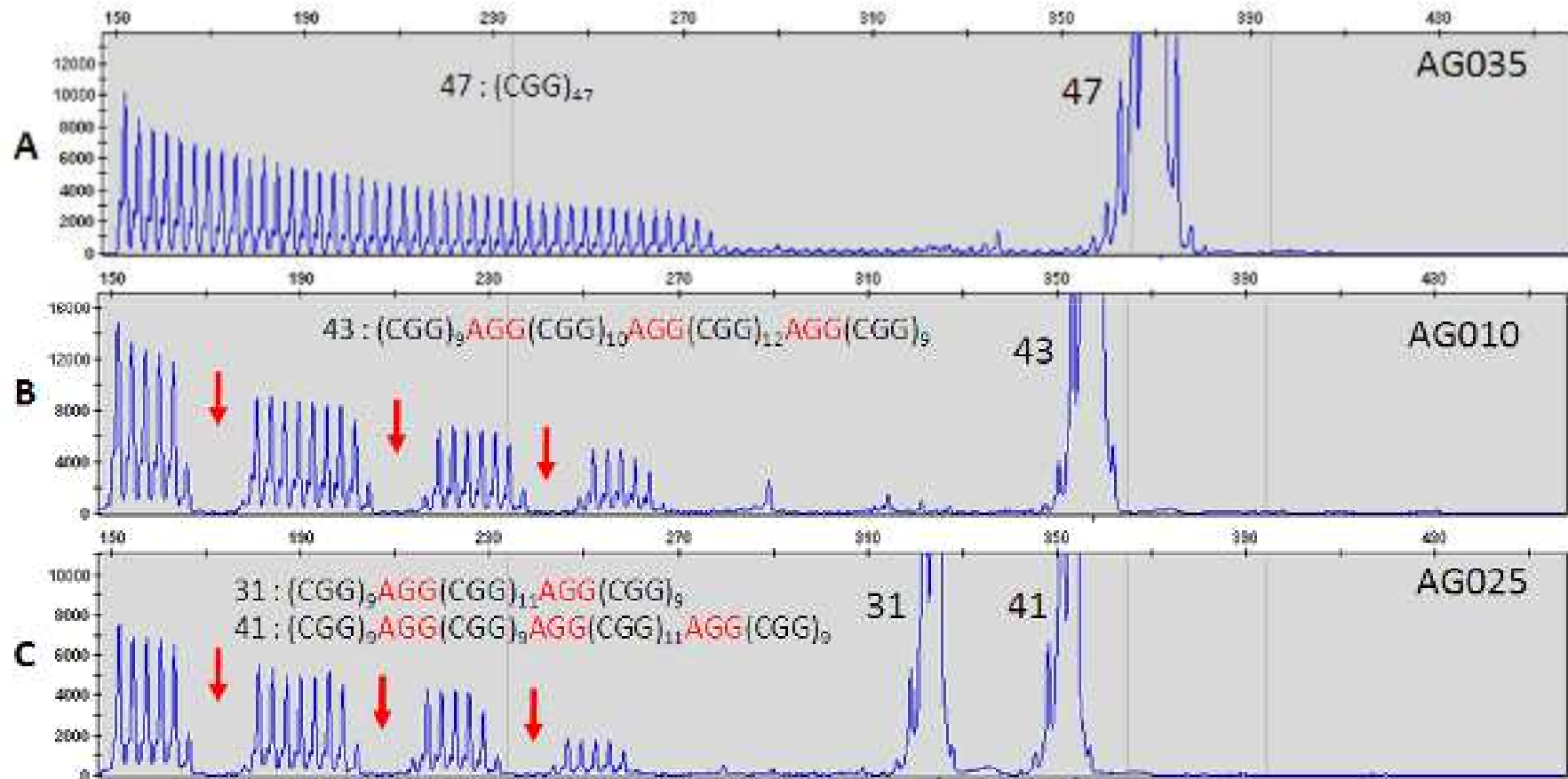
FMR1 gén specifikus primerek (FAM-mal jelölt, fluoreszcens festék) és CGG repeat primerek együttes alkalmazása

Előnye: pontosan meghatározható a CGG szám a normális és premutációs tartományban

# Southern blot analízis EcoRI+ EagI restriktíós endonukleáz emésztéssel



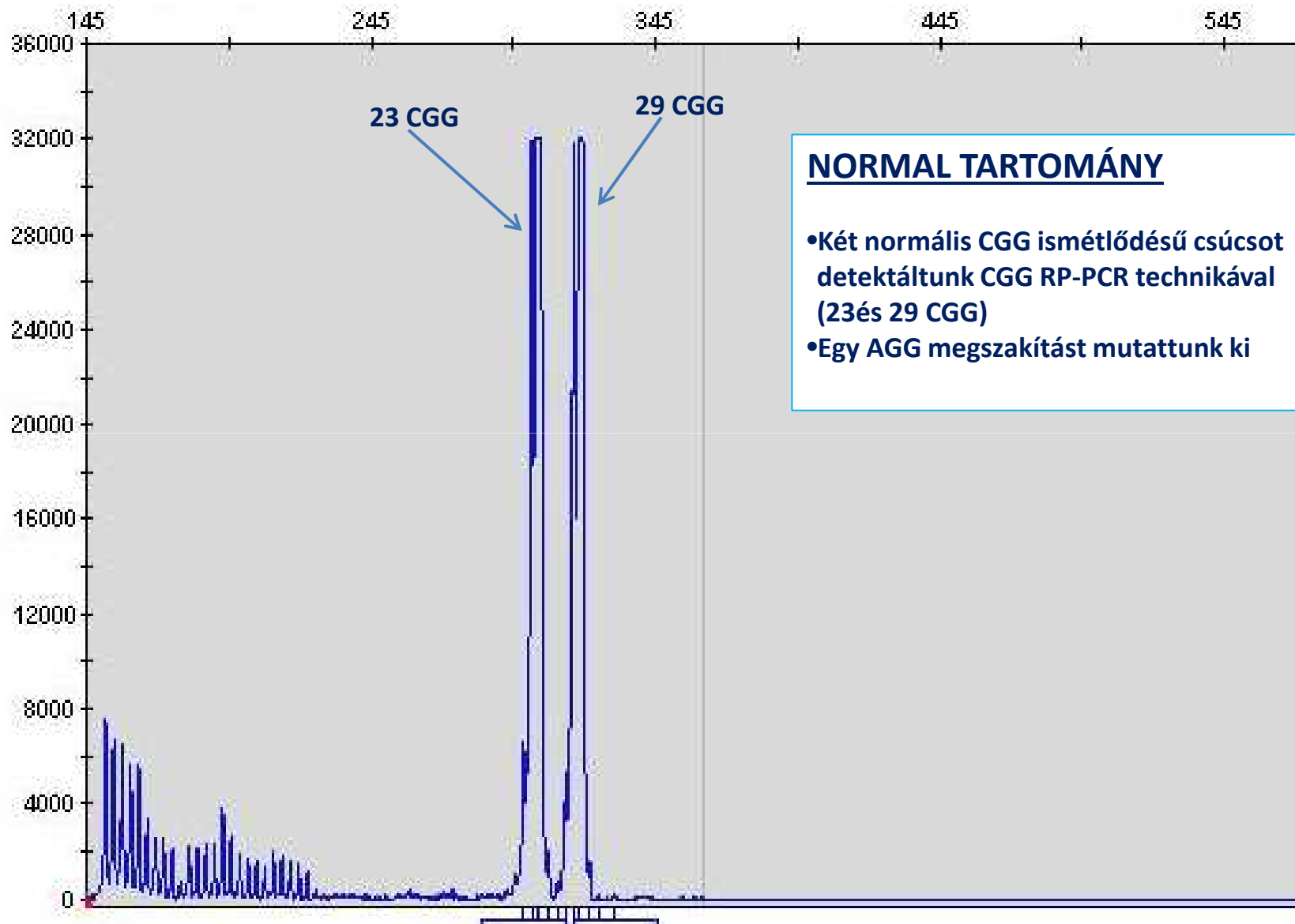
# POF betegek PCR analízise, pontos CGG ismétlődés szám meghatározás repeat primed PCR technikával

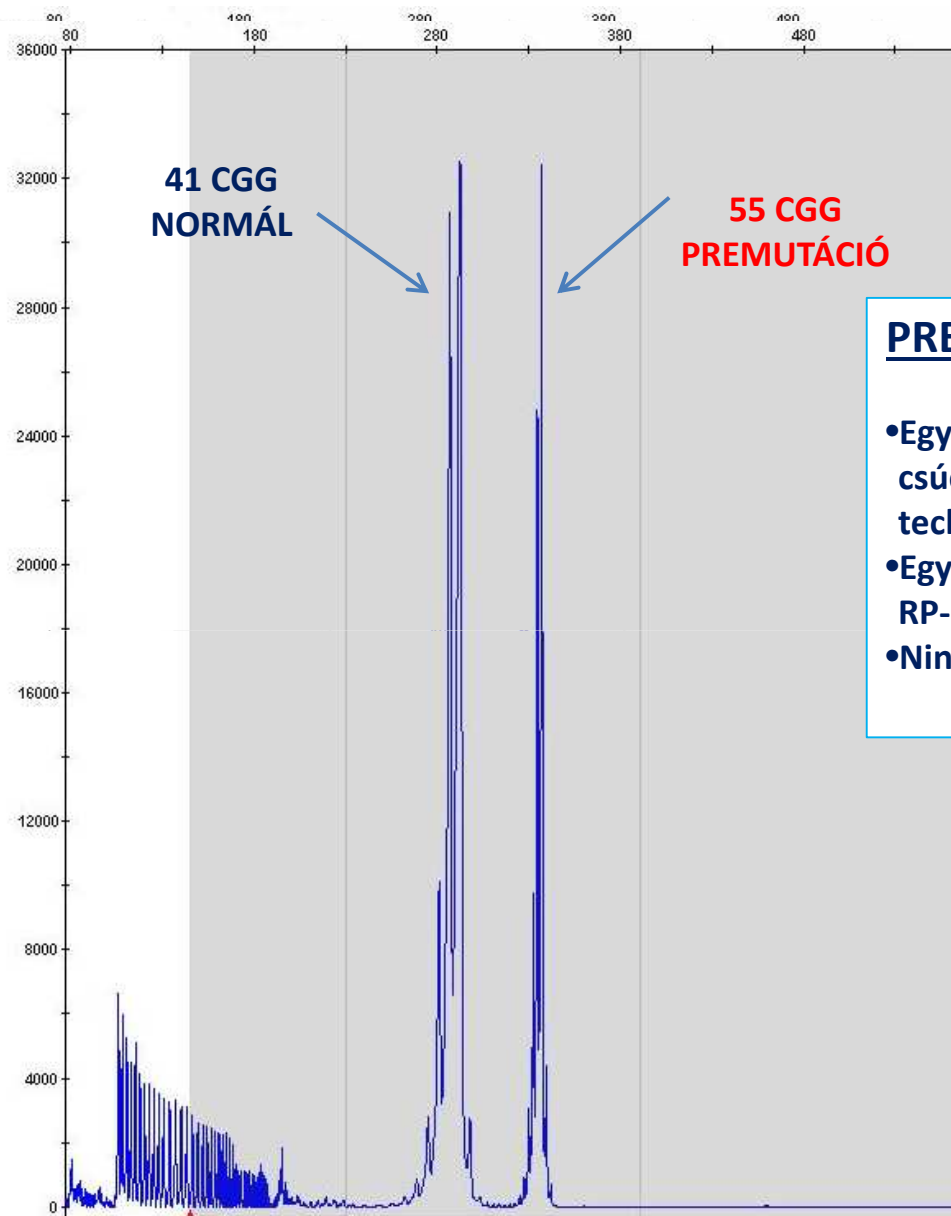


## EREDMÉNYEK

- 82 esetben végeztünk genetikai vizsgálatot korai petefészek kimerülés miatt
- 8 esetben találtunk az FMR1 génben CGG repeat szám növekedést (9.8%)

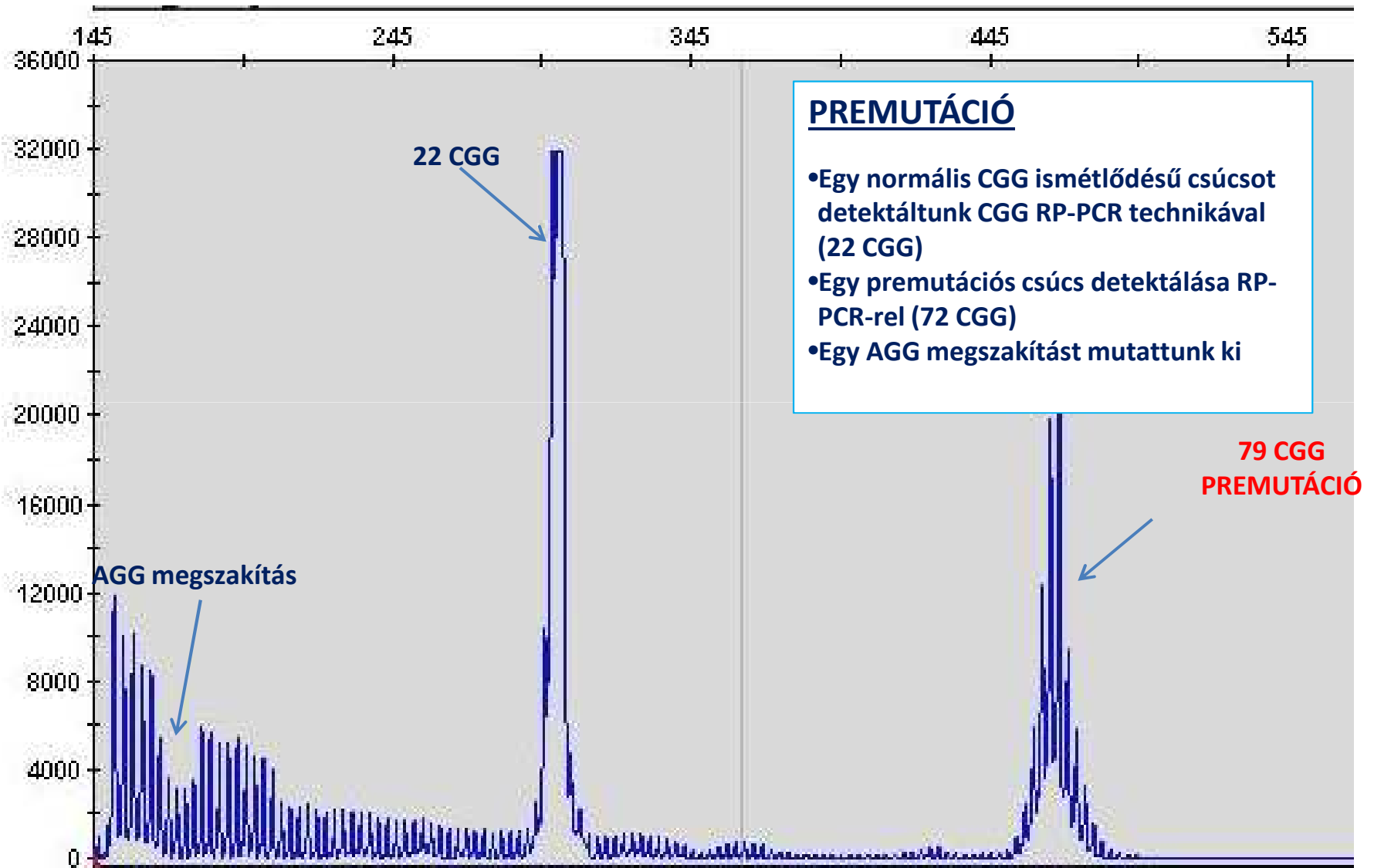


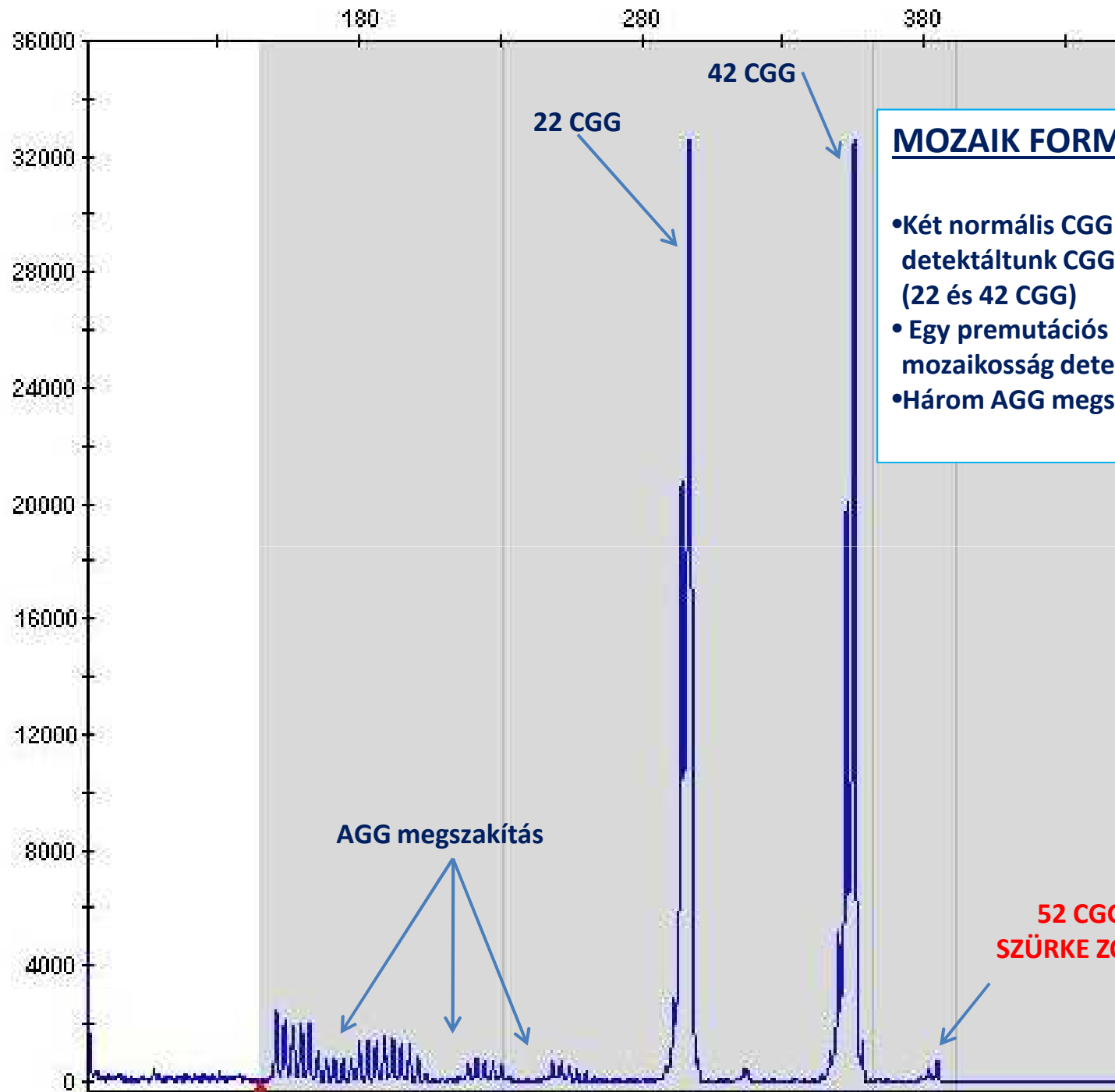




### PREMUTÁCIÓ

- Egy normális CGG ismétlődésű csúcsot detektáltunk CGG RP-PCR technikával (41 CGG)
- Egy premutációs csúcs detektálása RP-PCR-rel (55 CGG)
- Nincs AGG megszakítás



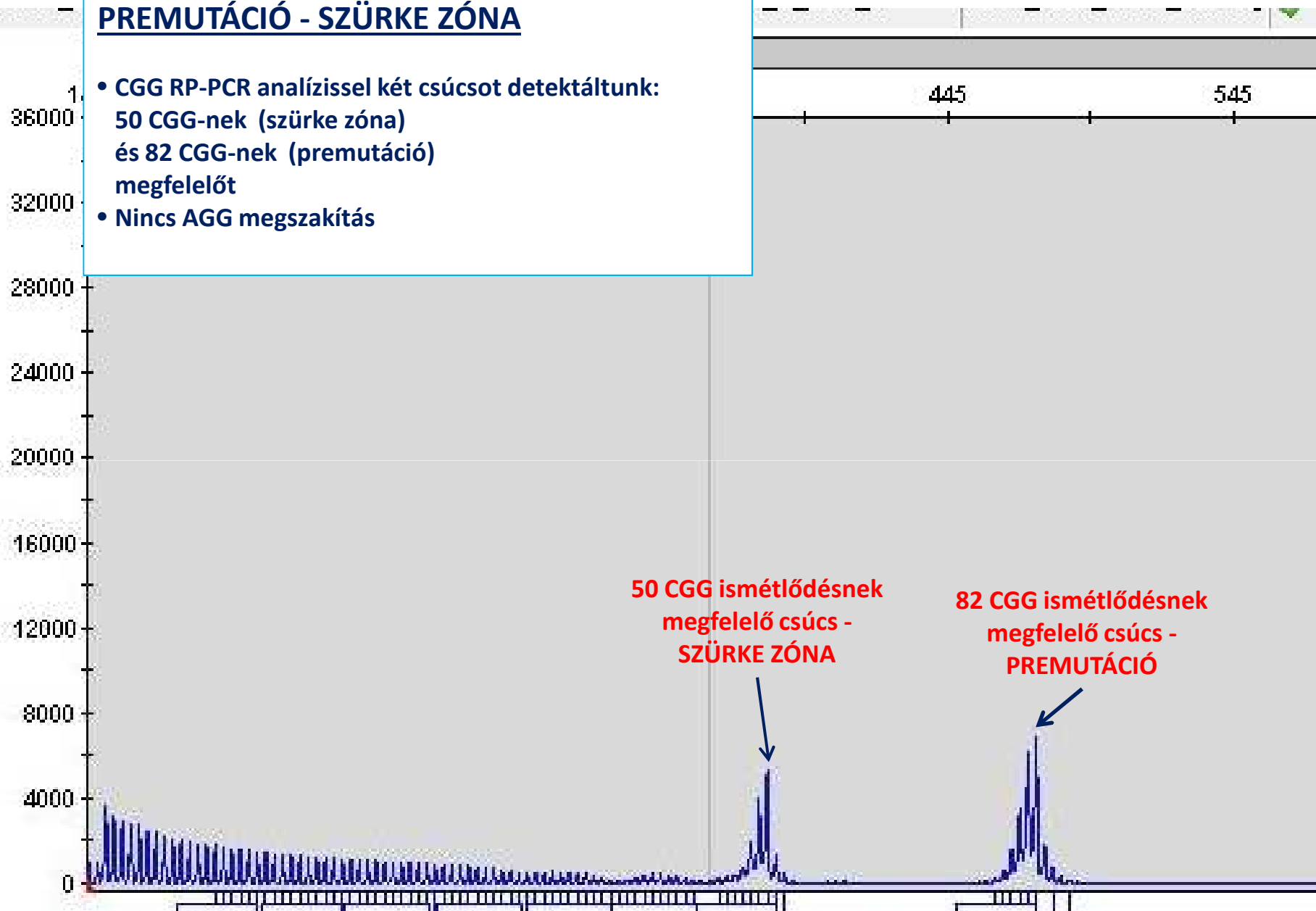


**MOZAIK FORMA**

- Két normális CGG ismétlődésű csúcsot detektáltunk CGG RP-PCR technikával (22 és 42 CGG)
- Egy premutációs kis csúcs (52 CGG) mozaikosság detektálása
- Három AGG megszakítást mutattunk ki

## PREMUTÁCIÓ - SZÜRKE ZÓNA

- CGG RP-PCR analízissel két csúcsot detektáltunk:  
50 CGG-nek (szürke zóna)  
és 82 CGG-nek (premutáció)  
megfelelőt
- Nincs AGG megszakítás



# Összefoglalás

## P4 medicina

(Personalized, Predictive, Preventive, Participatory)  
alkalmazása a POF/POI betegségben:

- Elsődleges célunk olyan diagnosztikai panel kialakítása, amely gyors, megbízható és költséghatékony módon ad **predikciót** a korai petefészek kimerülés szindrómára már fiatal felnőtt korban.
- Korai felismerés fontos, mert a **személyre szabott terápia** csak akkor hatékony, ha a tünetek megjelenése előtt már **preventíve** elkezdődik (családtervezés, adott esetben IFV, petesejt fagyasztás, petesejt donatio, később a korai menopauza tüneteinek kezelése).
- A család vizsgálatával, a **személyes részvétellel** lehetővé válik az esetleges full mutációs formák (FRAXA) felismerése a prenatális diagnosztika során, illetve a premutációs formákban a megfelelő neurológiai kivizsgálás és kezelés elindítása.