

**ПОВНОГЕНОМНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЙ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України (м. Київ, Україна)

valia-z@ukr.net

Повногеномне дослідження асоціацій (ПГДА) полягає в ідентифікації генетичних факторів ризику для обґрунтування прогнозу схильності до захворювання, а також у виявленні біологічних основ сприйнятливості до хвороби для розробки нових стратегій профілактики і лікування. Відомо, що 1,0-3,7% жіночого населення страждає від передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) у віці до 40 років та 0,1% до 30 років. Зважаючи на те, що етіологія в більшості конкретних випадків ПНЯ точно не з'ясовується, і ще десятиліття тому було відомо мало конкретних генетичних причин ПНЯ, метою роботи став збір даних про повногеномні дослідження асоціацій передчасної недостатності яєчників.

На основі проведеного аналізу даних літератури можна зробити такі узагальнення: ПМДА є сучасним потужним інструментом у виявленні причин захворювань, у тому числі ПНЯ, що потребують персоналізованого медичного підходу. З допомогою ПГДА можна порівнювати як геноми пацієнтів, а й здорових людей, мають різні прояви однієї й тієї ж фенотипічної ознаки. На відміну від методів, що перевіряють одну або кілька конкретних ділянок геному, ПГДА використовує повну послідовність ДНК пацієнта.

Сьогодні через обмежені, як правило, обсяги вибірки, все ще важко визначити вірогідних генетичних кандидатів ПНЯ. Проте, такий вид досліджень стрімко розвивається у світі, його вартість буде знижуватися, і слід розглянути можливість застосування таких досліджень уже в найближчому майбутньому у медичній практиці для індивідуального та точного підходу до діагностики ПНЯ. Актуальними на сьогодні є проведення ПГДА геному жінок з ПНЯ в Україні для виявлення відомих мутацій у генах, асоційованих із даним захворюванням.

**Ключові слова:** повногеномні дослідження асоціацій, передчасна недостатність яєчників, зменшення оваріального резерву, старіння яєчників, генетичні фактори старіння яєчників.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Роботу виконано у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України у 2021 році в рамках виконання наукової роботи №III-15-20 «Дослідження клітинно-молекулярних механізмів імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи і корегуючого впливу наночастинок металів»/державний реєстраційний номер роботи 0119U103964 (відомча).

**Вступ.** Відомо, що 1,0-3,7% жіночого населення страждає від передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) у віці до 40 років та 0,1% до 30 років [1]. Зважаючи на те, що етіологія в більшості конкретних

випадків ПНЯ точно не з'ясовується, і ще десятиліття тому було відомо мало конкретних генетичних причин ПНЯ [2] метою роботи став збір даних про повногеномні дослідження асоціацій передчасної недостатності яєчників.

Повногеномне дослідження асоціацій. У світі активно проводять повногеномні дослідження. Такі проекти є передовою технологією встановлення причин захворювань, їх частоти в різних популяціях людей [3, 4]. Дослідження в даній сфері стали можливими завдяки геномним технологіям, які дозволяють повністю секвенувати людський геном (визначити послідовність нуклеотидів і, відповідно, генів) або провести генотипування – повногеномне дослідження асоціацій – ідентифікувати тисячі асоціацій між генетичними варіантами та хворобами або особливостями фенотипу, а також створити карти унікальних варіантів певних генів у межах популяцій. Підґрунтям для таких досліджень став найбільший в історії міжнародний проект у галузі біології «Геном людини», що тривав понад 10 років і дав змогу ідентифікувати послідовність нуклеотидів у геномі *Homo sapiens*, це близько 20-25 тисяч генів, унаслідок чого було створено референтний геном людини [5].

Повногеномне дослідження асоціацій (ПГДА) (англ. Genome-wide association study, GWA study, GWAS) – напрям біомедичних досліджень, пов'язаних з дослідженням асоціацій між геномними варіантами і фенотиповими ознаками. Часто під ПГДА мають на увазі тільки пошук зв'язків між одностановковими поліморфізмами (ОНП) (англ. Single-nucleotide polymorphism, SNP) і захворюваннями людини. ПГДА полягає в ідентифікації генетичних факторів ризику для обґрунтування прогнозу про схильність до захворювання, а також у виявленні біологічних основ сприйнятливості до хвороби для розробки нових стратегій профілактики і лікування [6, 3]. Так, ПГДА як технологія є сучасною платформою для оцінки відомих маркерів у геномі людини, що дає змогу дослідникам знайти ОНП і більші структурні зміни в геномі конкретної людини або популяції загалом.

Наразі за даними літератури відомо, що в Україні проведено ПГДА геному 5 хворих на акромегалію для виявлення відомих мутацій у генах, асоційованих із даним захворюванням [7]. Також було зібрано 97 зразків ДНК геномного рівня від осіб, які представляють основні регіони України. Це дослідження є найбільшим на сьогодні дослідженням генетичних варіацій в Україні, створюючи довідковий ресурс, який має на меті надати дані для медичних досліджень у великій малодослідженій популяції [8].

Повногеномне дослідження асоціацій ПНЯ. В літературі є дані про повногеномне дослідження асоціацій ПНЯ. Так, використання секвенування як цілого генома так і секвенування його у наступного

покоління (next-generation sequencing, NGS), призвели до ідентифікації декількох як визначальних (причинних) генів із великих родоходів ПНЯ або спільних генетичних факторів між ПНЯ та природним віком менопаузи або ранньої менопаузи [9].

Ці визначальні (причинно-наслідкові) гени отримані методом ПГДА є, зокрема, такими:

**1) PTHB1** (парацитаровидної залози гормон-чутливий ген B1, parathyroid hormone-responsive B1 gene) [10];

**2) ADAMTS19** (ген статевої диференціації самок) [11];

**3) LAMC1** (ген ламініну гамма-1, laminin gamma 1 (LAMC1) gene, пов'язаний зі сприйнятливістю до ПНЯ) [12];

**4) SOHLH1** (ген, що може змінити активність білка SOHLH1 як транскрипційного фактора) [13];

**5) STAG3** (ген, що кодує специфічну для мейозу субодиницю когезинового кільця) [14];

**6) SYCE1** (гени, які беруть участь у основних етапах синапсису хромосом і рекомбінації під час мейозу, такі як центральний елемент 1 синаптонемного комплексу, synaptonemal complex central element 1 (SYCE1)) [15];

**7) SPIDR** (двоалельна мутація в цьому гені може бути пов'язана з дисгенезією яєчників у випадках аутосомно-рецесивного успадкування) [16];

**8) PSMC3IP** (ген, що має вирішальне значення для мейотичної рекомбінації, керованої естрогеном) [17];

**9) HFM1** (ген, що відповідає за сплайсинг мРНК) [18];

**10) MSH4 і MSH5** (гени мейотичних/репараційних ДНК, meiotic/DNA repair genes) [19]; підтримує кросинговер, зв'язує розгалужені проміжні рекомбінації [20];

**11) MCM8 і MCM9** (гени, причетні до гомологічної рекомбінації та відновлення дволанцюгових розривів ДНК) [21]; гени, залучені до реакції на пошкодження ДНК та/або причетні до репродуктивного старіння [22];

**12) CSB-PGDB3** (гібридний білок генів CSB-PGDB3, як і багато інших білків, які можуть викликати ПНЯ, модулює або бере участь у репарації ДНК) [23];

**13) NUP107** (є компонентом комплексу ядерних пор, ключова роль NUP107 у розвитку яєчників) [24];

**14) eIF4ENIF1** (фактор 4E ініціювання трансляції, ядерний імпортуючий фактор 1 (пов'язані з транскрипцією та трансляцією мРНК)[25];

**15) KHDRBS** (пов'язаний з відновленням пошкоджень ДНК, гомологічної рекомбінації та мейозом) [26].

Також, недавно з'ясовано участь **GDF9, FANCM, STAG3 та FSHR** у патогенезі ПНЯ [27].

**Висновки.** На основі проведеного аналізу даних літератури можна зробити наступні узагальнення:

ПГДА є сучасним потужним інструментом у виявленні причин захворювань, в тому числі ПНЯ, які потребують персоналізованого медичного підходу.

У дослідженнях такого типу зазвичай порівнюють геноми групи хворих людей, що мають різні фенотипи, з геномами контрольної групи, що включає в себе аналогічних за віком, статтю та іншими ознаками здорових людей. За допомогою ПГДА можна порівнювати не тільки геноми пацієнтів, а й здорових людей, що мають різні прояви однієї і тої самої фенотипічної ознаки. Матеріалом для дослідження є зразки ДНК генома кожного учасника дослідження, в якій за допомогою мікрочіпів шукають ОНП. Якщо вдається виявити варіанти геномів (точніше, сукупність алелів), які вірогідно частіше зустрічаються у людей з даним захворюванням, то кажуть, що такий варіант пов'язаний (або асоційований) з хворобою. На відміну від методів, які перевіряють один або кілька конкретних ділянок геному, ПГДА використовує повну послідовність ДНК пацієнта. Слід зазначити, що такий підхід до дослідження, не виявляє мутації, що стали причиною захворювання, а тільки більшу/меншу значну кореляцію з захворюванням або іншою ознакою.

Сьогодні через обмежені, як правило, обсяги вибірки, важко визначити вірогідних (правдоподібних) генетичних кандидатів ПНЯ. Проте, такий вид досліджень стрімко розвивається у світі, його вартість буде знижуватися, і слід розглянути можливість застосування таких досліджень уже в найближчому майбутньому у медичній практиці для індивідуального та точного підходу до діагностики ПНЯ.

*Актуальними на сьогодні* є проведення ПГДА геному у жінок з ПНЯ в Україні для виявлення відомих мутацій у генах, асоційованих із даним захворюванням.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на те, що кількість жінок в усьому світі з первинною недостатністю яєчників зростає, долучення до дослідження ДНК геномного рівня (ПГДА) від осіб, які представляють основні регіони України, надасть нові дані для медичних досліджень у великій малодослідженій популяції.

### Література

- Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clinical Genetics*. 2017;91:183-198. DOI: 10.1111/cge.12921.
- Wittenberger M, Hagerman R, Sherman S, McConkie-Rosell A, Welt C, Rebar R, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007;3:456-465. DOI: doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.09.004.
- Visscher P, Brown M, McCarthy M, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):7-24. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029.
- Abecasis G, Auton A, Brooks L, DePristo M, Durbin R. 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;1(491):56-65. DOI: doi.org/10.1038/nature11632.
- Burke W, Khoury M, Stewart A, Zimmern R, Bellagio Group. The path from genome-based research to population health: development of an international public health genomics network. *Genet Med*. 2006;8(7):451-458. DOI: doi.org/10.1097/01.gim.0000228213.72256.8c.
- Bush W, Moore J. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002822.
- Oleksyk O, Shchubelka K, Wolfsberger W. Genome wide search for associations in patients with acromegaly in the Ukrainian population. *Endocrinology*. 2019;24(2):146-152. DOI: doi.org/10.31793/1680-1466.2019. 24-2.146.

8. Oleksyk T, Wolfsberger W, Weber A, Shchubelka K, Oleksyk O, Levchuk O, et al. Genome diversity in Ukraine. *GigaScience*. 2021;10(1):1-14. DOI: doi.org/10.1093/gigascience/giaa159.
9. Qin Y, Jiao X, Simpson J, Chen Z. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015;21:787-808. DOI: 10.1093/humupd/dmv036.
10. Kang H, Lee S, Kim M, Song J, Bae S, Kim N, et al. Parathyroid hormone-responsive B1 gene is associated with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2008;6:1457-1465. DOI: 10.1093/humrep/den086.
11. Knauff E, Blauw H, Pearson P, Kok K, Wijmenga C, Veldink J, et al. Copy number variants on the X chromosome in women with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2011;5:1584-1588. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.018.
12. Pyun J, Cha D, Kwack K. LAMC1 gene is associated with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2012;4:402-406. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.01.011.
13. Zhao S, Li G, Dalgleish R, Vujovic S, Jiao X, Li J. Transcription factor SOHLH1 potentially associated with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2015;103:548-553. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.011.
14. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol. Genet. Genomics*. 2019;294:1527-1534. DOI: 10.1007/s00438-019-01594-4.
15. de Vries L, Behar D, Smirin-Yosef P, Lagovsky I, Tzur S, Basel-Vanagaite L. Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2129-2132. DOI: 10.1210/jc.2014-1268.
16. Smirin-Yosef P, Zuckerman-Levin N, Tzur S, Granot Y, Cohen L, Sachsenweger J, et al. A biallelic mutation in the homologous recombination repair gene SPIDR is associated with human gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:681-688. DOI: 10.1210/jc.2016-2714.
17. Zangen D, Kaufman Y, Zeligson S, Perlberg S, Fridman H, Kanaan M. XX ovarian dysgenesis is caused by a PSMC3IP/HOP2 mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription. *Am J Hum Genet*. 2011;89:572-579. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.006.
18. Zhe J, Chen S, Chen X, Liu Y, Li Y, Zhou X. A novel heterozygous splice-altering mutation in HFM1 may be a cause of premature ovarian insufficiency. *J Ovarian Res*. 2019;12:61. DOI: 10.1186/s13048-019-0537-x.
19. Carlosama C, Elzaiait M, Patino L, Mateus H, Veitia R, Laissue P. A homozygous donor splice-site mutation in the meiotic gene MSH4 causes primary ovarian insufficiency. *Hum Mol Genet*. 2017;26:3161-3166. DOI: 10.1093/hmg/ddx199.
20. Cannavo E, Sanchez A, Anand R, Ranjha L, Hugener J, Adam C, et al. Regulation of the MLH1-MLH3 endonuclease in meiosis. *Nature*. 2020;586(7830):618-622. DOI: 10.1038/s41586-020-2592-2.
21. Wood-Trageser M, Gurbuz F, Yatsenko S, Jeffries E, Kotan L, Surti U. MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability. *Am J Hum Genet*. 2014;95:754-762. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.11.002.
22. Desai S, Wood-Trageser M, Matic J, Chipkin J, Jiang H, Bachelot A. MCM8 and MCM9 nucleotide variants in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:576-582. DOI: 10.1210/jc.2016-2565.
23. Qin Y, Guo T, Li G, Tang T, Zhao S, Jiao X. CSB-PGDB3 mutations cause premature ovarian failure. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005419. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005419.
24. Weinberg-Shukron A, Renbaum P, Kalifa R, Zeligson S, Ben-Neriah Z, Dreifuss A. A mutation in the nucleoporin-107 gene causes XX gonadal dysgenesis. *J Clin Invest*. 2015;125:4295-4304. DOI: 10.1172/JCI83553.
25. Zhao M, Feng F, Chu C, Yue W, Li L. A novel EIF4ENIF1 mutation associated with a diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency identified by whole-exome sequencing. *J Ovarian Res*. 2019;12:119. DOI: 10.1186/s13048-019-0595-0.
26. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen Z-J. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2018;29:795-807. DOI: 10.1016/j.tem.2018.07.002.
27. Jaillard S, Bell K, Aklou L, Walton K, McElreavy K, Stocker W. New insights into the genetic basis of premature ovarian insufficiency: Novel causative variants and candidate genes revealed by genomic sequencing. *Maturitas*. 2020;141:9-19. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.06.004.

### **ПОВНОГЕНОМНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЙ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Срібна В. О., Вознесенська Т. Ю., Блашків Т. В.**

**Резюме.** Повногеномне дослідження асоціацій (ПГДА) – напрям біомедичних досліджень, пов’язаних з дослідженням асоціацій між геномними варіантами і фенотиповими ознаками. ПГДА полягає в ідентифікації генетичних факторів ризику, щоб дати обґрунтований прогноз про схильність до захворювання, а також у виявленні біологічних основ сприйнятливості до хвороби для розробки нових стратегій профілактики і лікування. Відомо, що 1,0-3,7% жіночого населення страждає від передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) у віці до 40 років та 0,1% до 30 років. Зважаючи на те, що етіологія в більшості конкретних випадків ПНЯ точно не з’ясовується, і ще десятиліття тому було відомо мало конкретних генетичних причин ПНЯ, метою роботи став збір даних про повногеномні дослідження асоціацій передчасної недостатності яєчників.

На основі проведеного аналізу даних літератури можна зробити такі узагальнення: ПМДА є сучасним потужним інструментом у виявленні причин захворювань, у тому числі ПНЯ, що потребують персоніфікованого медичного підходу. У дослідженнях такого типу зазвичай порівнюють геноми групи хворих людей, що мають різні фенотипи, з геномами контрольної групи, що включає аналогічні за віком, статтю та іншими ознаками здорових людей. З допомогою ПГДА можна порівнювати як геноми пацієнтів, а й здорових людей, мають різні прояви однієї й тієї ж фенотипічної ознаки. Матеріалом дослідження є зразки геномної ДНК кожного учасника дослідження, у якій з допомогою мікрочипів шукають однонуклеотидні поліморфізми. Якщо вдається виявити варіанти геномів (точніше, сукупність алелей), які найчастіше зустрічаються у людей із цим захворюванням, то кажуть, що такий варіант пов’язаний (або асоційований) із хворобою. На відміну від методів, що перевіряють одну або кілька конкретних ділянок геному, ПГДА використовує повну послідовність ДНК пацієнта. Слід зазначити, що такий підхід до досліджень не виявляє мутації, що стали причиною захворювання, а лише більшу або меншу кореляцію із захворюванням або іншою ознакою.

Сьогодні через обмежені, як правило, обсяги вибірки, все ще важко визначити вірогідних генетичних кандидатів ПНЯ.

Проте, такий вид досліджень стрімко розвивається у світі, його вартість буде знижуватися, і слід розглянути можливість застосування таких досліджень уже в найближчому майбутньому у медичній практиці для індивідуального та точного підходу до діагностики ПНЯ.

Актуальними на сьогодні є проведення ПГДА геному жінок з ПНЯ в Україні для виявлення відомих мутацій у генах, асоційованих із даним захворюванням.

Зважаючи на те, що кількість жінок в усьому світі з передчасною недостатністю яєчників зростає, долучення до дослідження ДНК геномного рівня (ПГДА) від осіб, які представляють різні регіони України, дасть нові дані для медичних досліджень у великій малодослідженій популяції.

**Ключові слова:** повногеномні дослідження асоціацій, передчасна недостатність яєчників, зменшення оваріального резерву, старіння яєчників, генетичні фактори старіння яєчників.

### GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES OF PREMATURE OVARIAN FAILURE (LITERATURE REVIEW)

Sribna V. O., Voznesenskaya T. Yu., Blashkiv T. V.

**Abstract.** Genome-wide association study (GWAS) is a field of biomedical research related to the study of associations between genomic variants and phenotypic traits. GWAS is to identify genetic risk factors in order to make a reasonable prediction of susceptibility to the disease, as well as to identify the biological basis of susceptibility to the disease to develop new strategies for prevention and treatment.

It is known that 1,0-3,7% of the female population suffers from premature ovarian failure (POF) under the age of 40 and 0.1% under 30. Due to the fact that the etiology of most cases of POF is unclear, and a few decades ago few specific genetic causes of POF were known, the aim of this study was to collect data on full-genomic studies of associations of premature ovarian failure.

Based on the analysis of the literature, the following generalizations can be made: GWAS is a modern powerful tool in identifying the causes of diseases, including POF, which require a personalized medical approach. Studies of this type usually compare the genomes of a group of sick people with different phenotypes with the genomes of the control group, which includes similar in age, sex and other characteristics of healthy people. With the help of GWAS it is possible to compare not only the genomes of patients, but also healthy people with different manifestations of the same phenotypic trait. The material for the study are DNA samples of the genome of each participant in the study, in which using microchips look for single nucleotide polymorphisms. If it is possible to identify variants of genomes (more precisely, a set of alleles), which are probably more common in people with this disease, it is said that this variant is associated (or associated) with the disease. Unlike methods that test one or more specific regions of the genome, GWAS uses the complete DNA sequence of the patient. It should be noted that this approach to research does not detect mutations that cause the disease, but only a greater or lesser significant correlation with the disease or other symptom.

Today, due to the limited, as a rule, sample size, it is difficult to identify probable genetic candidates for POF.

However, this type of research is developing rapidly in the world, its cost will decrease, and the possibility of using such research in medical practice in the near future for individual and accurate approach to the diagnosis of POF should be considered.

Currently, the GWAS of the genome of patients with POF in Ukraine is relevant for the detection of known mutations in genes associated with this disease.

Given the growing number of women worldwide with premature ovarian failure, the involvement of genomic DNA (GWAS) research from individuals representing major regions of Ukraine will provide data for medical research in a large, little-studied population

**Key words:** genome-wide association studies, premature ovarian failure, decreased ovarian reserve, ovarian aging, correction of ovarian aging, genetic factors of ovarian aging

#### ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Sribna V. O.: 0000-0003-0673-5131 <sup>ABD</sup>

Voznesenskaya T. Yu.: 0000-0001-8478-2422 <sup>AE</sup>

Blashkiv T. V.: 0000-0003-1196-2929 <sup>AF</sup>

#### Конфлікт інтересів:

Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів

---

Адреса для кореспонденції

Срібна Валентина Олександрівна

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

Адреса: Україна, 01024, м. Київ, вул. Академіка Богомольця 4

Тел.: +38063352233

E-mail: valia-z@ukr.net

---

A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 15.08.2021 року

Стаття прийнята до друку 03.01.2022 року