

Генетика бесплодия

Игорь Иванович Гузов
Клиники и лаборатории ЦИР
Москва

Первичный гипогонадизм

- Первичный гипогонадизм - недостаточность яичников, сопровождающаяся высоким уровнем ФСГ
- Преждевременная яичниковая недостаточность - первичный гипогонадизм у женщины младше 40 лет

Первичная яичниковая недостаточность

- Отсутствие яйцеклеток
- Отсутствие фолликулогенеза и выработки эстрадиола
- Бесплодие

Причины яичниковой недостаточности

- Хромосомные дефекты (синдром Шерешевского-Тернера)
- Генные дефекты (синдром ломкой X-хромосомы)
- Радиация и лекарственные препараты
- Аутоиммунное поражение

Первичная яичниковая недостаточность

- в 75-90% случаев причина остается неизвестной

Первичная овариальная недостаточность

- Ускоренный расход фолликулов
- Падение продукции эстрадиола без снижения числа фолликулов

Полное истощение фолликулов

- У большинства здоровых женщин - в 51 год

Ускоренная атрезия фолликулов

- Синдром Шерешевского-Тернера (45X0)
 - Самая частая хромосомная аномалия
 - 1,5% зародышей
 - 10% абортусов
 - 1 на 2500 новорожденных

Синдром Шерешевского-Тернера

- в 12 недель беременности - нормальное количество ооцитов
- ускоренная атрезия фолликулов - итог - дисгенезия гонад

Другие генетические причины дисгенезии гонад

- делеции X-хромосомы
- инверсии
- дупликации
- сбалансированная транслокация X-хромосома-аутосома
- проблемный участок: Xq13-Xq26 (за исключением Xq22)

Синдром ломкой X-хромосомы

- Носительство премутаций синдрома ломкой X-хромосомы
- Ген FMR1
- Повторы CGG в 5'-нетранслируемой области
- >200 повторов - мутация (главная причина умственной отсталости в мире)
- <40 - норма
- 40-55 - «серая зона»
- 55-200 - премутации

Премутация

- Может перейти в полную мутацию в следующем поколении

Серая зона

- Может перейти в полную мутацию в течение 2 поколений

Премутации FMR1

- Менопауза до 40 лет - в 12-28% случаев

Носительницы премутаций

- Даже в отсутствие ранней менопаузы имеются признаки преждевременного истощения яичников
 - Повышенные цифры ФСГ
 - Сниженный уровень ингибина В в раннюю фолликулярную фазу
 - Сниженный уровень ингибина А в лютеиновую фазу

Частота премутаций

- 2-5% женщин с первичной яичниковой недостаточностью
- 12-14% женщин, если хотя бы у одной родственницы менопауза наступила до 40 лет
- у здоровых женщин: 1 случай из 259

Американская коллегия акушеров и гинекологов

- Обследовать на носительство премутаций всех женщин с повышением уровня ФСГ до 40 лет
- Обследовать всех женщин с преждевременным истощением яичников

Выявление премутации

- Одна из причин бесплодия
- Может родить умственно отсталого ребенка
- У сестер могут быть проблемы с зачатием или повышение риска рождения умственно отсталого ребенка
- Сестра не должна быть донором яйцеклетки

Галактоземия

- Даже при правильном адекватном и раннем метаболическом контроле репродуктивная функция как правило страдает
- Гетерозиготы здоровы

BMP-15 (bone morphogenetic protein 15)

- Регулятор овуляции и фолликулогенеза
- Семейство трансформирующего фактора роста
- Мутация BMP-15 - нарушение пролиферации клеток гранулезы
- 3 вида гетерозиготных мутаций
- 4,2% всех случаев преждевременного истощения яичников

Мутации гена рецептора ФСГ

- Первичный гипогонадизм без истощения яичников
- Замена одной аминокислоты в связывающей части рецептора
- Один из примеров нарушения проведения сигнала от гипофиза к фолликулу
- Результат - нарушение синтеза эстрадиола

Негенетические причины истощения яичников

- Аутоиммунное поражение - 4% случаев

Синдром поликистозных яичников

- Олигоовуляция
- Гиперандрогения
- Поликистозные яичники

СПКЯ

Кандидатные гены

- ACVR2A Рецептор активина A типа IIA
- AR Рецептор андрогенов
- DENND1A Протеин 1A, содержащий домен DENN/MADD
- FBN3 Фибриллин 3
- FEM1B Ген гомолог b Fem-1
- FTO Ассоциированный с жировой массой и ожирением (ИМТ)
- HSD17B6 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназа типа 6 (метаболические особенности)
- INSR Инсулиновый рецептор
- IRS1 Субстрат 1 инсулинового рецептора

СПКЯ

Кандидатные гены

- LHCSR Рецептор ЛГ/ХГЧ
- MC4R Рецептор меланокортина 4 (ИМТ)
- POMC Проопиомеланокортин
- PPARG Рецептор гамма активации пероксисомного пролифератора
- SHBG Глобулин, связывающий половые стероиды
- SGTA Малый протеин альфа, содержащий богатые глутамином тетратрикопептидные повторы
- THADA Ассоциированный с аденомой щитовидной железы

Кандидатные гены при СПКЯ

- Гены, регулирующие
 - секрецию и активность гонадотропинов
 - секрецию и активность инсулина
 - регуляцию массы тела и метаболизма
 - биосинтез и активность андрогенов

Полная нечувствительность к андрогенам

- Раньше называли тестикулярной феминизацией
- Выключение функции рецептора андрогенов в результате мутации
- Женский фенотип, кариотип 46XY, высокий рост, более высокий вес
- Первичная аменорея
- Отсутствие роста волос в паховой и подмышечной области
- Частота 1:20 000

Частичная нечувствительность к андрогенам

- Генотип 46XY
- Фенотип от женского с умеренной степенью вирилизации до мужского с недостаточной вирилизацией
- Фертильность иногда бывает сохранена

Генетика нечувствительности к андрогенам

- Сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание
- Делеции
- Аномалии сплайсинга
- Кодоны преждевременной остановки считывания
- Мутации бессмысленной замены

Гены HLA (аллоиммунный фактор бесплодия)

- Со снижением фертильности связана похожесть супругов по генам HLA II класса (DR, DQ)
- Удлинение времени от отмены предохранения до наступления первой беременности
- Повышение частоты невынашивания беременности
- Удлинение интервалов между беременностями

Похожесть супругов по HLA

- Не может считаться самостоятельной причиной бесплодия (только в сочетании с другими причинами)
- Механизмы недостаточно расшифрованы (защита популяции от гомозигот?) - повышение защищенности популяции в целом от эпидемий (теория «Красной» (Черной) Королевы («Алиса в Зазеркалье»))

Спасибо!