

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-

lezni v letih 2021 in 2022 prejeli odobritev s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (FDA) in Evropske agencije za zdravila (EMA). Obe učinkovini sta agonista glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in delujeta tako, da povečata izločanje inzulina in posledično zmanjšujeta raven glukoze v krvi. Agonisti GLP-1 so bili prvotno razviti za zdravljenje sladkorne bolezni, vendar so v kliničnih študijah opazili možno uporabo pri zdravljenju debelosti. Pri številnih preizkušanjih se je namreč ob jemanju agonistov GLP-1 nenadoma zmanjšal tudi apetit. Peptid GLP-1 se namreč veže na receptorje v možganih, ki uravnavajo apetit, in tako zmanjšuje občutek lakote, ter na receptorje v prebavnem traktu, kjer upočasnjuje prebavo. Podobne učinke imajo tudi agonisti GLP-1, saj zmanjšajo apetit in upočasnijo praznjenje črevesja. Za razliko od naravnega GLP-1, pa agonisti GLP-1 ostanejo dlje časa vezani na receptorje, zato občutek sitosti traja dlje, oseba ima posledično manjšo željo po vnosu hrane, kar privede do znižanja telesne mase. Ob uvedbi agonistov GLP-1 v širšo klinično uporabo so opazili zanimiv neželeni učinek zdravljenja. Mnoge ženske, ki so prejemale terapijo z agonisti GLP-1, so poročale o nepričakovani nosečnosti. Neželeni učinek so opazile celo tiste, ki so sočasno uporabljale peroralno kontracepcijo ali so imele predhodno diagnosticirano neplodnost. Znanstveniki nad omenjenim učinkom agonistov GLP-1 niso presenečeni, saj obstaja več možnih mehanizmov, ki bi lahko pojasnili ta učinek, čeprav ga klinične študije še niso dokončno potrdile. Najenostavnejša razlaga bi lahko bila, da zmanjšanje telesne mase ugodno vpliva na vzpostavitev bolj rednih ovulacij in menstrualnega cikla pri ženskah. Znano je namreč, da lahko debelost pri ženskah povzroča hormonsko neravnovesje in stanje kroničnega vnetja, kar oboje negativno vpliva na ovulacijo. Druga možna razlaga je neposredna interakcija agonistov GLP-1 s kontraceptivi, saj o nepričakovanih nosečnostih poročajo tudi ženske, ki so ob terapiji z agonisti GLP-1 jemale kontracepcijske tablete. Farmacevtska družba Eli Lilly je preučevala vpliv tirzepatida na hitrost absorpcije peroralnih kontraceptivov iz prebavnega trakta, predvsem preko vpliva na peristaltiko in hitrost praznjenja želodca. Ugotovili so, da en odmerek tirzepatida do 66 % zmanjša maksimalno koncentracijo kontraceptivov v plazmi, kar lahko bistveno zmanjša njihovo učinkovitost. Zato ženskam, ki uporabljajo tirzepatid, svetujemo dodatne oblike kontracepcije. Tretji mehanizem bi lahko razložil nosečnosti, ki so se pojavile pri uporabnicah agonistov GLP-1 s predhodno diagnosticirano neplodnostjo. To odkritje je še posebej zanimivo, saj odpira možnost, da bi agoniste GLP-1 lahko uporabljali tudi za zdravljenje neplodnosti pri ženskah. Leta

2015 so znanstveniki ugotovili, da uporaba naravnega GLP-1 pri miših sproži povečano izločanje luteinizirajočega hormona (LH), ki sproži ovulacijo. Miši, ki so prejemale GLP-1, so imele značilno večje število živorojenih potomcev v primerjavi s kontrolno skupino. V nedavni študiji, objavljeni maja letos v reviji *Nature Metabolism*, so raziskovalci preučevali vpliv bakterijske črevesne flore na nastajanje GLP-1. Ugotovili so, da bakterija *Bacteroides vulgatus* zmanjša nastajanje GLP-1 ter povzroča motnje delovanja jajčnikov in ovulacije pri miših, kar posnema fenotip, ki je podoben sindromu policističnih jajčnikov (PCOS) pri človeku. Zdravljenje teh testnih živali z agonisti GLP-1 je povzročilo ponovno vzpostavitev ovulacije, kar kaže na potencialno uporabo agonistov GLP-1 za zdravljenje PCOS pri človeku. Za potrditev učinka agonistov GLP-1 na plodnost pri ženskah bodo seveda potrebne dodatne klinične študije. Rezultate omenjenih študij težko pričakujemo, saj so najbolj pogosti uporabniki omenjenih zdravil za zdravljenje debelosti ravno ženske v rodni dobi. Razjasnitev vpliva agonistov GLP-1 na delovanje reproduktivnega sistema žensk je pomembna tako za preprečevanja neželenih nosečnosti med terapijo, kot tudi za identifikacijo novih terapevtskih tarč za zdravljenje PCOS in neplodnosti.

Viri:

1. Dohrn G. Does Ozempic boost fertility? What the science says. *Nature*. 2024 Jun. doi: 10.1038/d41586-024-02045-w.
2. Yun C et al. The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice. *Nature Metabolism*. 2024 May; 6: 947–962.

NOBELOVA NAGRADA ZA FIZIOLOGIJO ALI MEDICINO 2024: ODKRITJE mikroRNA

Lucija Ana Vrščaj

Prejemnika letošnje Nobelove nagrade za fiziologijo ali medicino sta Victor Ambros in Gary Ruvkun, ki sta leta 1993 odkrila molekule mikroRNA (miRNA). Gre za majhne molekule nukleinskih kislin, dolge okrog 20 nukleotidov, ki v našem telesu uravnavajo izražanje genov. Poleg miRNA obstajajo v celicah tudi drugi mehanizmi regulacije izražanja genov, na primer transkripcijski faktorji, vendar ti kontrolirajo prepis genov iz DNA v informacijsko RNA (angl. *messenger RNA*; mRNA), medtem ko miRNA delujejo na prevajanje mRNA v proteine. Po transkripciji se miRNA vežejo na to-

