

PROGRAMA NACIONAL DE FORMACIÓN EN MENOPAUSIA ONLINE

Genética y epigenética en la IOP

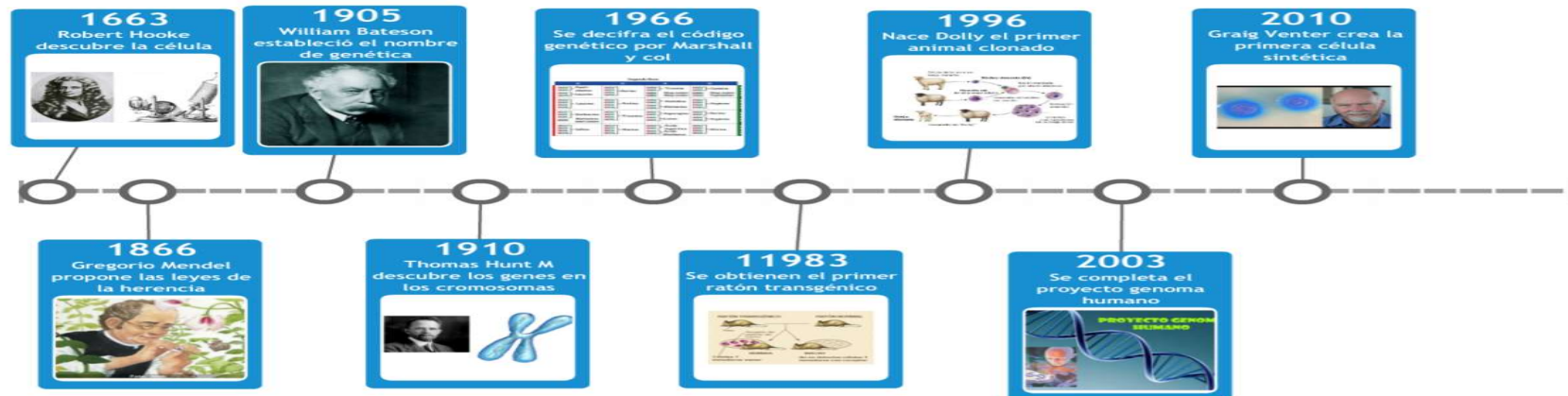


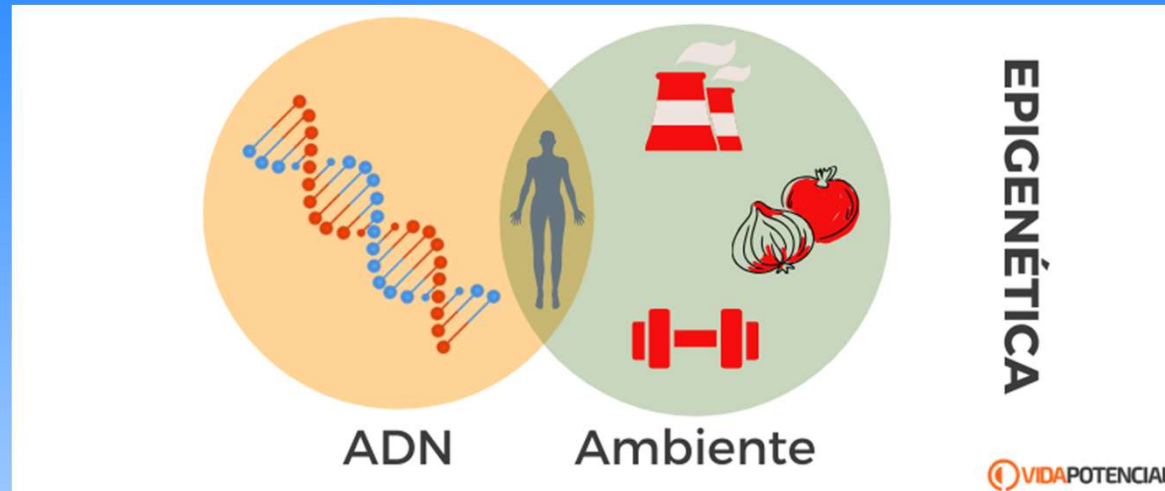
Jesús Presa Lorite
Hospital Universitario de J  en

Línea de tiempo de la genética

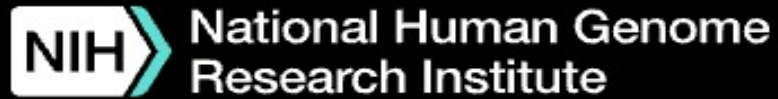


La genética By: Blanca Inés Quintero



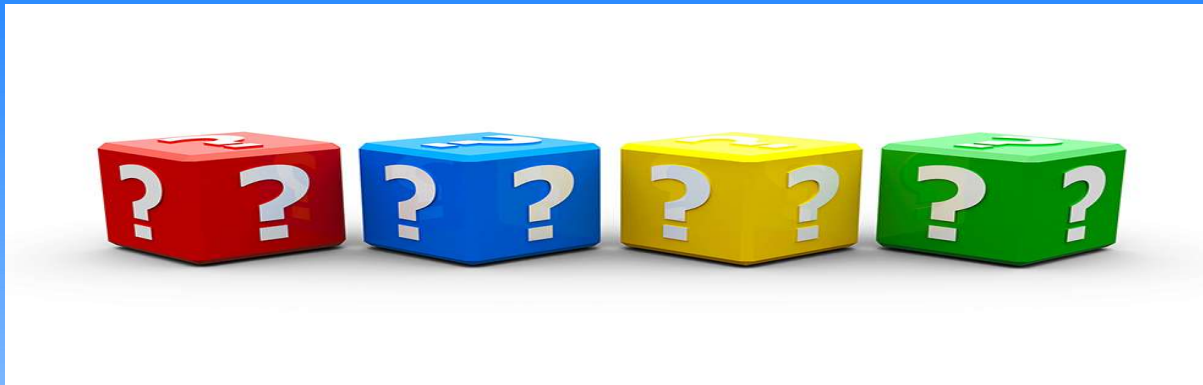


La epigenética (del griego epi, en o sobre, -genética) es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN. Establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo.



La medicina personalizada es una práctica emergente de la medicina que utiliza el perfil genético de un individuo para guiar las decisiones tomadas en relación con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad

ASESORAMIENTO GENÉTICO

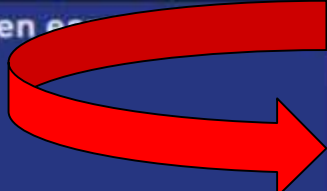


¿CONSIDERAS IMPORTANTE EL ESTUDIO Y EL CONOCIMIENTO GENÉTICO EN EL TRATAMIENTO DE LA IOP?

ANTES DE TENER HIJOS (27-28 AÑOS Y FINAL DE RESIDENCIA)
¿QUERRÍAS SABER SI ERES PORTADORA DE MUTACIÓN GENÉTICA QUE PUEDE PROVOCAR IOP?

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Hasta un **30%** de las mujeres con IOP idiopático tienen antecedentes familiares de menopausia precoz o de IOP, lo que sugiere una etiología genética. Y en el **70 %** el mecanismo genético responsable es desconocido

IOP origen es 	Idiopática (50 %)	
	Genética	Alteraciones del cromosoma X (5 %): monosomía X, trisomía X, deleciones, traslocaciones, síndrome X frágil
		Alteraciones autosómicas: mutación del receptor FSH, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, mutación del gen FOXL2
	Autoinmune	Patología tiroidea autoinmune, síndrome de Addison, diabetes mellitus, síndrome poliglandular autoinmune tipos 1 y 2
	Infecciosa	Ooforitis por parotiditis, tuberculosis, malaria, varicela, <i>Shigella</i> , citomegalovirus, herpes simple
	Metabólica	Déficit de 17- α -hidroxilasa, galactosemia, déficit de aromatasa
IOP de origen iatrogénico (25 %)	Quimioterapia Radioterapia Embolización de vasos pelvianos Ooforectomía Histerectomía	

Fuente: Nelson LM. Primary Ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:606-14.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Cuando ocurre la amenorrea primaria



21% anomalía cariotipo

Cuando la amenorrea es secundaria.



11% anomalía cariotipo

Los genes responsables que se han identificado afectan principalmente al cromosoma X o, con menos frecuencia, a variaciones genéticas autosómicas.

Estos pueden afectar el desarrollo y la función gonadales a través de la replicación y reparación del ADN, la meiosis, las vías hormonales, inmunes o metabólicas

Table 1 Frequency of chromosomal abnormalities (CA) in different population studies.

Reference	Frequency of CA (%)	No. of CA	Sample size	Clinical characteristics	Population
Ayed et al. (2014)	18.0	18	100	PA, SA	Tunisian
Kalantari et al. (2013)	10.05	18	179	PA, SA	Iranian
Jiao et al. (2012)	12.1	64	531	PA, SA	Chinese (Jinan, Beijing, Shenzhen)
Baronchelli et al. (2011)	10.0	27	269	PA, SA, EM	Italian
Lakhal et al. (2010a)	10.8	108	1000	PA, SA	Tunisian
Ceylaner et al. (2010)	25.3	19 ^a	75	SA	Turkish
Janse et al. (2010)	12.9	19	147	SA	Dutch
Portnoi et al. (2006)	8.8	8	90	PA, SA	French
Zhang et al. (2003)	12.5	13	104	POI	Chinese (Chongqing)
Devi and Benn (1999)	13.3	4	30	SA	American
Davison et al. (1998)	2.5	2	79	PA, SA FSH > 20 IU/l	English
Castillo et al. (1992)	32.0	15	47	POI	Chilean
Rebar and Connolly (1990)	25.4	16	63	PA, SA	American

Chromosomal 'abnormalities' means visible structural changes in karyotype that are sufficiently large to cause clinical abnormalities. Variants (e.g. prominent satellites) are not included. CA, chromosomal abnormalities; PA, primary amenorrhea; POI, primary ovarian insufficiency; SA, secondary amenorrhea; EM, early menopause.

^aIncluding 2 46,XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome).

Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Yingying Qin, Xue Jiao, Joe Leigh Simpson, and Zi-Jiang Chen. Human Reproduction Update, Vol.21, No.6 pp. 787–808, 2015

¿QUÉ ENTIENDO POR CAUSA GENÉTICA?

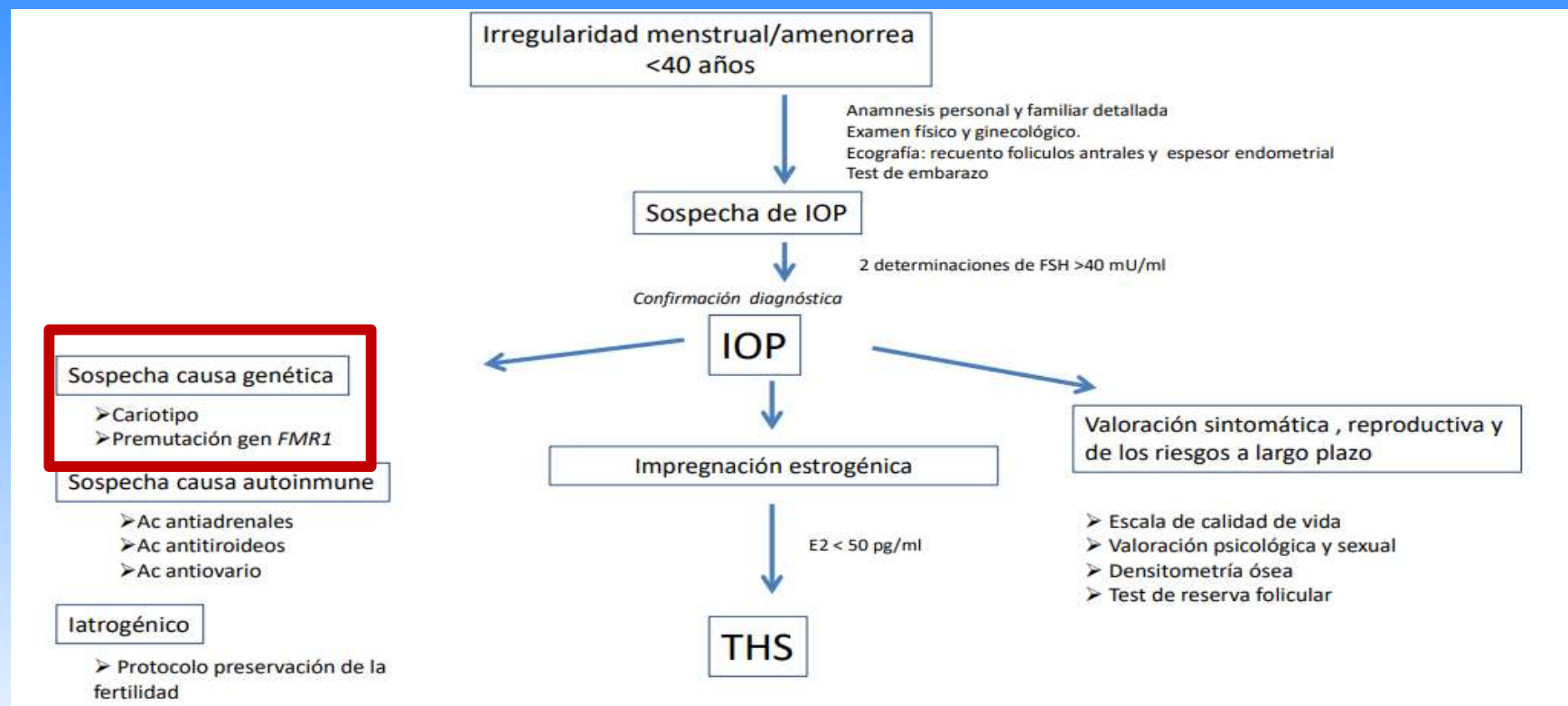


Table 2. List of genetic defects associated with POI and their estimated frequencies

	Estimated frequency in POI
X-chromosome defects	
Turner's syndrome and related defects	4–5%
Fragile X syndrome (<i>FMR1</i> premutation)	3–15%
<i>SHOX</i> deletion (translocation)	1–2%
<i>BMP15</i> variants	1.5–12%
<i>PGC</i> variants	1.5%
Autosomal defects	
Complex diseases	Rare
Galactosemia (<i>GALT</i>)	
BPES (<i>FOXL2</i>)	
APECED (<i>AIRE</i>)	
Mitochondrial diseases (<i>POLG</i>)	
Demirhan syndrome (<i>BMPR1B</i>)	
PHP1a (<i>GNAS</i>)	
Ovarioleucodystrophy (<i>EIF2B</i>)	
Ataxia telangiectasia (<i>ATM</i>)	
Perrault syndrome (<i>HSD17B4</i> , <i>HARS2</i> , <i>CLPP</i> , <i>LARS2</i> , <i>C10ORF2</i>)	
Premature aging syndromes:	
Bloom syndrome (<i>BLM</i>)	
Werner syndrome (<i>WRN</i>)	
GAPO disease (<i>ANTXR1</i>)	
Isolated disease	
FSH/LH resistance (<i>FSHR</i> and <i>LHCGR</i>)	0–1%
<i>INH4</i> variants	0–11%
<i>GDF9</i> variants	1.4%
<i>FOXL2</i> variants	Rare
<i>FOXO3</i> variants	2.2%
<i>NOBOX</i> variants	0–6%
<i>FIGLA</i> variants	1–2% ^a
<i>NR5A1</i> variants	1.6%
<i>LHX8</i> variants	Rare
DNA replication/meiosis and DNA repair genes variants	Unknown
(<i>DMC1</i> , <i>MSH4</i> , <i>MSH5</i> , <i>SPO11</i> , <i>STAG3</i> , <i>SMC1β</i> , <i>REC8</i> , <i>POF1B</i> , <i>HFM1</i> , <i>MCM8</i> , <i>MCM9</i> , <i>SYCE1</i> , <i>PSMC3IP</i> , <i>NUP107</i> , <i>FANCA</i> , <i>FANCC</i> , <i>FANCG</i>)	

FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; POI, primary ovarian insufficiency.

BLOQUES DE CAUSAS GENÉTICA.

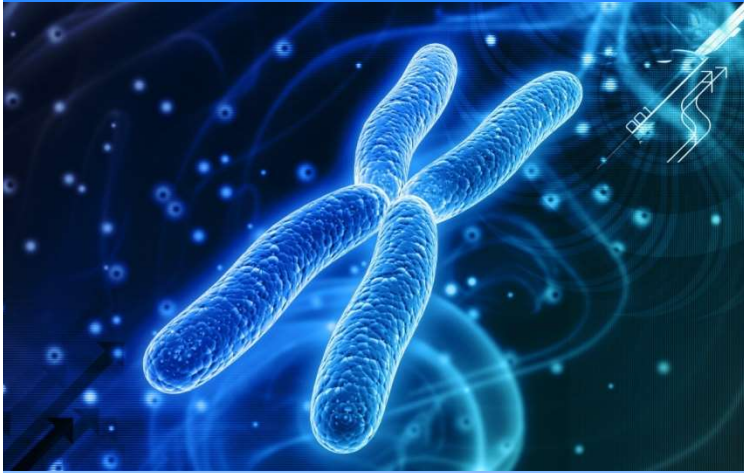
**ANOMALIAS
CROMOSOMICAS X**

**ALTERACIONES
GENÉTICAS
AUTOSÓMICAS**

IOP

**ANOMALÍAS
GENÉTICAS LIGADAS
CROMOSOMA X**

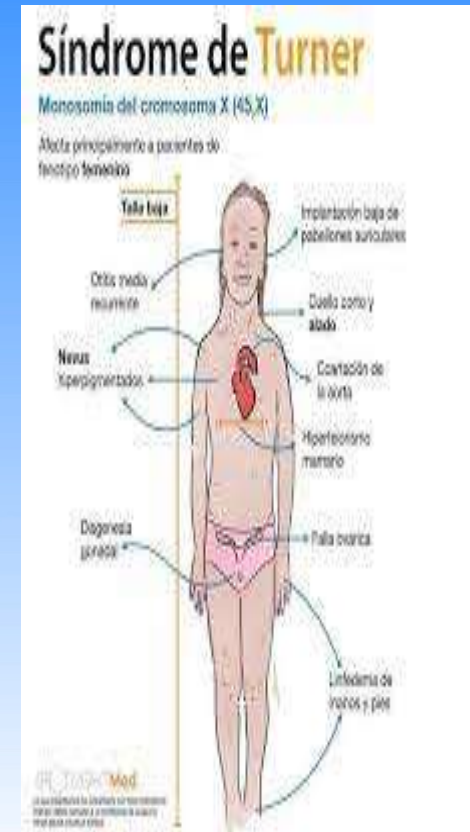




ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS DEL X

SÍNDROME DE TURNER

- ❖ **Ocurre en 1 de cada 2500 nacimientos e involucra la pérdida total o parcial de un cromosoma X (delecciones, translocaciones, inversiones, isocromosomas y, algunas veces, mosaicismos)**
- ❖ **Estas mujeres suelen nacer con un número normal de folículos primordiales que sufren una atresia acelerada. Tienen una dotación folicular normal hasta el tercer mes de vida fetal, pero la atresia a partir de este momento reduce a un 10% las que consiguen alcanzar la menarquia**
- ❖ **Las mujeres con un patrón de mosaico en X tienen más probabilidades de presentarse en períodos de tiempo variables después de la menarquia. Hasta un 12%-40% de los mosaicismos 45X/46XX y 45X/47XXX presentan menstruaciones durante varios años hasta que se produce el fallo ovárico.**



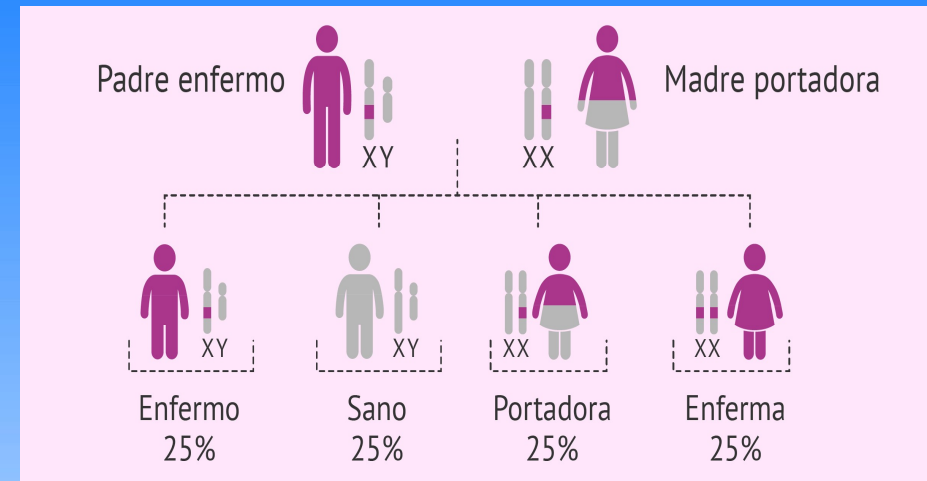
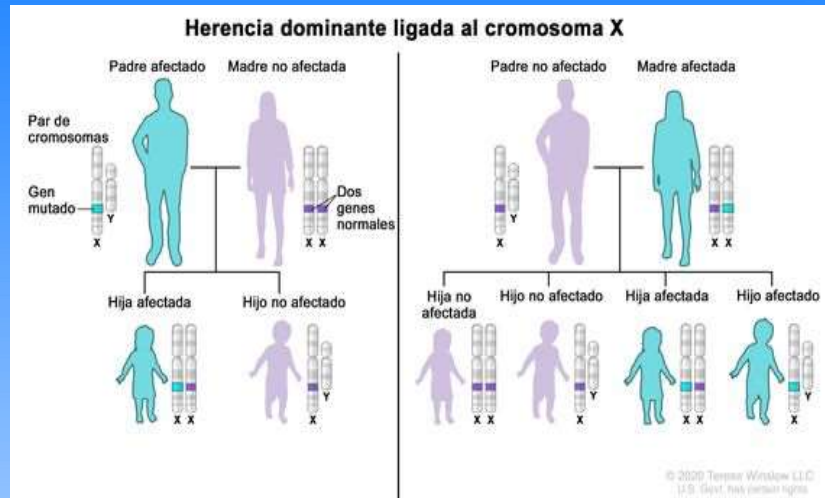
TRISOMÍA X

El primer caso de IOP con trisomía XXX fue publicado por Jacobs en 1959.

Su escasa prevalencia (1/1000 mujeres) es un impedimento para conocer la frecuencia de su asociación con IOP, esta se estima que podría ser hasta 40 veces superior

Aproximadamente sólo se diagnostican el 10 % de los casos.





ANOMALÍAS GENÉTICAS LIGADAS CROMOSÓMICAS DEL X

GENES CANDIDATOS PARA IOP

ESTUDIOS GENÉTICOS EN HUMANOS

LOCALIZADOS EN EL CROMOSOMA X

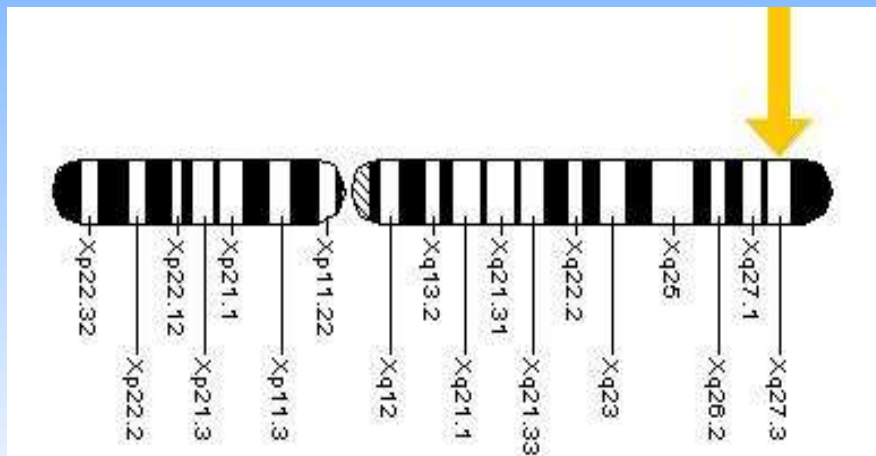
- Basic helix-loop-helix protein (*BHLHB9*)
- Bone morphogenetic protein 15 (*BMP15*)
- Homologue of the *Drosophila* dachshund gene (*DACH2*)
- Second human homologue of the *Drosophila* diaphanous gene (*DIAPH2*)
- Fragile X mental retardation syndrome (*FMR1*)
- X-linked mental retardation, associated with fragile site FRAXE (*FMR2*)
- Premature ovarian failure 1B (*POF1B*)
- X-inactivation-specific transcript (*XIST*)
- X-prolyl aminopeptidase 2 (*XPNPEP2*)

Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, Llana P, Munnamy M, Sosa M, Roca B, Tomás J, Guinot M, Mendoza N, Pellicer A, Sánchez Borrego R. Menopausia Precoz. MenoGuía AEEM. Primera edición: Mayo 2014

SÍNDROME X FRÁGIL

Una premutación en el gen I del retraso mental del X frágil (FMR-I) se presenta en 1 de cada 4000 hombres y en mujeres 1 de 800

Afecta las copias de la repetición trinucleotide CGG en este gen en el área 5 'del cromosoma X23. El hallazgo normal es de 5 a 45 repeticiones. El síndrome completo de discapacidad mental y autismo ocurre en hombres con 200 repeticiones.



Vries et al., 1996

SÍNDROME X FRAGIL

En la región 5' del gen FMR1 existe un triplete de nucleótidos (CGG) que se repite entre 6 y 55 veces. Cuando se superan las 200 repeticiones se considera mutación, y es cuando se asocia a retraso mental, y cuando oscila entre 55 y 200 repeticiones se habla de premutación.

Es precisamente en los casos de premutación donde se registra hasta un 25% de IOP y de menopausias precoces (aunque no existe una relación lineal entre el número de repeticiones del triplete CGG y el riesgo de IOP).

Se recomienda el despistaje genético que incluya a los miembros de la familia para prevenir la discapacidad mental grave en la descendencia masculina, así como para las mujeres afectadas de la familia que podrían considerar el almacenamiento de óvulos o la planificación del embarazo.

Repeticiones CGG	Nivel de mutación
5-44	Normal
45-55	Zona gris o intermedia
55-200	Premutación
> 200	Afectado por la mutación

Síndrome X Frágil



- El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) aconseja la determinación sistemática de FMR1 para **despistaje de X frágil** en todos los casos de antecedentes familiares de IOP, retraso mental inexplicable o demencia, y la recomienda en mujeres con FSH elevada sin causa conocida antes de los 40 años (IOO) con objeto de realizar consejo genético y limitar la transmisión del Síndrome X frágil a las futuras generaciones.
- En los casos de IOP familiar, aproximadamente el **14%** de las pacientes tienen una permutación en el gen FMR

GEN BMP15

Bone morphogenic protein 15 gene



UNIVERSIDAD DE GRANADA

ESTUDIO MULTILOCUS DENTRO DE
LA RUTA ESTROGÉNICA Y SU
RELACIÓN CON LA OSTEOPOROSIS
DE CADERA EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS

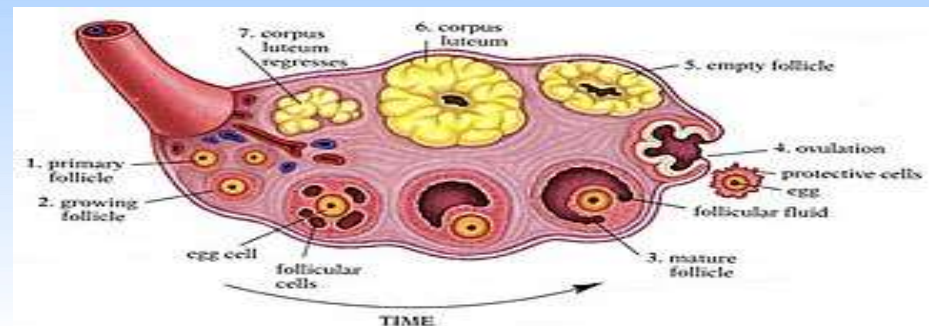
JESÚS CARLOS PRESA LORITE
2010

Tabla II. Lista de genes y marcadores seleccionados para los diferentes estudios.

Gen	Nombre Completo	Localización Cromosómica	Locus ID	OMIM	Marcador	rs
<i>FSHR</i>	Follicle Stimulating Hormone Receptor	2p16.3	2492	136435	S680N	6166
<i>CYP19A1</i>	Cytochrome P450, Family 19, Subfamily A, Polypeptide 1	15q21	1588	107910	IVS4 3'UTR	11575899 10046
<i>ESR1</i>	Estrogen Receptor 1	6q25.1	2099	133430	PvuII	2234693
<i>ESR2</i>	Estrogen Receptor 2	14q23.2	2100	601663	*39A>G	4986938
<i>NRIP1</i>	Nuclear Receptor Interacting Protein 1	21q11.2	8204	602490	G75G	2229741
<i>BMP15</i>	Bone Morphogenetic Protein 15	Xp11.2	9210	300247	-673C>T -9C>G N103S IVS1+905A>G	- 3810682 - 3897937

GEN BMP15

- ❑ Di Pasquale publicó la primera mutación del BMP15 en dos hermanas afectas de amenorrea primaria.
- ❑ Este gen se localiza en el Xp11.2 situado en la región crítica de IOP, se expresa en el ovocito durante la foliculogénesis y codifica proteínas específicas tanto para este proceso, como para el crecimiento de la granulosa hasta el estadio de dependencia de la FSH.
- ❑ Se asocia a IOP no sindrómico por un **reclutamiento acelerado de folículos primordiales y una depleción precoz folicular** en los primeros años de la vida.

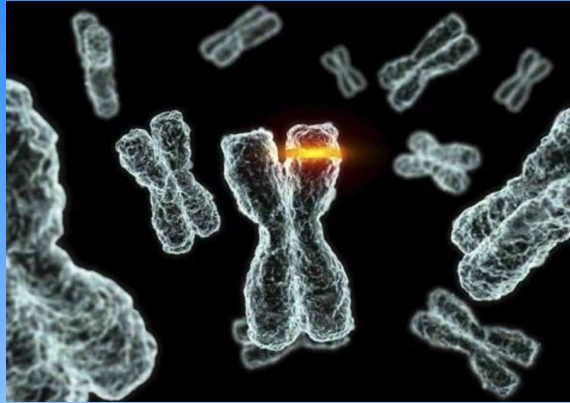


GEN BMP15

Table II Variants identified in candidate genes on the X chromosome for idiopathic and sporadic POI.

Gene	Location	Cases (N)	Controls (N)	Ethnicity	MR ^a	Sequence variation	Amino acid change	FC	Mechanism	Reference
BMP15	Xp11.2	50	214	Caucasian	2 (4.0%)	c.242A>G c.595G>A	p.H81R p.G199R			Tiotiu et al. (2010)
		100	100	Chinese	1 (1.0%)	c.985C>T	p.R329C			Wang et al. (2010b)
		300	216	Caucasian	12 (4.0%)	c.13A>C	p.S5R	Yes	Slightly affects transactivation of BRE-luc in COV434 granulosa cells	Rossetti et al. (2009)
						c.202C>T c.413G>A c.443T>C c.538G>A	p.R68V p.R138H p.L148P p.A180T		Markedly reduces mature protein production and affects transactivation of BRE-luc in COV434 granulosa cells No effect on protein production or transactivation	
		20	93	Germany		None				Ledig et al. (2008)
		92	76	Chinese		None				Zhang et al. (2007)
		203	54	Caucasian	3 (1.5%)	c.443T>C c.538G>A c.468G>A c.831T>C c.852C>T	p.L148P p.A180T Sense Sense Sense			Laissue et al. (2006)
				African Asian						
		133	197	Indian	14 (10.5%)	c.181C>T c.182G>A c.226C>T	p.R61W p.R61E p.R76C	Yes	Decreased mature protein production, weaker Smad1/5/8 phosphorylation in COV434 cells and decreased granulosa cell proliferation	Dixit et al. (2006c) and Inagaki and Shimazaki (2010)
						c.227G>A c.538G>A c.538G>T/ c.539C>T c.588T>A c.617G>A	p.R76H p.A180T p.A180F/S+V p.N196K p.R206H	Yes	Decreased mature protein production, weaker Smad1/5/8 phosphorylation in COV434 cells and decreased granulosa cell proliferation	
						c.631C>T c.661T>C c.727A>G c.381A>G c.*40dupG	p.E211X p.W221R p.L243G Sense 3'UTR			
		166	181	Caucasian	7 (4.2%)	c.202C>T c.538G>A c.704A>G	p.R68V p.A180T p.Y235C	Yes	Diminished GC proliferation with a dominant negative effect	Di Pasquale et al. (2004, 2006)
		38 15	51 3	New Zealand Japanese		None None				Chand et al. (2006) Takebayashi et al. (2000)

Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Yingying Qin, Xue Jiao, Joe Leigh Simpson, and Zi-Jiang Chen. *Human Reproduction Update*, Vol.21, No.6 pp. 787–808, 2015



ALTERACIONES GENÉTICAS AUTOSÓMICAS

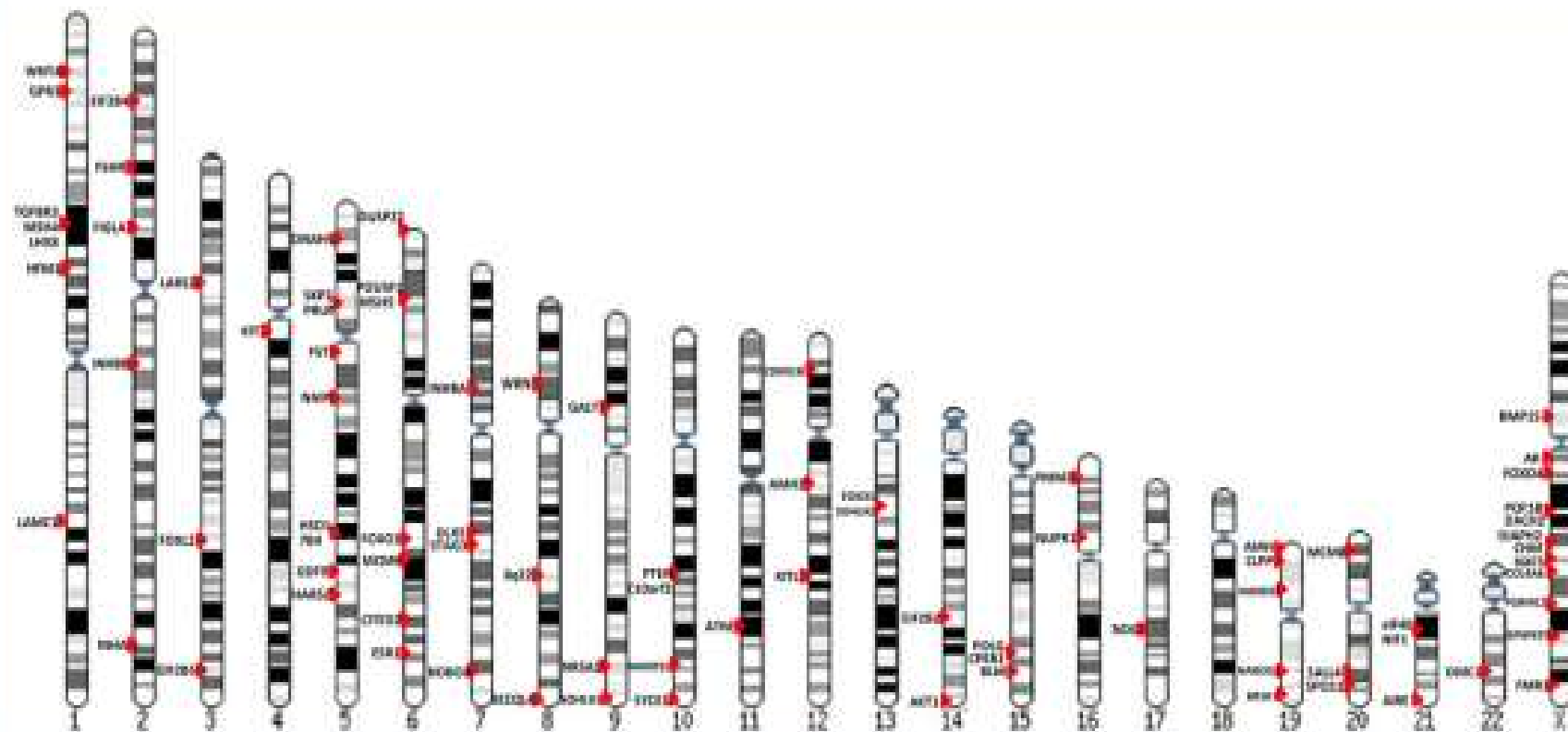


Figure 1 Schematic representation of chromosomal location of plausible genes associated with primary ovarian insufficiency.

Table III Candidate genes responsible for Mendelian disorders that manifest POI.

Gene	Location	Mendelian syndrome	Somatic features	Reference
FM			neoclasia.	et al. (2010)
FOXL2	3q23	Blepharophimosis-ptosis-epicanthus BPE type I syndrome, BPES I	BPES type I is a complex eyelid malformation associated with POI. The major features of the eyelid malformation involve (i) narrowed horizontal aperture of the eyelids (blepharophimosis), (ii) drooping of the upper eyelid (ptosis), (iii) the presence of a fold of skin arising from the lower eyelid that runs inward and upward (epicanthus inversus), and (iv) lateral displacement of the inner canthi (telecanthus).	Zlotogora et al. (1983) and Cleary and Baraitser (1988)
GALT	9p13	Galactosemia	Cataracts, speech defects, poor growth, poor intellectual function, neurologic deficits (predominantly extrapyramidal findings with ataxia).	Schadewaldt et al. (2004)
AIRE	21q22.3	Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome, APECED	Candidiasis, Addison's disease, hypoparathyroidism, type I diabetes, alopecia, vitiligo, ectodermal dystrophy, celiac disease and other intestinal dysfunctions, chronic atrophic gastritis, chronic active hepatitis, autoimmune thyroid disorders, pernicious anemia.	Fierabracci et al. (2012)
EIF2B	EIF2B2-14q24.3; EIF2B4-2p23.3; EIF2B5-3q27.1	Central nervous system leukodystrophy and ovarian failure, ovarioleukodystrophy	Neurological disorder characterized by involvement of the white matter of the central nervous system. When Leukodystrophies associated with premature ovarian failure referred to as ovarioleukodystrophy.	Mathis et al. (2008)
POLG	15q25	Progressive external ophthalmoplegia, PEO	Manifestations range from involvement limited to the eyelids and extraocular muscles.	Graziewicz et al. (2007)
NOG	17q22	Proximal symphalangism, SYM1	Ankylosis of the proximal interphalangeal joints.	Kosaki et al. (2004)
PMM2	16p13	PMM2-CDG CDG-I (a previously known as congenital disorder of glycosylation type 1a)	Cerebellar dysfunction (ataxia, dysarthria, dysmetria), non-progressive cognitive impairment, stroke-like episodes, peripheral neuropathy with or without muscle wasting, absent puberty in females, small testes in males, retinitis pigmentosa, progressive scoliosis with truncal shortening, joint contractures, and premature aging	Sparks and Krasnewich (2005)
HSD17B4	5q21	Perrault syndrome, PS	Sensorineural deafness in both males and females, and neurological manifestations in some patients.	Jenkinson et al. (2013), Morino et al. (2014), Pierce et al. (2011), Pierce et al. (2013) and Pierce et al. (2010)
HARS2	5q31.3			
CLPP	19p13.3			
LARS2	3p21.3			
C10orf2	10q24			
BLM	15q26.1	Bloom syndrome	Chromosomal breakage leading to early onset of aging, short stature and elevated rates of most cancers.	Ellis and German (1996)
ATM	11q22-q23	Ataxia telangiectasia, A-T	Progressive cerebellar degeneration, telangiectasias, immunodeficiency, recurrent infections, insulin-resistant diabetes, premature aging, radiosensitivity, and high risk for epithelial cancers in surviving adults.	Gatti et al. (1991) and Su and Swift (2000)
WRN	8p12	Werner syndrome	Premature aging of the skin, vasculature, and bone and elevated rates of certain cancers, particularly sarcomas.	Epstein et al. (1966)
RECQL4	8q24.3	Rothmund-Thomson syndrome, RTS	Cutaneous rash, sparse hair, small stature, skeletal and dental abnormalities, cataracts, premature aging, and an increased risk for cancer, especially malignancies originating from bone and skin tissue.	Wang et al. (2001)

FM1: Fragile X mental retardation 1; FOXL2: forkhead box L2; GALT: galactose 1-phosphate uridylyl transferase; AIRE: autoimmune regulator; EIF2B: eukaryotic translation initiation factor; POLG: polymerase (DNA directed), gamma; NOG: noggin; PMM2: Phosphomannomutase 2; HSD17B4: Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4; HARS2: Histiocytic tRNA synthetase 2, mitochondrial; CLPP: caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit; LARS2: leucyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial; C10orf2: Chromosome 10 open reading frame 2; BLM: Bloom syndrome, RecQ helicase-like; ATM: ATM serine/threonine kinase; WRN: Werner syndrome, RecQ helicase-like; RECQL4: RecQ protein-like 4.

¿CUÁLES DEBERÍAMOS PLANTEARNOS?

Cariotipo, cromosoma X, test mutaciones autosómicas (no de rutina)

*Among the genes associated with POI, only a few (such as FMR1 premutation, **BMP15**, **GDF9**, and **FSHR**) have been incorporated as diagnostic biomarkers.*

*Moreover, the recent papers on the field agree on the possibility of extending genetic investigations to also include genes like **BMP15**, **FIGLA**, **NOBOX** and **NR5A1**.*

*Las mutaciones más frecuentes se encuentran en genes involucrados en la función de las hormonas sexuales (CYP17A1, CYP19, receptores de FSH o LH, etc), en la foliculogénesis (**GDF9**), o en la atresia folicular (**FOXL2**, **NOBOX**, **FIGLA**). Estas mutaciones no son frecuentes en la práctica clínica, pero si se hallan son importantes en el consejo familiar*

Rossetti R., Ferrari I., Bonomi M., Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. Clin Genet 2017; 91: 183–198

Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Yingying Qin, Xue Jiao, Joe Leigh Simpson, and Zi-Jiang Chen. Human Reproduction Update, Vol.21, No.6 pp. 787–808, 2015

A LA INVERSA

Table 3. Particular health conditions of POI patients associated with variations in the listed genes

Particular phenotypes	Genetic associations
Hearing defects (Perrault syndrome)	<i>HSD17B4, HARS2, CLPP, LARS2, C10ORF2</i>
Progressive external ophthalmoplegia and tremor (parkinsonism)	<i>POU6</i>
Blepharophymosis, epicanthus inversus	<i>FOXL2</i>
Resistance to multiple hormones (PTH, GHRH, LH/FSH, TSH), short stature, short IV metacarpus, overweight	<i>GNAS</i>
Candidiasis, Addison disease	<i>AIRE</i>
Hypothyroidism	<i>AIRE</i> (mutations in the PHD1 domain), <i>MCM8</i>
X-linked mental retardation or tremor-ataxia in relatives	<i>FMR1</i> premutation
LH elevation higher than FSH, large ovarian follicles present, anovulation	<i>LHCGR</i>
Variable presence of small pre-antral follicles	<i>FSHR</i>
DSD (Swyer syndrome) in male relatives	<i>NR5A1</i>
Galactosemia	<i>GALT</i>
Vanishing white matter (VWM) disease with progressive neurological deterioration	<i>EIF2B</i>
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>
Dehmiran syndrome	<i>BMPR1</i>
Short stature (cardiac malformations, lymphedema)	Turner mosaicism
Recurrent spontaneous dizygotic twinning	<i>GDF9</i>
46,XX ovarian dysgenesis	<i>BMP15, MCM9, FSHR, NUP107, PSMC3IP, ATM</i>
Premature aging syndromes (Bloom syndrome, Werner syndrome, GAPO disease)	<i>BLM, WRN, ANTXR1</i>

DSD, disorders of sex development; FSH, follicle-stimulating hormone; GHRH, growth-hormone-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; POI, primary ovarian insufficiency; PTH, parathyroid hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

SÍNDROMES HEREDITARIOS

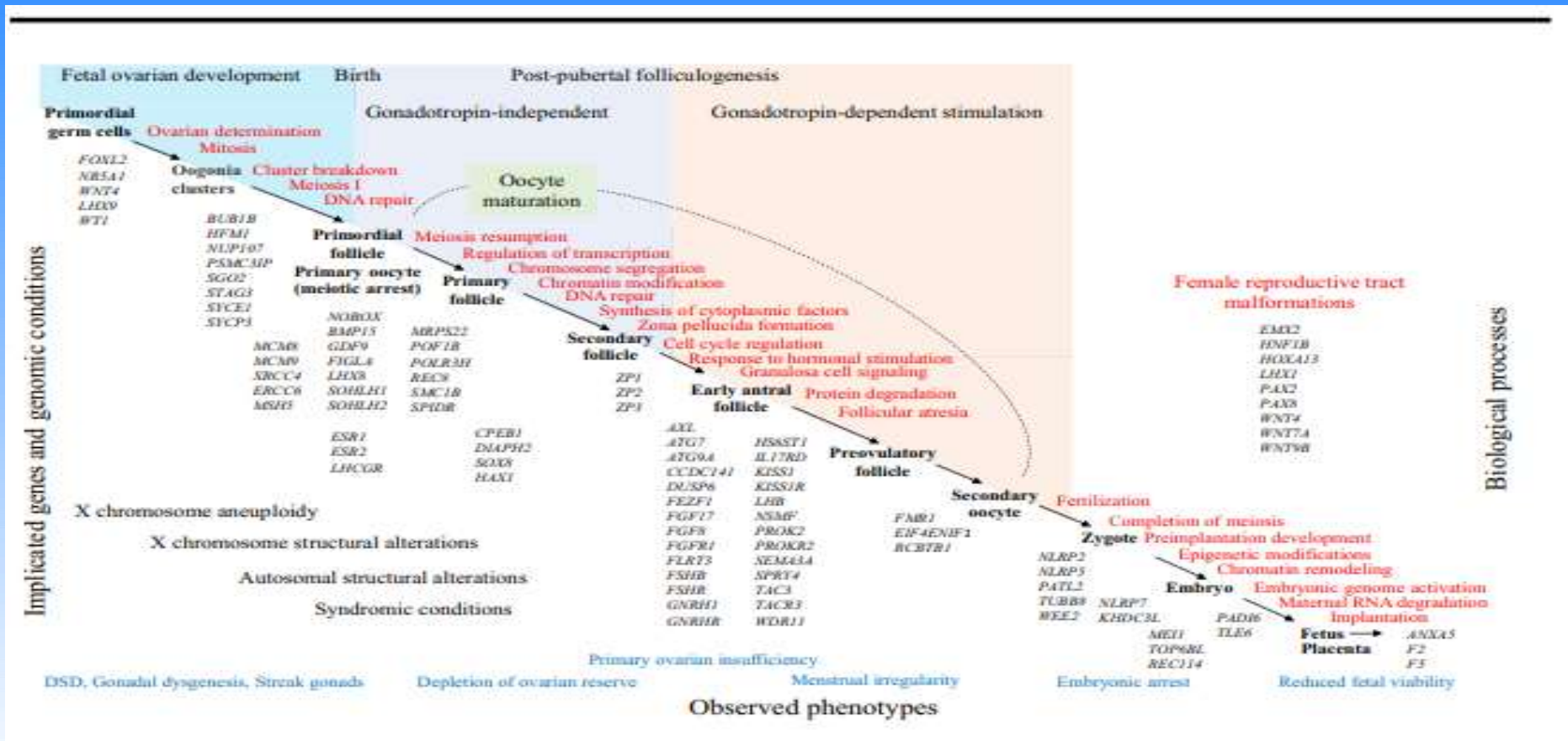
Algunos síndromes hereditarios raros se asocian ocasionalmente a IOP

- **Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo I**
- **Disgenesia gonadal**
- **Síndrome de Perrault**
- **Ataxia Telangiectasia**

En la mayoría de los casos se presentan como amenorrea primaria, aunque la presentación puede ser tardía en los fenotipos leves

Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. Women's Health 11(2):169–182, 2015

REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA



S.A. Yatsenko and A. Rajkovic, Biology of Reproduction, 2019, 101(3),

ASESORAMIENTO GENÉTICO

LA IMPORTANCIA FUTURA

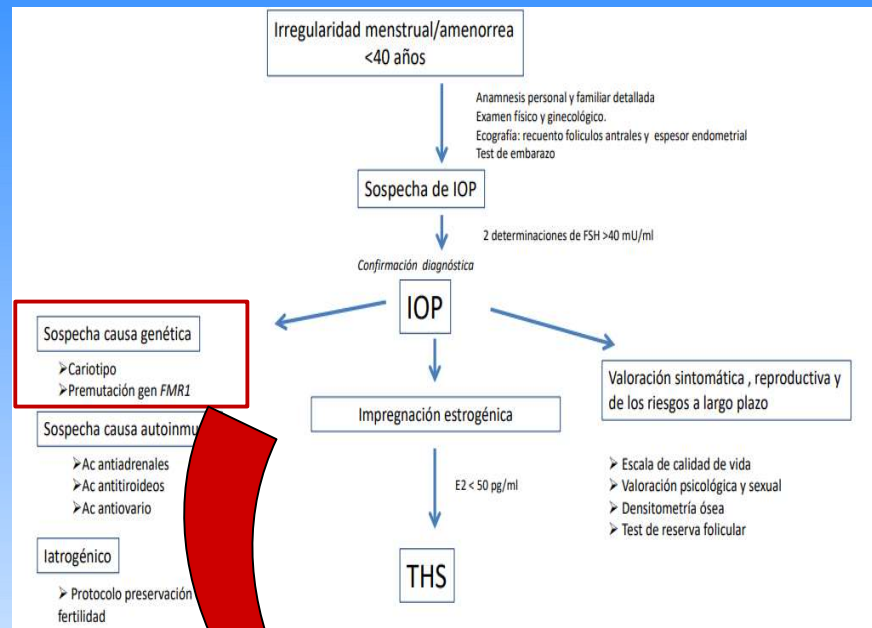
- ❖ **La estimación secuencial de la hormona antimülleriana combinada con enfoques genéticos modernos puede proporcionar un modelo predictivo útil en el futuro.**



- ❖ **La genética de la IOP ilustra el considerable progreso que se ha logrado e identifica otras áreas de investigación que seguramente harán que el término "idiopático" quede obsoleto en lo que respecta a la etiología de la IOP.**

Nick Panay (2021) Progress in understanding and management of premature ovarian insufficiency, Climacteric, 24:5, 423-424,

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE IOP





Management of women with premature ovarian insufficiency

Guideline of the European Society of Human
Reproduction and Embryology

POI Guideline Development Group

December 2015

Recommendations

Chromosomal analysis should be performed in all women with non-latrogenic Premature Ovarian Insufficiency.

C

Fragile-X premutation testing is indicated in POI women.

B

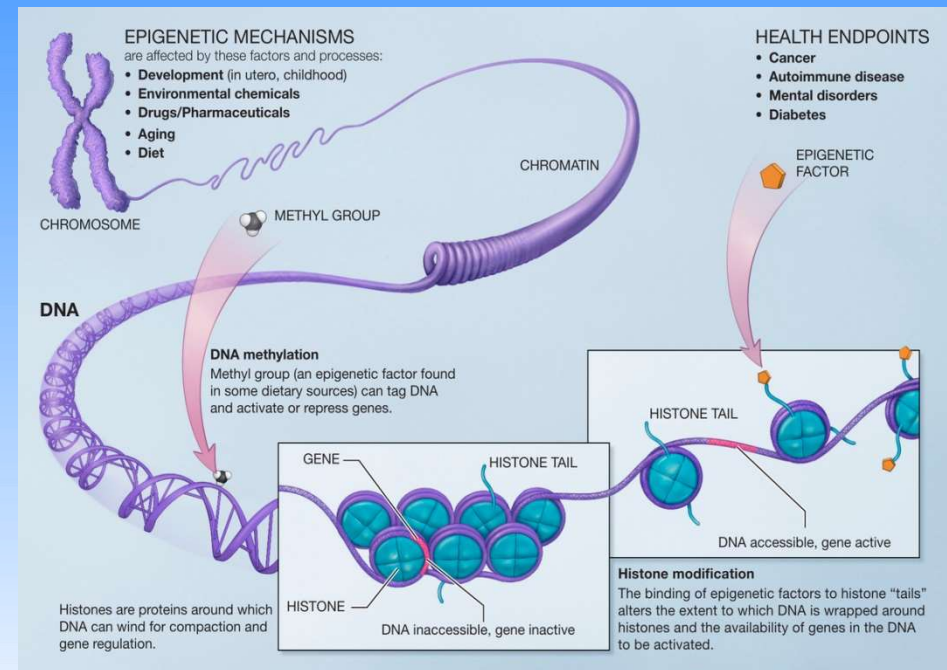
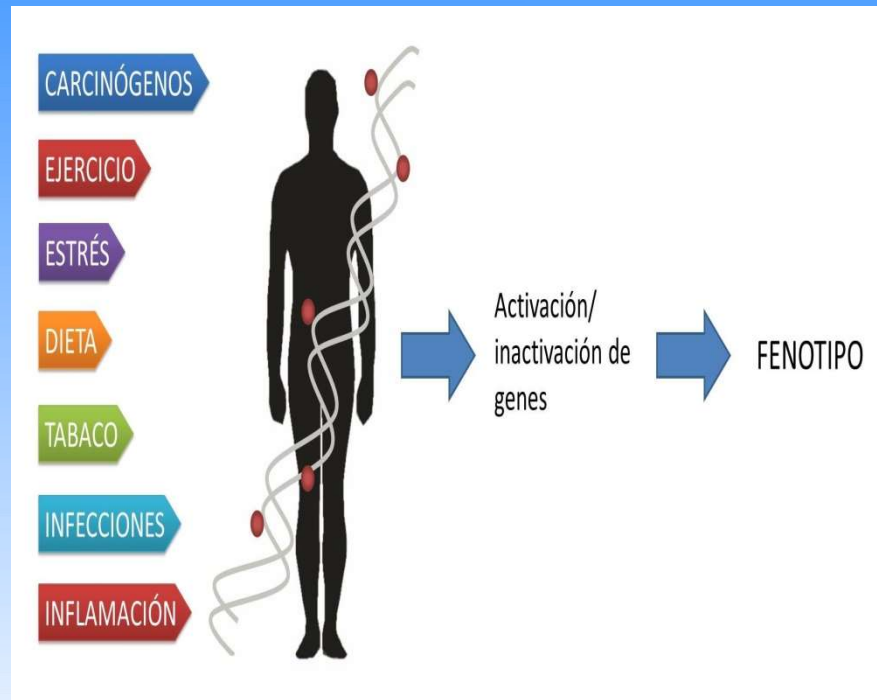
The implications of the fragile-X premutation should be discussed before the test is performed.

GPP

Autosomal genetic testing is not at present indicated in women with POI, unless there is evidence suggesting a specific mutation (e.g. BPES).

GPP

EPIGENÉTICA - IOP

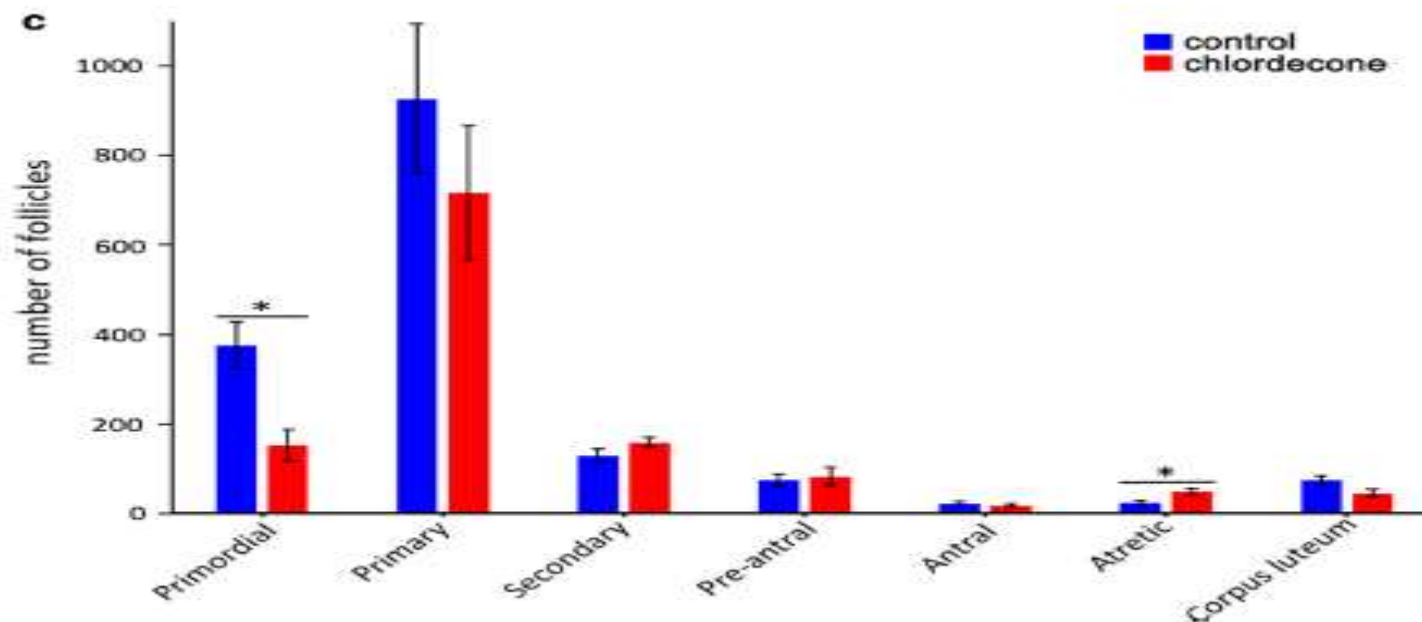


RESEARCH

Open Access



Ovarian dysfunction following prenatal exposure to an insecticide, chlordecone, associates with altered epigenetic features

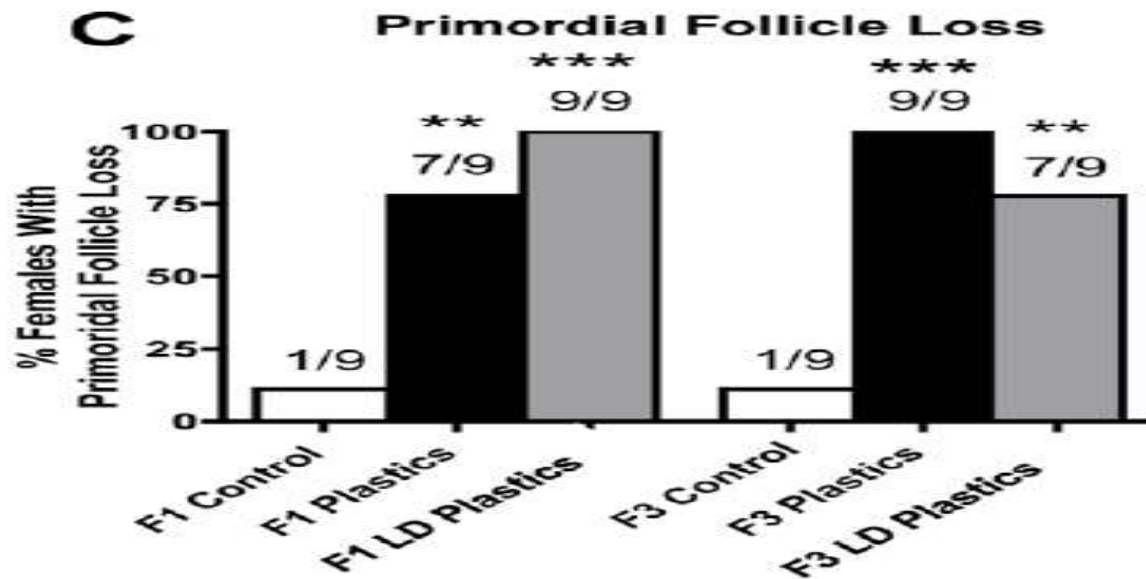


Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations

Mohan Manikkam, Rebecca Tracey, Carlos Guerrero-Bosagna, Michael K. Skinner*

Center for Reproductive Biology, School of Biological Sciences, Washington State University, Pullman, Washington, United States of America

January 2013 | Volume 8 | Issue 1 | e55387. Transgenerational Disease Inheritance





RESEARCH PAPER



OPEN ACCESS



Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency

Eric Nilsson ^a, Rachel Klukovich ^b, Ingrid Sadler-Riggleman^a, Daniel Beck^a, Yeming Xie ^b, Wei Yan^b, and Michael K. Skinner^a

These transgenerational epigenetic changes appear to contribute to the dysregulation of the ovary and disease susceptibility that can occur in later life.

Observations suggest that ancestral exposure to toxicants is a risk factor that must be considered in the molecular etiology of ovarian disease.

BIBLIOGRAFÍA

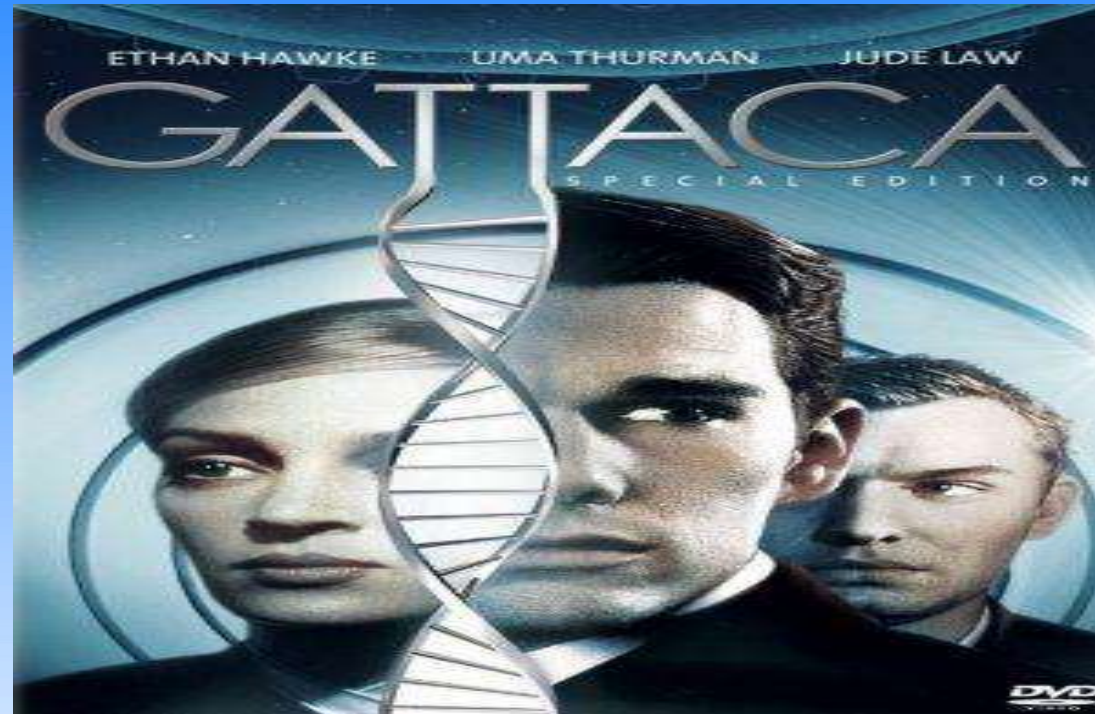
- 1.- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–446.**
- 2.- S.A. Yatsenko and A. Rajkovic, Genetics of human female infertility. *Biology of Reproduction*, 2019, 101(3), 549–566**
- 3.- Rossetti R., Ferrari I., Bonomi M., Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017; 91: 183–198**
- 4.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio de la insuficiencia ovárica primaria e insuficiencia ovárica oculta (2017). *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(6):600-611**
- 5.- Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, Llaneza P, Munnamy M, Sosa M, Roca B, Tomás J, Guinot M, Mendoza N, Pellicer A, Sánchez Borrego R. Menopausia Precoz. *MenoGuía AEEM*. Primera edición: Mayo 2014. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2014. ISBN: 978-84-940319-9-1.**
- 6.- Management of women with premature ovarian insufficiency. POI Guideline Development Group . *Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology***



**CUENTA TU EXPERIENCIA CLÍNICA CON
GENÉTICA Y LA IOP**

SÁBADO 23 OCTUBRE A LAS 10:00

JESÚS PRESA, E-mail: jpresalorite@hotmail.com



GRACIAS POR SU ATENCIÓN