

GENETSKI FAKTORJI MENOPAVZE: NOVA ODKRITJA, KI LAHKO IZBOLJŠAJO TERAPIJO NEPLODNOSTI PRI ŽENSKAH

Nataša Karas Kuželički

Menopavza je obdobje, ko se pri ženski preneha obdobje plodnosti zaradi izčrpanja zaloge jajčnih celic v jajčnikih. Kljub temu, da gre za naraven pojav, se čas nastopa menopavze zelo razlikuje med posameznicami. Konec avgusta in začetek septembra letos sta bila v revijah *Nature* in *Nature Genetics* objavljana članka, ki raziskujeta genetske dejavnike, ki uravnavajo hitrost staranja jajčnikov in čas nastopa menopavze pri ženskah.

V članku, objavljenem v reviji *Nature*, je raziskovalna skupina z Medicinske fakultete Univerze v Exterju iz Združenega Kraljestva izvedla raziskavo na celotnem genomu pri več kot 100.000 ženskah v menopavzi, da bi preučila vpliv redkih genetskih sprememb na starost ob nastopu menopavze. Raziskava je temeljila na genomskih in kliničnih podatkih posameznic iz baze podatkov UK Biobank. Študija je pomembna, saj v nasprotju s predhodnimi študijami, ki so se osredotočale na pogoste genetske spremembe, preučuje redke spremembe, ki pa imajo običajno večji vpliv na fenotip. Raziskovalci so identificirali 9 genov, katerih genetske spremembe so značilno vplivale na starost ob nastopu menopavze in na dolžino reproduktivnega obdobja. Največji vpliv je imel gen *ZNF518A*, katerega genetske spremembe so v povprečju skrajšale reproduktivno obdobje žensk za 6 let. Nosilke sprememb v *ZNF518A* so v povprečju kasneje vstopile v puberteto in prej dosegle menopavzo. Protein, ki ga zapisuje gen *ZNF518A*, je transkripcijski faktor, ki uravnava izražanje številnih genov. Zanimivo je, da so po drugi strani spremembe gena *SAMHD1* zakasnile nastop menopavze v povprečju za 1,35 let. Mutacije v tem genu so povezane z odpornostjo na programirano celično smrt (apoptozo), kar vodi do počasnejšega propadanja jajčnih celic v jajčnikih. Vendar pa geni, ki povečajo odpornost na apoptozo, lahko povečajo tudi tveganje za razvoj raka, kar so pokazale tudi neodvisne študije za gen *SAMHD1*. Ena od pomembnih ugotovitev študije je bila, da je kar 7 od 9 genov, povezanih z nastopom menopavze, vključenih v popravljalne mehanizme DNA. Poškodbe DNA namreč nenehno nastajajo zaradi različnih

zunanjih in notranjih dejavnikov, vendar so le-te redko usodne, saj jih popravijo posebni popravljalni mehanizmi, ki so prisotni v celicah. V primeru, da je poškodba DNA preobsežna za popravilo, nastopi apoptoza. Okvarjeni mehanizmi popravljanja DNA vodijo v hitrejše kopičenje mutacij v jajčnih celicah in njihovo hitrejše odmiranje, kar vodi v zgodnjo menopavzo. S tem so se ujemali tudi rezultati analize več kot 8.000 trojk mati-oče-otrok, kjer so ugotovili, da ženske z okvarami v popravljalnih mehanizmih DNA, ki zgodaj vstopijo v menopavzo, svojim potomcem prenesejo več na novo nastalih mutacij.

V drugi študiji, objavljeni v reviji *Nature Genetics*, so raziskovalci preučevali vpliv genetskih sprememb, ki se nahajajo v homozigotni obliki, na starost ob menopavzi. Daleč največji vpliv so imele homozigotne spremembe v genu *CCDC201*, ki se izraža samo v nezrelih jajčnih celicah. Nosilke homozigotnih sprememb *CCDC201* so vstopile v menopavzo v povprečju kar 9 let prej kot ženske brez teh sprememb. Ta ugotovitev nakazuje, da bi lahko spremembe v genu *CCDC201* pomembno vplivale na plodnost, kar predstavlja *CCDC201* kot potencialno terapevtsko tarčo za zdravljenje neplodnosti.

Genetske raziskave variabilnosti v času nastopa menopavze lahko vodijo do pomembnih odkritij, kot so napovedni dejavniki časa nastopa menopavze, kazalci tveganja za razvoj rakavih obolenj ter odkritje novih tarč za zdravljenje neplodnosti pri ženskah.

Viri:

1. Stankovic S et al. Genetic links between ovarian ageing, cancer risk and de novo mutation rates. *Nature*. 2024 Sept; 633: 608-614.
2. Oddsson A et al. Homozygosity for a stop-gain variant in *CCDC201* causes primary ovarian insufficiency. *Nature Genetics*. 2024 Aug; 56: 1804-1810.

PREBOJI V ZDRAVLJENJU DEBELOSTI: NEPRIČAKOVANI UČINKI AGONISTOV GLP-1

Nataša Karas Kuželički

V zadnjih nekaj letih je prišlo do izjemnega preboja na področju zdravil za zdravljenje debelosti. Znanstveniki so namreč razvili nekaj izjemno učinkovitih zdravilnih učinkovin, ki so navdušile tudi zdravnike. Učinkovini semaglutid in tirzepatid sta za zdravljenje debelosti oziroma sladkorne bo-