

FACTORES GENÉTICOS EN LA FALLA OVÁRICA PRECOZ

RESUMEN

Se define la falla ovárica precoz (FOP) a la pérdida de la función ovárica en mujeres menores de 40 años, que se manifiesta con amenorrea, niveles de FSH elevados y niveles bajos de estradiol. En esta revisión, se describe los factores genéticos que predisponen a FOP, que incluyen las anomalías del cromosoma X y X frágil, defectos en genes autosómicos y defectos en los genes involucrados en la maduración del folículo ovárico.

PALABRAS CLAVE: Falla ovárica precoz, cromosoma X, cromosoma X frágil, genes autosómicos, maduración del folículo ovárico, galactosemia.

Carlos Zavala-Coca

- Médico Gineco obstetra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- REPROGENETICS S.A.C.

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:170-174.

Genetic factors in premature ovarian failure

ABSTRACT

Premature ovarian failure (POF) is defined as the loss of function of the ovaries before age 40, causing amenorrhea, high FSH levels and low estradiol levels. This review describes the genetic factors that predispose to POF, including anomalies in chromosome X and chromosome fragile X, defects in autosomal genes and in genes involved in the maturation of the ovarian follicle.

Key words: Premature ovarian failure, X chromosome, fragile X chromosome, autosomal genes, ovarian follicle maturation, galactosemia.

La falla ovárica precoz (POF, OMIM 311360) es una patología común, que conduce a infertilidad. Produce amenorrea antes de los 40 años de edad y ocurre en casi 1% de las mujeres en general ⁽¹⁾. Estas tienen un periodo de por lo menos 6 meses de amenorrea, la que se asocia con niveles altos de FSH en plasma. Genéticamente, la falla ovárica está relacionada con anomalías en el cromosoma X, aunque también ha sido asociada a mutaciones en genes autosómicos (FSHR, LHR, GDF9, INHA, GALT, FOXL2 y otros (Tabla 1) en los ca-

sos síndromicos y no síndromicos de la falla ovárica precoz.

Esta enfermedad constituye un defecto en la gónada femenina antes de los 40 años. No siempre es un evento permanente, pues se ha informado sobre la remisión espontánea e incluso embarazos ⁽²⁾. La FOP es una enfermedad con una presentación clínica compleja y, desde el punto de vista genético, es altamente heterogénea. Recientemente, se ha ampliado el conocimiento de su etiología, pero la causa en la mayoría de los casos clínicos aún no ha sido identificada. La etiología más común incluye anomalías cromosómicas, premutaciones de X frágil y casos de autoinmunidad.

Los fetos femeninos alcanzan su número máximo de folículos ováricos aproximadamente a las 20 semanas de gestación. Luego, el proceso normal de atresia comienza, independientemente de la ovulación. En el

nacimiento, el número de ovocitos disminuye de 6 a 7 millones a 700 mil. En la pubertad, solo quedan 400 mil folículos y la atresia continúa, junto con la ovulación mensual, dejando pocos folículos hacia la menopausia. Entonces, la menopausia temprana aparecerá en cualquier mujer que comience su vida con un menor número de folículos, que tenga una apoptosis acelerada de ellos, o con una falla en el folículo para responder a la estimulación de las gonadotropinas.

CAUSAS GENÉTICAS.

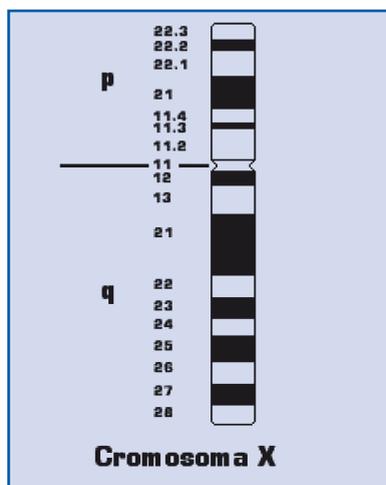
CROMOSOMA X

Las causas de amenorrea secundaria relacionadas con el cromosoma X (Figura 1) incluyen:

- 1- Síndrome de Turner y variantes
- 2- Otras alteraciones cromosómicas del X
- 3- Mutaciones de genes situados en el cromosoma X
- 4- Premutación del X-frágil


Tabla 1. Causas genéticas de falla ovárica precoz

Causa/Gen	Función génica	Locus
Genética		
Cromosoma X		
Monosomía del X		
Mosaico 45X/46XX		
Translocación o delección parcial del X		
BMP15	Proteína morfogenética 15 del hueso	Xp11-2
DIAPH2	diaphanus	Xq22
FMRI (premutación)	Proteína I del retardo mental X-frágil	Xq27-3
FMR2	sitio frágil E, ligado a X	Xq28
Genes autosómicos		
INHHA	Inhibina subunidad α	2q33-q36
FOXL2	Factor de transcripción forkhead	3q23
GALT	Uridil transferasa galactosa-1-fosfato	9p13
ATM	Ataxia telangectasia mutado	11q22-3
POLG	Polimerasa γ (ADN dirigida)	15q25
BLM	ADN helicasa semejante a proteína RecQ 3	15q26-1
AIRE	Falla del regulador poliglandular autoinmune tipo I	21q22-3
EIF2B-2	Factor 2B de inicio de traducción eucariótico, subunidad 2	14q24
EIF2B-4	Factor 2B de inicio de traducción eucariótico, subunidad 4	2p23
EIF2B-5	Factor 2B de inicio de traducción eucariótico, subunidad 5	3q27
Genes autosómicos que afectan función folicular		
FSHR	Receptor de FSH	2p21-p16
LHCGR	Receptor de LH/CG	2p21
STAR	Proteína regulatoria aguda esteroidogénica	8p11-2
CYP17A1	Enzima 17- α hidroxilasa / 17,20-liasa	10q24-3
Destrucción folicular		
Autoinmune		
AIRE	Falla del regulador poliglandular autoinmune tipo I o APECED (Distrofia ectodermal-Candidiasis-Poliendocrinopatía autoinmune)	21q22-3
Asociación con HLA	Falla poliglandular tipo 2	
Iatrogénica		
Cirugía		
Quimioterapia		
Radioterapia		


Figura 1. Esquema del cromosoma X.

SÍNDROME DE TURNER

Aproximadamente 1 de cada 2500 mujeres nace con el síndrome de Turner, en el cual se observa como característica clínica la falla ovárica. Las pacientes afectadas mantienen un número normal de ovocitos hasta el tercer mes de gestación; luego, la apoptosis se acelera, originando un agotamiento de ovocitos para la primera década de vida. Como consecuencia, solo 10% de las mujeres con síndrome de Turner alcanza la menarquía⁽³⁾.

La presentación genética puede ser

variable. Aproximadamente, 50% de las pacientes tiene un cariotipo 45,X; el isocromosoma del brazo largo de X, con cariotipo 46,X,i(Xq), está presente en 5 a 10% de los casos y el resto son mosaicos 45,X/46,XX o portan otras variantes, como delecciones, X en anillo, etc. En caso de mosaicismo, las afectadas tienen más probabilidades de menstruar (40%) y pueden hacerlo durante varios años, antes de desarrollar una FOP completa. Por esta razón, se sugiere que algunos casos no explicados de FOP ocurren por un mosaicismo indetectable para el cromosoma X.



El mecanismo que lleva a la disfunción ovárica en estas pacientes sigue siendo desconocido. Existen varias teorías que intentan explicar este hecho: a) Apareamiento anómalo del cromosoma X durante la meiosis, que podría causar apoptosis en el punto de control de la meiosis; b) la presencia de un gen del cromosoma X que causa la reducción de ovocitos, como se ha sugerido por deleciones pequeñas del cromosoma X que causan síndrome de Turner.

Los genes candidatos para FOP incluyen genes en Xp, que escapan de la inactivación de X; estos genes incluyen:

- ZFX, un factor de transcripción tipo dedos de zinc, de función desconocida, pero participa en la reducción del número de ovocitos en ratones heterocigotos⁽³⁾.
- USP9X, un gen que codifica una enzima que desubiquitina proteínas conjugadas, evitando la degradación de ciertas proteínas, lo que está asociado a defectos espermatozoides en machos⁽³⁾.
- La mutación de pérdida de sentido BMP15 tiene un efecto dominante negativo sobre la proliferación celular. Este último caso ha sido identificado en dos hermanas con falla ovárica⁽³⁾.

Otras alteraciones cromosómicas del X

Otras anomalías estructurales del cromosoma X, como deleciones en Xq, inversiones, duplicaciones y translocaciones balanceadas con autosomas, son causas genéticas de FOP. En un estudio reciente, Portnoi y col⁽⁴⁾ identificaron anomalías cromosómicas en 9% de mujeres con FOP. Deleciones pequeñas y los puntos de corte en los cromosomas X translocados conducen a la identificación de una región en el cromosoma X crítica para el desarrollo y la función

del ovario, Xq13 - Xq26, con la excepción de Xq22 (3); dentro de esta zona se ha identificado las regiones llamadas FOP1, desde Xq21 hasta qter, y FOP2, que se extiende de Xq13 a Xq21 y donde se ubicaría un gen involucrado en la apoptosis de las células germinales⁽⁵⁾.

Desafortunadamente, la localización precisa de estos puntos de corte no ha identificado aún los genes involucrados en las funciones del ovario, debido a que el gen no estaba interrumpido, o el gen interrumpido no estaba ligado a la función ovárica. La excepción es DIAPH2, que fue identificado en el punto de quiebre en una translocación X/autósoma, en una mujer con amenorrea secundaria⁽³⁾. Las mutaciones en el homólogo de *Drosophyla melanogaster* de DIAPH2 interrumpió la ovogénesis y la espermatogénesis, apoyando un rol para DIAPH2 en la función ovárica⁽³⁾. Otro candidato es el homólogo 1 de respuesta primaria de FSH (FSHPRH1), el cual es expresado en el ovario y es transcrito en respuesta a la estimulación por FSH en las células de Sertoli de roedores. Sin embargo, no ha sido identificado en los puntos de corte de los pacientes⁽³⁾.

Alternativamente, un apareamiento anormal durante la meiosis puede resultar en apoptosis de ovocitos durante el punto de control, la alteración en el centro de metilación del cromosoma X o pérdida de la regulación génica, la cual puede ser dependiente de la posición de un gen en relación a otros genes. Las anomalías del cromosoma X están comúnmente asociadas con FOP familiar.

Premutaciones en X frágil

El síndrome X frágil es una enfermedad en la cual los afectados presentan signos de autismo y retardo mental hereditario. Es causada por una forma espe-

cial de mutación llamada expansión de tripletes repetidos, que se hereda ligada al cromosoma X (Figura 2). Frecuentemente, hay más hombres afectados que mujeres, y de manera más severa. La enfermedad se presenta cuando el número de repeticiones CGG en la región no traducida 5' del gen FMR1 alcanza más de 200 tripletes; debido a esto, el gen es metilado y silenciado. El número normal de repeticiones en FMR1 es menor de 40; las repeticiones entre 55 y 200 son llamadas premutaciones.

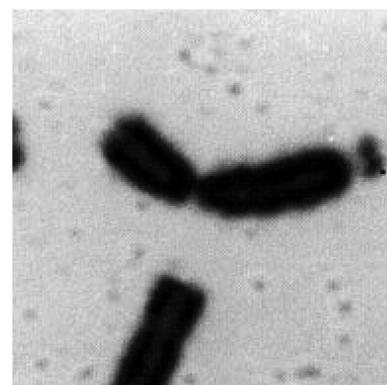


Figura 2. Microfotografía del cromosoma X frágil.

La expansión del número de repeticiones puede ocurrir por transmisión al feto a través de la madre portadora de la premutación y puede resultar en una mutación completa. En cambio, la premutación permanece estable o se reduce cuando pasa a través del padre⁽³⁾. Las mujeres que portan la premutación tienen FOP en 13 a 26% de los casos y la edad de la menopausia disminuye en proporción al número de repeticiones. Casi todas las mujeres con premutación, que experimentan FOP, heredaron la premutación de su padre y no de su madre⁽⁶⁾, indicando una influencia epigenética en su determinación⁽¹¹⁾. Además, las mujeres afectadas tienen niveles elevados de FSH y niveles bajos de inhibina B, aún con ciclos menstruales regulares. Esto sugiere un envejeci-



miento ovárico temprano y compromiso ovárico⁽³⁾. Por ese motivo, se recomienda hacer la prueba para la premutación de X frágil en todas las mujeres con FOP. La prueba debería ser considerada en las mujeres con problemas de fertilidad o reproductivos, asociados con niveles elevados de FSH, especialmente si ellas tienen historia familiar de falla ovárica prematura, historia familiar de síndrome X frágil o tienen parientes hombres o mujeres con retardo mental no diagnosticado.

En contraste a las portadoras de la premutación, las mujeres que llevan la mutación completa tienen una reproducción normal. La ausencia de disfunción ovárica en mujeres con la mutación completa, sugiere que la carencia de la proteína FMR1 no es la causa, o que hay una influencia epigenética, ya que la FOP se presenta únicamente cuando el alelo premutado es heredado del padre y la mutación completa es heredada casi siempre de la madre. Se ha demostrado, también, que las portadoras de la premutación tienen una cantidad elevada de RNAm en los linfocitos y neuronas, pero una cantidad normal de la proteína FMR1. Se ha postulado que el incremento en el RNAm de FMR1 resulta en una toxicidad producida por ganancia de función⁽³⁾.

GENÉTICA: GENES AUTOSÓMICOS

Diversas mutaciones de genes situados en cromosomas autosómicos pueden causar FOP como parte de un síndrome genético o FOP no sindrómico.

Galactosemia

La galactosemia es una enfermedad genética producto de mutaciones en el gen que codifica galactosa 1-fosfato uridil transferasa (GALT), la enzima que convierte la galactosa en glucosa. Las mujeres con galactosemia desarrollan

FOP, que puede ocurrir lo bastante temprano como para causar amenorrea primaria. Un estudio histológico del ovario demostró abundantes folículos de apariencia normal en niñas de 5 años de edad y folículos de apariencia extraña, estroma fibroso y folículos inmaduros y hialinizados en las mujeres pospúberes, lo que sugiere que la destrucción de folículos ocurre en la etapa posnatal⁽⁷⁾. Se piensa que tanto galactitol como galactosa 1 fosfato estén implicados en la toxicidad ovárica⁽³⁾.

Síndrome de blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso (BPES)

Enfermedad autosómica dominante caracterizada por fisuras palpebrales pequeñas, ptosis y epicanto inverso. Está asociado con FOP, en mujeres. Se produce por una mutación en FOXL2, un gen del cromosoma 3, que codifica para un factor de transcripción (*winged helix fork head*). FOXL2 es expresado en las células de la granulosa⁽³⁾. La deleción homocigota de FOXL2 en los ratones resulta en un bloqueo de la diferenciación de las células de la granulosa, activación temprana de los folículos primordiales y subsiguiente apoptosis de los ovocitos. Los blancos transcripcionales de FOXL2 incluyen el receptor de GnRH y las enzimas de la estereidogénesis⁽³⁾.

Subunidad α de la inhibina.

La subunidad α de la inhibina, un miembro de la superfamilia TGF β , también ha sido implicada en la FOP. Se ha demostrado mutaciones de pérdida de sentido en áreas altamente conservadas del gen de la subunidad α de la inhibina (3). Sin embargo, no hay estudios funcionales que examinen la función de la proteína.

Otras enfermedades genéticas con asociación de FOP

La ataxia telangiectasia se presenta

clínicamente con inestabilidad, degeneración motora progresiva, vasos sanguíneos dilatados, y fallas en las células germinales. Las mutaciones en el gen ATM son responsables de estas alteraciones, que codifican una proteína quinasa que tiene un rol importante en la respuesta celular al daño genómico. Los modelos de ratón sugieren que ATM regula la progresión normal de la meiosis.

El síndrome de Bloom (BLM) se caracteriza por deficiencia en el crecimiento, predisposición a la malignización, inestabilidad cromosómica y FOP. Resulta de mutaciones en el gen de la proteína 3 semejante a RecQ, en el cromosoma 15, una DNA helicasa que participa en la respuesta al daño genómico.

Otros defectos neurológicos y falla ovárica son ocasionados por las mutaciones en el gen del factor de iniciación 2B de la traducción en eucariotas (EIF 2B). Se ha identificado mutaciones en tres factores EIF 2B separados: EIF2B2 (14q), EIF2B4 (2p) y EIF2B5 (3q).

Las mujeres con oftalmoplegia externa progresiva, una enfermedad mitocondrial, tienen un elevado riesgo de FOP. Reportes recientes demuestran segregación de una mutación en el gen de la DNA pol G (POLG) con FOP.

GENÉTICA: GENES AUTOSÓMICOS QUE CAUSAN DISFUNCIÓN EN EL FOLÍCULO

1.- Los defectos en el receptor de gonadotropinas y las enzimas estereidogénicas causan falla del crecimiento normal del folículo y/o estereidogénesis. Son importantes las mutaciones en el receptor de FSH, que resultan en amenorrea primaria, ovarios pequeños y valores elevados de FSH, niveles bajos de estradiol, niveles altos de LH y quistes ováricos.



- 2.- Los defectos en las proteínas y enzimas involucradas en la estereoidogénesis causan falla en la producción de estradiol, a pesar de la proliferación del folículo y células de la granulosa, estimuladas por FSH.
- 3.- Las mutaciones en la proteína reguladora esteroide aguda (STAR), que mueve el colesterol desde la membrana externa a membrana interna mitocondrial durante la estereoidogénesis, causan su supresión e insuficiencia adrenal severa, como parte del espectro de la hiperplasia adrenal congénita⁽³⁾.
- 4.- Las mutaciones en la aromatasas también causan ausencia de secreción de estradiol y amenorrea primaria.
- 5.- NOBOX es un gen homeótico en el cromosoma 7q, homólogo a un gen del ratón implicado en foliculogénesis y en la regulación de otros genes en el ovocito. Recientemente, Qin y colaboradores⁽⁸⁾ describieron una mutación en este gen en una mujer con inicio de la menopausia a los 32 años.
- 6.- NOG es un gen monoexónico expresado en diferentes tejidos incluyendo los órganos reproductores femeninos y tejidos endocrinos, principalmente en la glándula hipofisiaria (9). Este gen codifica un polipéptido de secreción que se liga y antagoniza los efectos biológicos de las proteínas pertenecientes a la superfamilia TGF β (por ejemplo, BMP 2; 4; 7; 14 y GDF5). Se ha sugerido que algunos de estos factores y sus receptores son importantes en la fertilidad de mamíferos⁽⁹⁾, y se le

relaciona como un potencial candidato para FOP.

- 7.- Recientemente, se ha descrito mutaciones del gen FIGLA, situado en el cromosoma 2, en cuatro mujeres con FOP⁽¹⁰⁾. FIGLA codifica un factor de transcripción que regula la expresión de varios genes en la zona pelúcida y de otros genes específicos del ovocito

Los factores genéticos que producen FOP son múltiples, actúan a diverso nivel y el debido conocimiento de ellos impactará en la mejor evaluación de las pacientes (Figura 3). Las mujeres jóvenes que sufren de falla ovárica precoz requieren un cuidado a varios niveles, incluyendo suplemento hormonal y un monitoreo a largo plazo. Para ofrecer a estas pacientes una buena calidad de vida, lograr su fertilidad y descubrir nuevas terapias para revertir esta condición, se necesita entender la fisiología de la FOP. Por otra parte, la FOP se trata muchas veces de una condición familiar e identificar posibles portadoras antes

de la presentación clínica permitirá un manejo preventivo, como por ejemplo congelar óvulos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinci G, Christin-Maitre S, Pasquier M, Bouchard P, Fellous M, Veitia R. FOXO3a variants in patients with premature ovarian failure. Clin Endocrinol. 2007;68:491-7.
2. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. J Obstet Gynaecol. 2007;27:16-9.
3. Welt C. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clin Endocrinol. 2008;68:499-509.
4. Portnoi M, Aboura A, Tachdjian G, Bouchard P, Dewailly D, Bourcigaux N, Frydman R, Reyss A, Brisset S, Maitre S. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. Hum Reprod. 2006;21:2329-34.
5. Lacombe A, Lee H, Zahed L, Choucair M, Muller J, Nelson S, Salameh W, Vilain E. Disruption of FOP1B binding to nonmuscle actin filaments is associated with premature ovarian failure. Am J Hum Genet A. 2006;79A:113-9.
6. Costa S, da Fonseca A, Bagnoli V, Vianna-Morgante A. The FMR1 premutation as a cause of premature ovarian failure in Brazilian women. Genet Molec Biol. 2006;29:423-8.
7. Levy HL, Driscoll SG, Porensky RS, Wender DF. Ovarian failure in galactosemia. N Engl J Med. 1984;310:50.
8. Qin Y, Choi Y, Zhao H, Simpson J, Chen Z, Rajkovic A. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure. Am J Hum Genet A. 2007;81A:576-81.
9. Laissue P, Maitre C, Bouchard P, Fellous M, Veitia R. Mutations in the NOG gene are not a common cause of nonsyndromic premature ovarian failure. Clin Endocrinol. 2007;66:899-900.
10. Zhao H, Chen Z, Qin Y, Shi Y, Wang S, Choi Y, Simpson J, Rajkovic A. Transcription factor FIGLA is mutated in patients with premature ovarian failure. Am J Hum Genet A. 2008;82A:1342-8.
11. Hundscheid KD, Smits AP, Thomas CM, Kiemeny LA, Braat DD. Female carriers of fragile X permutations have no increased risk for additional diseases other than premature ovarian failure. Am J Med Genet A. 2003;117A:6-9.

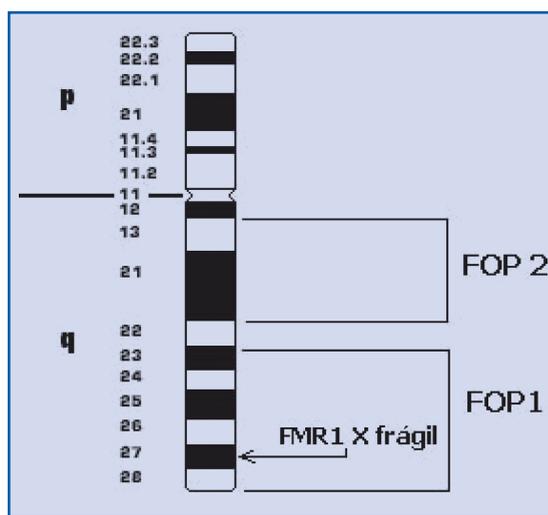


Figura 3. Regiones asociadas a la falla ovárica prematura.