

## ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΣΤΡΑΚΑ

**“Ο ρόλος των γενετικών και επιγενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την ηλικία της εμμηναρχής - συστηματική ανασκόπηση.”**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η εφηβεία αποτελεί ένα σύνθετο θεμελιώδες αναπτυξιακό ορόσημο στη ζωή του ανθρώπου με κυριότερα χαρακτηριστικά την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, την επιτάχυνση της αύξησης και την επίτευξη της αναπαραγωγικής ικανότητας.

Εμμηναρχή είναι η πρώτη έμμηνος ρύση που σηματοδοτεί την έναρξη της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας και θεωρείται ως ένα από τα πιο σημαντικά γεγονότα στην εφηβεία. Η ηλικία της εμμηναρχής ποικίλει και εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων με περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες να παραμένουν αδιευκρίνιστοι.

Η έναρξη της εφηβείας προκύπτει έπειτα από ενεργοποίηση σύνθετου νευροενδοκρινικού δικτύου με μέρος των μηχανισμών που εμπλέκονται να παραμένουν αδιευκρίνιστοι αλλά με κεντρικό σημείο την - κατά ώσεις- έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) από τον υποθάλαμο με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- γονάδες.

Ο χρόνος έναρξης της εμμηναρχής ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των υγιών ατόμων στο γενικό πληθυσμό και πολλές μελέτες σε ανθρώπους αλλά και μοντέλα ζώων έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν αυτή τη μεταβλητότητα. Αν και οι γενετικές παραλλαγές είναι γνωστό πως επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό, καθώς παρατηρείται οικογενής προδιάθεση για την έναρξη της ήβης, τα συγκεκριμένα γονίδια που εμπλέκονται είναι εν μέρει γνωστά. Γενετικές αναλύσεις και γενετικές μελέτες συσχέτισης έχουν εντοπίσει έναν αριθμό υποψήφιων γονιδίων που σχετίζονται με μεταβολικά ενδοκρινικά μονοπάτια με κυριότερα τα CYP17, CYP19, ESR1, ESR2, PGR, SHBG, CCR3 και SPOCK, LEP, LEPR, TNFRSF11A, TNFSF11, MTHFR, LIN28B, VDR και άλλα.

Φαίνεται πως εκτός από τα βασικά μονοπάτια σηματοδότησης υπάρχουν και μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται. Στις ρυθμίσεις αυτές επικεντρώνεται το πεδίο της επιγενετικής όπου χωρίς να εμφανίζονται αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, η γενετική πληροφορία υπόκειται σε μεταγραφικές τροποποιήσεις ως απάντηση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο με κυριότερους τους ενδοκρινικούς διαταράκτες, το ενδομήτριο περιβάλλον, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, την εθνικότητα, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, την οικογένεια και το στρες. Μελλοντικές μελέτες προσεκτικά σχεδιασμένες πρέπει να πραγματοποιηθούν σε μεγάλο δείγμα γυναικών ώστε να αναδειχθούν τα γονιδιακά μονοπάτια και οι ακριβείς περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται και αλληλεπιδρούν στην ηλικία της εμμηναρχής.

## ABSTRACT

**“The role of genetic and epigenetic factors that influence the age of menarche- a systematic review.”**

Puberty is a complex key developmental milestone in the life of a human being with most important features the development of secondary sex characteristics, the accelerated growth and the achievement of reproductive ability.

Menarche is the first menstruation, which marks the beginning of the reproductive life of a woman and is thought as one of the most important events in adolescence.

The age of menarche varies and depends on the interaction between genetic and environmental factors but most of these factors remain unclear.

The onset of puberty arises from the activation of a complex neuroendocrine network- and most of the mechanisms involved remain unclear. The main event is the pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from the hypothalamus resulting in the ultimate activation of the HPG-axis.

The time of onset of menarche varies widely among healthy individuals in the general population and many studies in humans and animal models have attempted to explain this variability. Although genetic variants are known to influence to a large extent, as it has been shown by familial predisposition for the onset of puberty, the specific genes involved are partially known. Genetic analysis and genetic association studies have identified a number of candidate genes associated with endocrine metabolic pathways: CYP17, CYP19, ESR1, ESR2, PGR, SHBG, CCR3 and SPOCK, LEP, LEPR, TNFRSF11A, TNFSF11, MTHFR, LIN28B, VDR and others. It appears that in addition to key signaling pathways, molecular mechanisms are also involved. In these settings focuses the field of epigenetics where the genetic information subjects to transcriptional changes in response to environmental stimuli without changes in the sequence of DNA.

Many environmental factors are shown to play an important role with the most important ones being the endocrine disruptors, intrauterine environment, anthropometric characteristics, ethnicity, socioeconomic status, family relationships and stress. Future studies should carefully be designed and carried out in large samples of women in order to elucidate the gene pathways and the precise environmental factors that are involved and interact in menarcheal age.