

©Borgis

*Izabela Rogozińska

Przyczyny przedwczesnego dojrzewania – co nowego?

Causes of precocious puberty – what's new?

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Beata Pyrzak

Słowa kluczowe

przedwczesne dojrzewanie, makorin,
gen *MKRN3*

Key words

precocious puberty, makorin,
MKRN3 gen

Adres/address:

*Izabela Rogozińska
Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel. +48 (22) 629-06-05
izabela.rogozinska@wp.pl

Streszczenie

Dojrzewanie płciowe to okres w życiu człowieka, w którym zachodzą zmiany hormonalne i somatyczne prowadzące do osiągnięcia dojrzałości płciowej i płodności – jest to jeden z etapów trwającej przez całe życie ewolucji układu podwzgórze-przysadka-gonady. W patologii tego okresu rozróżniamy dwie grupy zaburzeń – przedwczesne dojrzewanie oraz opóźnione dojrzewanie. W latach 2013-2014 opublikowano prace, w których przedstawiono nowy czynnik mający znaczenie w promowaniu lub hamowaniu procesu dojrzewania płciowego – białko makorin RING-finger protein 3, kodowane przez gen *MKRN3*. Gen ten jest zlokalizowany na chromosomie 15q11-q13. Zidentyfikowano nowe dziedziczne mutacje *MKRN3* u dzieci z pozornie sporadycznymi postaciami centralnego przedwczesnego pokwitania (ang. *central precocious puberty* – CPP). Peptyd makorin może pełnić zasadniczą rolę w supresji osi podwzgórze-przysadka-gonady.

Summary

Puberty is the period in human life in which hormonal and somatic changes occur leading to sexual maturity and fertility. It is one of the stages of lifelong evolution of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In the pathology of this period, we can distinguish two groups of disorders: precocious puberty and delayed puberty. Many articles published in recent years (2013-2014) presented a new relevant factor in promoting or inhibiting the process of sexual maturation – protein makorin RING-finger protein 3 encoded by the gene *MKRN3*. The gene is located on the chromosome 15q11-q13. New heterozygous mutations in the *MKRN3* gene in children with apparently sporadic forms of central precocious puberty (central precocious puberty – CPP) were identified. Peptide makorin may play an essential role in the suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Dojrzewanie płciowe to okres w życiu człowieka, w którym zachodzą zmiany hormonalne i somatyczne prowadzące do osiągnięcia dojrzałości płciowej i płodności – jest to jeden z etapów trwającej przez całe życie ewolucji układu podwzgórze-przysadka-gonady. W patologii tego okresu rozróżniamy dwie grupy zaburzeń: przedwczesne dojrzewanie oraz opóźnione dojrzewanie. W naszej szerokości geograficznej przedwczesne dojrzewanie rozpoznajemy, kiedy cechy dojrzewania pojawiają się przed ukończeniem 8. roku życia u dziewcząt i 9. roku życia u chłopców. Opóźnione dojrzewanie rozpoznajemy w przypadku braku obecności jakichkolwiek objawów dojrzewania po ukończeniu 13 lat u dziewcząt oraz po ukończeniu 14 lat u chłopców. Proces dojrzewania jest złożony, wpływa nań szereg czynników genetycznych, środowiskowych i socjalno-ekonomicznych, w tym znaczącą rolę odgry-

wa stan odżywienia (1, 2). Za początek dojrzewania płciowego w układzie hormonalnym podwzgórze-przysadka-gonady uważa się wzrost amplitudy i częstości pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (GnRH) po okresie spoczynku w dzieciństwie. Reaktywacja pulsacyjnego wydzielania GnRH prowadzi do podwyższenia wydzielania gonadotropin przez przysadkę mózgową, pobudzających gonady do produkcji steroidów płciowych oraz gamet (3). Wczesna aktywacja tej osi prowadzi do przedwczesnego dojrzewania gonadotropinozależnego, zwanego centralnym przedwczesnym pokwitaniem (CPP). W analizach przyczyn rodzinnego występowania przedwczesnego dojrzewania wykazano, że 27,5% postaci CPP jest genetycznie uwarunkowane i dziedziczy się autosomalnie dominująco z niepełną penetracją zależną od płci, czego dowodem są badania populacyjne (4). Występowanie pierwszej

miesiączki w podobnym wieku u matek i córek jest pośrednim dowodem na istotną rolę czynników genetycznych mających wpływ na czas wystąpienia dojrzewania płciowego. Podobnie czas wystąpienia pierwszej miesiączki u bliźniąt częściej jest zbliżony czasowo u dziewcząt z bliźniąt monozygotycznych niż u bliźniąt dwujajowych. Pomimo wielu danych sugerujących, że rozpoczęcie dojrzewania jest zależne od czynników genetycznych, w większości przypadków te pozostają nadal nieznanymi (5). W ostatnich latach prowadzono wiele prac w celu wyjaśnienia mechanizmów aktywujących pulsacyjne wydzielanie GnRH. W ciągu ostatnich 10 lat zidentyfikowano kilka genów mających udział w złożonej sieci czynników hamujących i stymulujących początek dojrzewania. Na podstawie tych badań wytypowano kilka genów związanych z zaburzeniami dojrzewania płciowego. Jednak bardziej poznane są geny istotne dla rozwoju hipogonadyzmu hipogonadotropowego, czyli opóźniającego się dojrzewania w zespole Kalmana (6, 7). W przypadkach CPP zidentyfikowano pojedyncze błędy genetyczne i ich związek z wystąpieniem przedwczesnego dojrzewania nie został w pełni potwierdzony. Potwierdzono jedynie dwie mutacje: jedną w genie kodującym białko kisspeptynę 1 (*KISS1*) oraz jedną mutację genu kodującego receptor kisspeptyny – *KISS1R*, które mają związek z wystąpieniem przedwczesnego dojrzewania. Jednak w badaniach na dużej grupie pacjentów stwierdzono, że mutacje te były rzadkimi przyczynami przedwczesnego dojrzewania (8). W roku 2013 zespół badaczy z Brazylii przedstawił wyniki badań genetycznych 40 pacjentów – członków 15 rodzin, w których występowało przedwczesne dojrzewanie centralne. W badaniach tych próbowano zidentyfikować genetyczne przyczyny przedwczesnego dojrzewania centralnego (9). Sekwencjonowanie genomu przeprowadzono u 40 członków tych rodzin – u 32 z przedwczesnym dojrzewaniem i u 8 z normalnym dojrzewaniem. CPP rozpoznano na podstawie typowego zespołu objawów klinicznych oraz udowodniono badaniem wyrzutu gonadotropin po podaniu syntetycznego analogu gonadoliberyny. W trakcie diagnostyki wykluczono przyczyny anatomiczne przedwczesnego dojrzewania. U 15 pacjentów z CCP znaleziono nosicielstwo mutacji uszkodzających lub mutacji z utratą funkcji genu *MKRN3* kodującego białko makorin RING-finger protein 3. Gen ten zlokalizowany jest na chromosomie 15q11-q13, czyli w rejonie krytycznym dla zespołu Pradera-Williego. Jednak delecja tego regionu nie jest konieczna dla wystąpienia wspomnianego zespołu. Opisano również pacjentów z ojcowską delecją genów *MKRN3*, *MAGEL2* i *NDN*, u których obserwowano niepełne cechy zespołu Pradera-Williego z cechami przedwczesnego dojrzewania centralnego oraz zaawansowanym wiekiem kostnym (9, 10). Gen *MKRN3* jest związany z ubiquitynacją białek (zjawisko unieczynnienia białek przez przyłączenie cząstek innego białka), w którym ugrupowanie ubiquityny jest przyłączane do konkretnego białka. W ten sposób oznakowane białko przemieszcza się do proteasomu (białkowy, wielkocząsteczkowy

agregat enzymatyczny odpowiedzialny za degradację białka ubiquitynowanego do małych peptydów), w których ulega rozkładowi. Ubiquitynacja może być wskaźnikiem transdukcji sygnału, regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i morfogenezy oraz innych nieproteolitycznych procesów. Dokładny mechanizm unieczynnienia *MKRN3*, który prowadzi do reaktywacji wydzielania pulsacyjnego GnRH, nie został do końca wyjaśniony. W badaniach na myszach wykazano zwiększone poziomy *MKRN3* mRNA w wieku dziecięcym; tuż przed dojrzewaniem poziom *MKRN3* ulegał drastycznemu obniżeniu i utrzymywał się w niskich stężeniach w wieku dorosłym. Białko *MKRN3* wydaje się odgrywać kluczową rolę w kontroli dojrzewania na poziomie jądra łukowatego u myszy i wzór ekspresji *MKRN3* mRNA koreluje w jądrze łukowatego myszy płci męskiej i żeńskiej w wieku przedpokwitaniowym z hamującym wpływem na proces dojrzewania płciowego u tych zwierząt (11). Dane te są zgodne z identyfikacją utraty funkcji mutacji *MKRN3* u pacjentów z centralnym przedwczesnym dojrzewaniem, co może potwierdzać, że mutacja ma hamujący wpływ na wydzielanie GnRH. Inicjacja dojrzewania wynika ze zmniejszenia ilości czynników, które hamują uwalnianie GnRH w połączeniu z czynnikami stymulującymi wzrost. Badania nad przyczynami hipogonadyzmu hipogonadotropowego doprowadziły do identyfikacji genów kodujących czynniki, które mają znaczenie stymulujące (6, 7). Natomiast *MKRN3* wydaje się mieć u ludzi rolę hamującą reaktywację pulsacyjnego wydzielania GnRH. W 2014 roku przedstawiono pracę z trzech uniwersyteckich ośrodków medycznych dotyczącą dzieci z rozpoznaniem CPP (São Paulo, Boston, Skopje). Zbadano 215 niespokrewnionych dzieci (207 dziewcząt i 8 chłopców). U większości dzieci nie odnotowano w wywiadzie rodzinnym przedwczesnego dojrzewania płciowego (213 przypadków) (12). Do badań genetycznych włączono również materiał od krewnych pierwszego stopnia pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *MKRN3*. Zidentyfikowano pięć nowych heterozygotycznych mutacji w *MKRN3* u ośmiu niespokrewnionych dziewcząt z CPP. U wszystkich pacjentów z mutacjami *MKRN3* występowały klasyczne cechy CPP ze średnią wieku pojawienia się objawów CPP 6 lat.

PODSUMOWANIE

Pytanie o przyczyny zaburzeń dojrzewania (przedwczesne lub opóźnione dojrzewanie) pozostaje bez pewnej odpowiedzi i nadal jest przedmiotem wielu badań naukowych. Poznano już wiele mechanizmów zaangażowanych w reaktywację układu podwzgórze-przysadka-gonady. Opisano charakterystyki mutacji genetycznych związanych z zaburzeniami funkcji rozrodczych u ludzi. Jednak większość mutacji zidentyfikowano do tej pory u pacjentów z izolowanym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

W badaniach stowarzyszenia badania genomu zidentyfikowano wiele *loci* związanych z czasem wystąpienia objawów dojrzewania, ale poza *LIN28B*

(heterochronicznym regulatorem czasu dojrzewania) trudno było powiązać konkretne nowe geny z *loci* warunkującymi proces dojrzewania (13, 14). Pomimo wielu starań, aby zidentyfikować geny związane z przedwczesną aktywacją dojrzewania, tylko dwie rzadkie mutacje w genach kandydujących zidentyfikowane zostały u pacjentów z CPP, jednak nie przedstawiono dostatecznych dowodów na to, że te mutacje mają decydujący wpływ na wystąpienie przedwczesnego dojrzewania (8, 15). Opisane mutacje w genie *MKRN3*

kodującym białko makorin RING-finger protein 3 wydają się być odpowiedzialne za niektóre postaci przedwczesnego dojrzewania. Chociaż funkcja *MKRN3* nie jest dobrze poznana, a mechanizm, według którego mutacje *MKRN3* powodują wczesną aktywację centralnych osi rozrodczych, nie są jeszcze znane, dane genetyczne z przedstawionych badań są na tyle przekonujące i statystycznie istotne, aby nie lekceważyć sprawczej roli mutacji genu *MKRN3* jako jednej z przyczyn przedwczesnego dojrzewania.

PIŚMIENNICTWO

- Gajdos ZK, Hirschhorn JN, Palmert MR: What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 16-24.
- Palmert MR, Boepple PA: Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2364-2368.
- Terasawa E, Fernandez DL: Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-151.
- Palmert MR, Hirschhorn JN: Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 1-10.
- Fischbein S: Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. *Ann Hum Biol* 1977; 4: 417-430.
- Bianco SD, Kaiser UB: The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 569-576.
- Semple RK, Topaloglu AK: The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism – novel insights and new questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 427-435.
- Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP et al.: Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2276-2280.
- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB et al.: Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *N Engl J Med* 2013 Jun 27; 368(26): 2467-2475.
- Kanber D, Giltay J, Wieczorek D et al.: A paternal deletion of *MKRN3*, *MAGEL2* and *NDN* does not result in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 582-590.
- Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C et al.: Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci* 2009; 29: 11859-11866.
- Macedo DB, Abreu AP, Reis AC et al.: Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Jun; 99(6): 1097-1103.
- Elks CE, Perry JR, Sulem P et al.: Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet* 2010; 42: 1077-1085.
- Zhu H, Shah S, Shyh-Chang N et al.: *Lin28a* transgenic mice manifest size and puberty phenotypes identified in human genetic association studies. *Nat Genet* 2010; 42: 626-630.
- Teles MG, Bianco SD, Brito VN et al.: A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709-715.

otrzymano/received: 02.07.2014
zaakceptowano/accepted: 19.09.2014