

Received: 13.05.2020
Accepted: 27.10.2020
Published: 26.02.2021

Wybrane genetyczne przyczyny poronień

Selected genetic causes of miscarriages

Ewelina Łazarczyk, Magdalena Pasińska, Katarzyna Osmańska-Zaluska, Olga Haus

Katedra Genetyki Klinicznej, Wydział Lekarski Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie:

Okolo 15–25% ciąż kończy się poronieniem samoistnym, czyli wydalaniem z organizmu matki zarodka bądź płodu o masie poniżej 500 g lub przed 20. tygodniem trwania ciąży. Ustalenie etiologii poronień jest trudne ze względu na jej heterogeny charakter. Przyczyną 38,6–80% poronień są zmiany stwierdzone w chromosomach. Największą grupą (93%) aberracji chromosomowych w kariotypie poronionych płodów są zmiany liczbowe – aneuploidie i poliploidie. 7% stanowią niezrównoważone zmiany strukturalne chromosomów, powstałe *de novo* lub odziedziczone od rodzica nosiciela. U par z poronieniami najczęściej stwierdza się translokacje chromosomowe wzajemne (TCW), rzadziej translokacje robertsonowskie oraz inwersje. Bardziej złożone nieprawidłowości chromosomowe, np. podwójne aneuploidie, stwierdza się u 3,8% płodów. Inną grupą przyczyn poronień, są choroby monogenowe zarodka lub płodu, powstające w wyniku mutacji autosomalnych dominujących lub recesywnych albo mutacji sprzężonych z chromosomem X. Wśród mutacji mogących się przyczynić do utraty ciąży znajdują się m.in. mutacja typu Leiden (c.1601G>A, dawniej 1691G>A) w genie czynnika V krzepnięcia osocznego i mutacja w genie protrombiny (c.97G>A, dawniej 20210G>A). Nadal prowadzone są badania nad mutacjami genów kandydujących, m.in.: *ALOX15*, *CR1*, *CYP1A1*, *CYP17*, *CYP2D6*, *FOXP3*, *HLA-G*, *IL-6*, *KHDC3L*, *NLRP7*, *NOS3*, *PLK4*, *SYCP3*, *TLR3*, *TNF*, *TP35* i *VEGFA*.

Słowa kluczowe:

poronienie, nosicielstwo genetyczne, aberracje chromosomowe

Summary:

Approximately 15–25% of pregnancies end in spontaneous abortion, which is an expulsion from the mother body of the fetus weighing less than 500 g or before the 20th week of gestation. Determining abortions etiology is difficult due to its multifactorial character. Chromosomal abnormalities cause 38.6–80% of miscarriages. The largest group (93%) of chromosomal aberrations found in miscarried fetuses are numerical changes – aneuploidies and polyploidies. Much rarer (7%) are unbalanced structural aberrations, which can arise *de novo* or can be inherited from a carrier parent. In couples with spontaneous abortions, reciprocal chromosomal translocations (RCT) occur the most frequently, next are Robertsonian translocations and inversions. More complex chromosome abnormalities, e.g. double aneuploidies are found in 3.8% of fetuses. Another group of causes responsible for abortions are monogenic diseases of embryo or fetus resulting from autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked mutations. Among mutations which may contribute to pregnancy loss are factor V Leiden gene mutations (c.1601G>A, earlier 1691G>A) and prothrombin gene mutation (c.97G>A, earlier 20210G>A). The research on mutations in candidate genes, eg.: *ALOX15*, *CR1*, *CYP1A1*, *CYP17*, *CYP2D6*, *FOXP3*, *HLA-G*, *IL-6*, *KHDC3L*, *NLRP7*, *NOS3*, *PLK4*, *SYCP3*, *TLR3*, *TNF*, *TP53* and *VEGFA* is still ongoing.

Keywords:

miscarriage, genetic carrier status, chromosomal aberrations

GICID 01.3001.0014.7758
DOI: 10.5604/01.3001.0014.7758
Word count: 4 189
Tables: –
Figures: –
References: 35

Adres autorki:

Ewelina Łazarczyk, Katedra Genetyki Klinicznej, Wydział Lekarski Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: elazarczyk@poczta.onet.pl

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) poronienie samoistne to wydalenie z organizmu matki zarodka bądź płodu o masie poniżej 500 g lub przed 20. tygodniem ciąży [35]. Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów (RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists) i Europejskie Towarzystwo Reprodukcyjności i Embriologii Człowieka (ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology) w definicji poronienia samoistnego podają jako kryterium wiek ciąży do 24. tygodnia [5, 24]. Według RCOG poronienie to spontaniczna utrata ciąży zanim płód osiągnie możliwość samodzielnego przeżycia. Poronienia nawracające to wystąpienie co najmniej trzech, kolejno po sobie następujących, poronień samoistnych [24]. Według ESHRE nawracająca utrata ciąży (recurrent pregnancy loss – RPL) jest definiowana jako utrata co najmniej dwóch ciąży. Termin nawracające poronienia – „recurrent miscarriage” – ESHRE rezerwuje się do sytuacji, w której wszystkie utraty ciąży wynikały z wewnątrzmacicznego obumarcia [5]. Częstość występowania poronień jest trudna do określenia, szacuje się, że około 15–25% ciąży kończy się poronieniem samoistnym [20, 26, 32]. Poronienia nawracające dotyczą około 1–2% par [24, 26]. Do większości poronień dochodzi w I trymestrze ciąży [26]. Ze względu na heterogenną etiologię, ustalenie przyczyny występowania poronień nie jest łatwe, a w około 50% przypadków wręcz niemożliwe [14, 17, 20, 26, 29].

ABERRACJE CHROMOSOMOWE U ZARODKÓW I PŁODÓW

Według różnych autorów przyczyną 38,6–80% spontanicznych poronień są aberracje chromosomowe u zarodka lub płodu [17, 20, 25, 26]. Różne częstości stwierdzanych zmian wynikają z różnych metod, jakie zostały zastosowane do badania materiału po poronieniu, jak również ze względu na różne cechy grup badanych (np. wiek pacjentek). Do badania materiału stosuje się m.in.: cytogenetykę klasyczną z zastosowaniem prążkowania GTG, technikę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), technikę amplifikacji sond zależną od ligacji (MLPA), technikę porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), ilościową fluorescencyjną reakcję PCR (QF-PCR) oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) [9, 10, 15, 20, 25].

Aberracje chromosomowe u poronionych płodów mogą dotyczyć liczby bądź struktury chromosomów. Larysa Pylyp i wsp. w badaniu 1000 próbek po poronieniu stwierdzili obecność aberracji chromosomowych w 50,1% przypadków. W tej grupie aberracje liczbowe stanowiły 93% (trisomie 59,7%, poliploidie 22%, monosomie 7,5% i podwójne aneuploidie 3,8%), natomiast niezrównoważone aberracje strukturalne wystąpiły w 7% przypadków. Wśród nieprawidłowych wyników stwierdzono w 6,1% przypadków kariotyp mozaikowy. Jednak autorzy

zwracają uwagę, że uzyskany wynik może nie odzwierciedlać prawdziwej mozaikowości ze względu na ograniczoną liczbę analizowanych metafaz [20]. Wyniki te są zbliżone do uzyskiwanych w innych badaniach [16, 30]. Dzięki wprowadzeniu do diagnostyki aCGH, a zwłaszcza dzięki wykorzystaniu macierzy do identyfikacji polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) wykrywa się dodatkowo 5,6% nieprawidłowości submikroskopowych i patologicznych wariantów liczby kopii (CNV) w porównaniu do dotychczas stosowanych metod (GTG, FISH). Możliwe jest również wykrywanie w materiale z poronień m.in. disomii jednorodzicielskiej. Technika mikromacierzy cechuje również lepszą skuteczność (91,1%) uzyskiwania wyników w porównaniu z badaniami prowadzonymi z wykorzystaniem klasycznej cytogenetyki oraz możliwość badania próbek zabezpieczonych w formalinie. Możliwość badania materiału archiwalnego pozwala na prowadzenie diagnostyki wcześniejszych strat ciąży u pacjentek z poronieniami nawracającymi. W przebadanej przez Trilochan Sahoo i wsp. grupie wykryto 1,3% płodów z częściowym niezrównoważeniem materiału genetycznego (duplikacje i delecje końcowych części chromosomów), co może wskazywać na niezrównoważoną aberrację strukturalną u płodu odziedziczoną po rodzicu nosicielu aberracji zrównoważonej. Z tych aberracji 32% miało wielkość poniżej 10 Mbp, a więc mogłyby nie być wykryte w klasycznym badaniu cytogenetycznym ze względu na niską rozdzielczość badania GTG chromosomów uzyskiwanych z materiału po poronieniu [25].

Wśród aberracji liczbowych w materiale z poronień stwierdza się zarówno aneuploidie, jak i poliploidie [16, 17, 20, 25, 26, 30]. Poliploidia jest wielokrotnością haploidalnej liczby chromosomów (23 chromosomy), np. triploidia – obecność dodatkowego haploidalnego zestawu chromosomów (69 chromosomów) [17, 19, 26, 35]. Natomiast aneuploidia to aberracja polegająca na niewielkim odchyleniu od prawidłowej, diploidalnej liczby chromosomów, w postaci obecności jednego dodatkowego (trisomia) lub większej liczby dodatkowych chromosomów (tetrasomia, pentasomia, itp.) albo braku jednego chromosomu danej pary (monosomia) lub większej liczby chromosomów różnych par (podwójna monosomia, itp.). Aneuploidia powstaje w wyniku nondysjunkcji, czyli braku rozdzielenia chromatyd siostrzanych lub chromosomów homologicznych podczas mejozy lub mitozy. Do nondysjunkcji dochodzi najczęściej podczas pierwszego podziału mejotycznego u matki [17, 26]. W grupie aneuploidii 66,7–81,5% przypadków stanowi trisomie chromosomów autosomalnych, które mogą dotyczyć każdego chromosomu [16, 20, 25, 30]. W większości prowadzonych badań materiału z poronienia najczęstszą trisomią była trisomia chromosomu 16, następnie chromosomu 22 lub 21, 13 lub 15, 18 i 14 [16, 20, 25, 30]. Rzadko (0,8%) stwierdza się polisomie chromosomu X [20]. Trisomia X przeważnie nie jest aberracją o poważnych

fenotypowych skutkach, stąd przypuszcza się, że z reguły nie prowadzi do poronień. Zawsze w pełni aktywny jest tylko jeden chromosom X, każdy dodatkowy ulega częściowej inaktywacji [17]. Aberracjami liczbowymi, mogącymi być przyczyną poronień, są monosomie. Jeśli monosomia dotyczy autosomów i jest obecna w każdej lub w większości analizowanych komórek, jest zawsze letalna, a do poronienia dochodzi jeszcze przed zagnieżdżeniem się zarodka [17, 19, 25]. Natomiast najczęstszą aneuploidią rozpoznawaną w ciąży jest monosomia chromosomu X, którą stwierdza się u około 9–11,2% poronionych zarodków lub płodów, a jeśli rodzi się dziewczynka z kariotypem 45,X przeważnie ma cechy zespołu Turnera [16, 19, 20, 25, 30]. Przyczyną większości monosomii X jest brak chromosomu płciowego od ojca [17]. Na częstość występowania tej aberracji nie ma wpływu wiek kobiety [16, 20, 30].

Inną grupą aberracji liczbowych są poliploidie, zarówno triploidie, jak i tetraploidie (92 chromosomy), które stwierdza się w materiale z poronień w 9–22% przypadków [16, 20, 25, 30]. Skutki poliploidii są prawie zawsze letalne, opisano tylko pojedyncze przypadki żywych urodzeń dzieci z kariotypem triploidalnym. W zależności od pochodzenia dodatkowego zestawu chromosomów najczęściej stwierdza się kariotyp: 69,XXY (58–60%), następnie 69,XXX (około 40%), a tylko w około 2% przypadków 69,XXY [17, 25].

Nie zrównoważone aberracje strukturalne w materiale z poronień według różnych autorów stanowią 4–7% zmian chromosomowych [16, 20, 25, 30]. Mogą powstawać *de novo*, przy prawidłowych kariotypach rodziców lub mogą być odziedziczone po rodzicu – nosicielu zrównoważonej aberracji [26].

RODZICIELSKIE ABERRACJE CHROMOSOMOWE

Nosicielstwo aberracji strukturalnej przez jednego z partnerów stwierdza się u 1,31 do 5% par z poronieniami nawracającymi [11, 13, 29, 31, 33]. Najczęściej występują translokacje chromosomowe wzajemne (TCW), które powstają w wyniku wymiany fragmentów chromosomów, na ogół między dwoma niehomologicznymi chromosomami [11, 13, 19]. Częstość nosicielstwa TCW w populacji ogólnej wynosi 0,2% [17]. Natomiast wśród par z poronieniami nawracającymi 1,8–5% [6, 11, 13, 14, 24, 31, 32, 33]. W tej grupie par nosicielstwo TCW częściej rozpoznawane jest u kobiet [6, 11, 13, 14, 31, 33]. U mężczyzn jest związane nie tylko z ryzykiem poronienia u partnerki, ale i z obniżeniem płodności. Wadliwa spermatogeneza może być związana m.in. z pozycją genów w wyniku translokacji chromosomowej [11, 17]. Na skutek nieprawidłowej segregacji chromosomów w mejozie nosiciela TCW, u płodu może powstać niezrównoważony kariotyp, ograniczający jego przeżywalność [11, 13, 17, 19].

Szczególnym typem translokacji są translokacje robertsonowskie, czyli fuzje centryczne chromosomów akrocentrycznych [13, 17, 19]. W populacji ogólnej występują z częstością 0,1% [17]. Natomiast wśród par z poronieniami nawracającymi są stwierdzane z częstością 0,5–1% [6, 11, 13, 14, 31, 33]. W tej grupie najczęściej

występuje translokacja między chromosomami 13 i 14 [31, 33]. Ryzyko poronień u nosicieli TCW szacuje się na 25–50%, natomiast u nosicieli translokacji robertsonowskich na około 25% [11]. Bardzo rzadko w translokację robertsonowską są zaangażowane homologiczne chromosomy [17, 33]. Nosiciel takiej zmiany nie ma szansy na zdrowe potomstwo. Jednak Cigdem Cinar i wsp. opisali pacjenta z kariotypem 45,XY,der(14;14)(q10;q10), który poza niepowodzeniami prokreacji (6 poronień w pierwszym związku, w drugim 4-letnia bezpłodność oraz trzy nieudane próby zapłodnienia *in vitro* i jedno poronienie samoistne) miał dwoje zdrowych dzieci z pierwszego związku. Nie są znane wyniki badania kariotypu dzieci, ale ze względu na prawidłowe fenotypy jest mało prawdopodobne, iż doszło do disomii uniparentalnej. U mężczyzny wykonano m.in. badanie FISH nasienia, w którym stwierdzono obecność 13% plemników o prawidłowym kariotypie. Natomiast w 87% plemników były obecne dwa sygnały chromosomu 14 albo nie było żadnego. Obecność prawidłowych komórek germinalnych może być wynikiem mozaikowości germinicznej albo chimeryzmu [7]. W przypadku nosicielstwa translokacji robertsonowskiej między obydwoma chromosomami 21 ryzyko poczęcia dziecka z zespołem Downa wynosi 50%. Ponieważ płody z monosomią 21 są ronione, ryzyko urodzenia dziecka z trisomią 21 wynosi 100% [17].

Wśród par z poronieniami nawracającymi spotyka się nosicielstwo inwersji, w wyniku którego może powstawać u płodu niezrównoważony kariotyp [6, 11, 13, 14, 33]. Częstość tej aberracji wśród par z poronieniami nawracającymi wynosi 0–0,6% [6, 11, 13, 14, 31, 33]. W przypadku nosicielstwa inwersji paracentrycznej (punkty złamań chromosomu są umiejscowione na tym samym jego ramieniu) może powstać podczas mejozy dicentryczna chromatyda i fragment acentryczny, jeśli crossing-over zajdzie w obrębie pętli inwersyjnej. Częstość nosicielstwa inwersji paracentrycznej wynosi w populacji 0,1–0,5%; może wpływać na płodność oraz występowanie poronień. Natomiast w wyniku inwersji pericentrycznej (punkty złamań chromosomu leżą po obu stronach centromeru) powstają podczas mejozy, przy nieparzystej liczbie crossing-over w obrębie pętli inwersyjnej, dwie chromatydy, każda z delecją i z duplikacją. Częstość nosicielstwa tej inwersji w populacji ogólnej szacuje się na 0,12–0,7% [17].

Wśród par z poronieniami nawracającymi, u których stwierdzono nosicielstwo aberracji chromosomowych, potwierdza się większe ryzyko poronienia i mniejszą szansę na urodzenie żywego dziecka w porównaniu do par z niewyjaśnionymi poronieniami [14].

Nieprawidłowości chromosomowe zarodka lub płodu częściej występują u kobiet powyżej 40. roku życia w porównaniu do kobiet poniżej 35. roku życia [20, 26]. Większość przypadków aneuploidii powstaje *de novo*, więc empiryczne ryzyko powtórzenia się takiej aberracji w kolejnej ciąży jest niskie (1%). Natomiast gdy w kolejnych ciążach powtarza się aneuploidia tego samego chromosomu autosomalnego albo ta sama aberracja strukturalna, można podejrzewać, że jedno z rodziców ma kariotyp mozaikowy, czyli oprócz

linii z prawidłowymi chromosomami obecny jest niewielki procent metafaz z aberracją chromosomową, widoczny w badaniu cytogenetycznym limfocytów T. W prawidłowym kariotypie limfocytów T można podejrzewać obecność mozaikowości gonadalnej (germinalnej). Wykazano, że 1% par, którym urodziło się dziecko z trisomią autosomalną, wykazuje taką mozaikowość. Termin mozaikowość gonadalna (germinalna) oznacza obecność aberracji tylko w gonadach, m.in. w linii rozwojowej komórek rozrodczych lub tylko w niej samej (bez efektów fenotypowych), na skutek błędów we wczesnych podziałach komórek zarodka, albo próby korekcji aberracji obejmującej cały zarodek, którym był kiedyś obecny rodzic z mozaikowością gonadalną [17, 26].

CHOROBY MONOGENOWE ZARODKA LUB PŁODU

Inną genetyczną przyczyną poronień samoistnych może być choroba monogenowa zarodka lub płodu. Do obumarcia płodu dochodzi z powodu autosomalnej dominującej mutacji (np. dystrofia miotoniczna, wrodzona łamliwość kości typu II), która mogła powstać *de novo* lub zostać odziedziczona albo autosomalnej recesywnej mutacji, gdy oboje rodzice są nosicielami tego samego zmutowanego genu (np. rdzeniowy zanik mięśni, alfa talasemia) bądź mutacji dominującej sprzężonej z chromosomem X (np. zespół Goltza, zespół nietrzymania barwnika) [26]. Ze względu na brak rutynowych badań poronionych płodów w kierunku mutacji warunkujących wymienione choroby, ich częstość w materiale z poronień nie jest znana.

Trombofilia

Wykazano również, że występowanie poronień nawracających może mieć związek z obecnością wrodzonej trombofilii u kobiety ciężarnej. Trombofilia wrodzona to uwarunkowana genetycznie skłonność do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Do najczęstszych jej przyczyn należą: mutacja Leiden w genie czynnika V (c.1601G>A, dawniej 1691G>A), mutacja c.97G>A, dawniej 20210G>A w genie protrombiny (czynnik II krzepnięcia). Rzadziej występuje wrodzony niedobór antytrombiny III lub niedobór białek C i S [3, 4, 15, 26, 28, 34].

Skutkiem mutacji Leiden jest oporność czynnika V na działanie aktywowanego białka C i kompleksu białka S, co zwiększa ryzyko krzepnięcia. Mutacja Leiden występuje z częstością 3–5% wśród rasy kaukaskiej [15]. Jej obecność zwiększa ryzyko zakrzepicy, szczególnie w razie wystąpienia dodatkowego czynnika, jakim jest np. ciąża, który sprzyja pojawianiu się nadkrzepliwości [15, 26, 34]. W badaniu populacji polskiej wykazano częstsze występowanie tych mutacji w grupie kobiet z wewnątrzmacicznym obumarciem płodu niż z wczesnymi (do 9. tygodnia i 6 dni ciąży) lub późnymi poronieniami (między 10. a 23. tygodniem ciąży). Autorzy jednak zalecają wykonanie badania w kierunku nosicielstwa mutacji Leiden zarówno u kobiet z wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, jak i u kobiet z wczesnymi poronieniami nawracającymi [28].

Inną mutacją badaną często u pacjentek z poronieniami jest mutacja c.1238T>C dawniej 1328T>C w genie czynnika V, której skutkiem jest oporność na aktywowane białko C. Może mieć wpływ na ryzyko poronień nawracających przed 7. tygodniem ciąży, więc zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w tym kierunku u pacjentek, u których występują wczesne poronienia [3, 34]. 2,5-krotnie większe ryzyko poronień mają pacjentki, u których wykrywa się zarówno mutację 1328T>C, jak i 1691G>A (Leiden), w porównaniu do pacjentek tylko z jedną z wymienionych mutacji [3].

Mutacja c.1726-59G>A, dawniej 20210G>A w genie protrombiny powoduje wzrost stężenia tego białka, co może doprowadzić do zakrzepicy z powodu wzmoczonej aktywności układu krzepnięcia [15]. Obecność tych mutacji wpływa negatywnie na funkcjonowanie łożyska, zwiększając ryzyko jego odklejenia, a w następstwie poronienia lub innych powikłań przebiegu ciąży [26]. U nosicielek mutacji 20210G>A wzrasta dwukrotnie ryzyko poronienia w I trymestrze ciąży. Obecność innego wariantu genu, 19911A>G, może również zwiększać stężenie protrombiny, powodując rozwój zakrzepicy. Jednak jego wpływ na występowanie poronień wymaga dalszych badań w większych grupach pacjentek [4].

Mutacje genów mogących mieć związek z poronieniami

Dotychczas nie zidentyfikowano genów, których mutacje mogą być uważane za niewątpliwą przyczynę utraty ciąży. Jednak prowadzone są badania genów kandydujących, należą do nich: *ALOX15*, *CR1*, *DYNC2H1*, *FOXP3* oraz *TLR3*, które są zaangażowane w odpowiedź immunologiczną. Ich mutacje mogą powodować odrzucenie zarodka przez organizm matki [21, 27]. Wykazano także, że matczyne autosomalne recesywne mutacje w genach *NLRP7* i *KHDC3L* (*C6orf221*) mogą być przyczyną zaśniadu gronistego i poronień samoistnych. Z powodu sprzecznych doniesień o znaczeniu takich mutacji, ocena zależności wymaga przeprowadzenia badań w większych grupach pacjentek z poronieniami [2, 12, 18]. Ze względu na ekspresję wielu różnych genów biorących udział w utrzymaniu stabilności ciąży, a związanych z mediatorami zapalnymi, regulatorami funkcji łożyska, czynnikami zakrzepowymi i receptorami hormonów płciowych, od lat są one przedmiotem badań nad podłożem genetycznym poronień nawracających. W opublikowanej w 2017 r. metaanalizie zidentyfikowano 53 polimorfizmy w 37 genach z wymienionych grup, w różnym stopniu powiązane z nawracającymi poronieniami. Wskazano m.in. na znaczenie wariantów rs66554220 *HLA-G*, rs1800795 *IL-6* i rs1800629 *TNF*, czyli genów związanych z odpowiedzią immunologiczną i wydzielaniem cytokin. W analizie genów biorących udział w utrzymaniu prawidłowej funkcji łożyska wykazano, że dwa warianty genetyczne śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (*NOS3*), polimorfizm rs1799983 i zmienna liczba powtórzeń tandemowych (*VNTR*) w intronie 4, były istotnie powiązane z występowaniem poronień. Również polimorfizmy rs3025039 i rs1570360 czynnika wzrostu śródbłonki naczyniowego (*VEGFA*) mogą mieć związek

z występowaniem poronień. W innych badaniach wykazano, że polimorfizm rs1042522 genu *TP53*, zmniejszający aktywność białka p53, może mieć związek z utratą płodu.

W grupie genów związanych z funkcją hormonów płciowych lub detoksykacją reaktywnych form tlenu wykazano, że polimorfizmy genów: *CYP17* (rs743542), *CYP1A1* (rs1048943) i *CYP2D6* (rs3892097) są skorelowane z ryzykiem niepowodzeń ciążyowych. Polimorfizm rs743542 *CYP17* ma związek ze stężeniem androgenów i estrogenów. Natomiast *CYP1A1* i *CYP2D6* odgrywają rolę ochronną przed wpływem nadmiernego stresu oksydacyjnego na łożysko, a ich warianty są powiązane z występowaniem poronień.

Zwrócono również uwagę na udział polimorfizmu T657C genu *SYCP3*, kodującego białko kompleksu synaptonemalnego 3 i polimorfizmów genu *PLK4*, które kodują białkową kinazę serynowo-treninową, w mechanizmie powstawania aneuploidii płodu [27].

PODSUMOWANIE

Pary, u których występują nawracające poronienia, powinny być kierowane do poradni genetycznej w celu objęcia ich dokładną diagnostyką cytogenetyczną i molekularną,

ponieważ istotne jest ustalenie przyczyny niepowodzeń prokreacji, określenie ryzyka powtórzenia się poronienia w kolejnej ciąży oraz zaproponowanie odpowiedniej porady dla danej pary. W razie stwierdzenia nosicielstwa zrównoważonej aberracji chromosomowej lub choroby monogenowej u jednego z przyszłych rodziców, zaleca się przedimplantacyjną diagnostykę genetyczną (PGD), jak również przeprowadzenie diagnostyki prenatalnej [13, 14, 31, 33].

Parom z poronieniami powinno być również proponowane badanie genetyczne utraconego zarodka lub płodu, które dostarcza cennych informacji dla poradnictwa genetycznego. Badania takie mogą pomóc w ustaleniu przyczyny poronienia w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości chromosomowych, a przy stwierdzeniu niezrównoważonej aberracji strukturalnej mogą wskazywać na nosicielstwo aberracji zrównoważonej przez jedno z rodziców. W takiej sytuacji należy wykonać analizę kariotypu rodziców. Natomiast przy stwierdzeniu w materiale z poronienia prawidłowego kariotypu, aberracji zrównoważonej lub zmiany, która nie musi odpowiadać za poronienie (np. polisomia chromosomu X), należy poszukiwać innej przyczyny niepowodzenia prokreacji [20, 31, 33].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Al-Khateeb G.M., Mustafa F.E., Sater M.S., Almawi W.Y.: Effect of the functional *VEGFA* -583C/T variant on vascular endothelial growth factor levels and the risk of recurrent spontaneous miscarriage. *Fertil. Steril.*, 2011; 95: 2471–2473
- [2] Andreassen L., Christiansen O.B., Niemann I., Bolund L., Sunde L.: *NLRP7* or *KHDC3L* genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol. Hum. Reprod.*, 2013; 19: 773–781
- [3] Bałajewicz-Nowak M., Pityński K., Milewicz T.: Polimorfizmy 1691 G>A (czynn timer Leiden) i 1328 T>C genu V czynn timer krzepnięcia a występowanie poronień nawracających. *Ginek. Pol.*, 2015; 86: 46–52
- [4] Barlik M., Seremak-Mrozikiewicz A., Kraśnik W., Drews K.: Polimorfizmy 20210G>A i 19911A>G genu protrombiny a występowanie poronień nawracających. *Ginek. Pol.*, 2013; 84: 830–834
- [5] Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., Nelen W., Peramo B., Quenby S., Vermeulen N., Goddijn M.: ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open*, 2018; 2018: hoy004
- [6] Celep F., Karagüzel A., Ozeren M., Bozkaya H.: The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006; 127: 106–109
- [7] Cinar C., Beyazyurek C., Ekmekci C.G., Aslan C., Kahraman S.: Sperm fluorescence in situ hybridization analysis reveals normal sperm cells for 14;14 homologous male Robertsonian translocation carrier. *Fertil. Steril.*, 2011; 95: 289.e5–e9
- [8] Colley E., Hamilton S., Smith P., Morgan N.V., Coomarasamy A., Allen S.: Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: A systematic review. *Hum. Reprod. Update*, 2019; 25: 452–472
- [9] Diego-Alvarez D., Garcia-Hoyos M., Jose Trujillo M., Gonzalez-Gonzalez C., Rodriguez de Alba M., Ayuso C., Ramos-Corralles C., Lorda-Sanchez I.: Application of quantitative fluorescent PCR with short tandem repeat markers to the study of aneuploidies in spontaneous miscarriages. *Hum. Reprod.*, 2005; 20: 1235–1243
- [10] Diego-Alvarez D., Rodriguez de Alba M., Cardero-Merlo R., Diaz-Recasens J., Ayuso C., Ramos C., Lorda-Sanchez I.: MLPA as a screening method of aneuploidy and unbalanced chromosomal rearrangements in spontaneous miscarriages. *Prenat. Diag.*, 2007; 27: 765–771
- [11] Dutta U.R., Rajitha P., Pidugu V.K., Dalal A.B.: Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in Southern region of India: Report and review. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2011; 28: 145–149
- [12] Fallahian M., Sebire N.J., Savage P.M., Seckl M.J., Fisher R.A.: Mutations in *NLRP7* and *KHDC3L* confer a complete hydatidiform mole phenotype on digynic triploid conceptions. *Hum. Mutat.*, 2013; 34: 301–308
- [13] Fan H.T., Zhang M., Zhan P., Yang X., Tian W.J., Li R.W.: Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China. *Genet. Mol. Res.*, 2016; 15: 1–7
- [14] Flynn H., Yan J., Saravolos S.H., Li T.C.: Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2014; 40: 109–116
- [15] Grady W.W., Designan J.L.: Diagnostic molecular genetics. W: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, red.: D. Rimoin, R. Pyeritz, B. Korf. Academic Press, Cambridge, 2013, 1–21

- [16] Ljunger E., Cnattingius S., Lundin C., Anneren G.: Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 1103–1107
- [17] McKinlay Gerdner R.J., Shutherland G.R., Shaffer L.G.: Chromosome abnormalities and genetic counseling (Oxford Monographs on Medical Genetics). Oxford University Press, Oxford 2012
- [18] Messaed C., Chebaro W., Di Roberto R.B., Rittore C., Cheung A., Arseneau J., Schneider A., Chen M.F., Bernishke K., Surti U., Hoffner L., Sauthier P., Buckett W., Qian J.H., Lau N.M., Bagga R., Engert J.C., Coullin P., Touitou I., Slim R.: *NLRP7* in the spectrum of reproductive wastage: Rare non-synonymous variants confer genetic susceptibility to recurrent reproductive wastage. *J. Med. Genet.*, 2011; 48: 540–548
- [19] Mikhail F.M.: Chromosomal basis of inheritance. W: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, red.: D. Rimoin, R. Pyeritz, B. Korf. Academic Press, Cambridge, 2013, 1–26
- [20] Pylyp L.Y., Spynenko L.O., Verhoglyad N.V., Mishenko A.O., Mykytenko D.O., Zukin V.D.: Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2018; 35: 265–271
- [21] Qiao Y., Wen J., Tang F., Martell S., Shomer N., Leung P.C., Stephenson M.D., Rajcan-Separovic E.: Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.*, 2016; 22: 364–372
- [22] Quintero-Ronderos P., Mercier E., Fukuda M., Gonzalez R., Suarez C.F., Patarroyo M.A., Vaiman D., Gris J.C., Laissue P.: Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One*, 2017; 12: e0186149
- [23] Rae W., Gao Y., Bunyan D., Holden S., Gilmour K., Patel S., Wellesley D., Williams A.: A novel *FOXP3* mutation causing fetal akinesia and recurrent male miscarriages. *Clin. Immunol.*, 2015; 161: 284–285
- [24] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green Top Guideline No. 17. RCOG, London 2011, 1–18
- [25] Sahoo T., Dzidic N., Strecker M.N., Commander S., Travis M.K., Doherty C., Tyson R.W., Mendoza A.E., Stephenson M., Dise C.A., Benito C.W., Ziadie M.S., Hovanec K.: Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet. Med.*, 2017; 19: 83–89
- [26] Schreck R., Williams III J. Fetal loss. W: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, red.: D. Rimoin, R. Pyeritz, B. Korf. Academic Press, Cambridge, 2013, 1–21
- [27] Shi X., Xie X., Jia Y., Li S.: Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Genet.*, 2017; 91: 265–287
- [28] Skrzypczak J., Rajewski M., Wirstlein P., Goździewicz T., Bręborowicz G., Leszczyńska-Gorzelak B., Ludwikowski G., Preis K., Wołczyński S., Zimmer M.: Częstość występowania trombofilii wrodzonej u kobiet z utratą ciąży w wieloośrodkowych badaniach w Polsce. *Ginekol. Pol.*, 2012; 83: 330–336
- [29] Stephenson M.D.: Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil. Steril.*, 1996; 66: 24–29
- [30] Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P.: Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum. Reprod.*, 2002; 17: 446–51
- [31] Stephenson M.D., Sierra S.: Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum. Reprod.*, 2006; 21:1076–1082
- [32] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil. Steril.*, 2012; 98: 1103–1111
- [33] Tunç E., Tanrıverdi N., Demirhan O., Süleymanova D., Çetinel N.: Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. *Reprod. Biomed. Online*, 2016; 32: 414–410
- [34] Wolski H., Barlik M., Drews K., Klejewski A., Kurzawińska G., Ożarowski M., Łowicki Z., Seremak-Mrozikiewicz A.: Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population. *Ginekol. Pol.*, 2017; 88: 385–392
- [35] World Health Organization. International Classification of Diseases. 11th ed; 18 June 2018 <https://www.who.int/classifications/icd/en/> (14.08.2020)

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.