

# Badania genetycznych predyktorów wieku menopauzy naturalnej. Przegląd piśmiennictwa

## *The study of genetic predictors of age at natural menopause. A literature review*

Ewa Szwejser<sup>1</sup>, Anna Marczakiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Antropologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie;  
kierownik Zakładu: dr hab. Henryk Głąb

<sup>2</sup>Zakład Genetyki i Ewolucjonizmu Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Józefa Styrna

Przegląd Menopauzalny 2012; 6: 495–500

### Streszczenie

W świetle obserwowanego w ostatnich latach wzrostu średniej długości życia populacji związanego z rozwojem medycyny, informacji prozdrowotnej, a także poprawą warunków socjoekonomicznych coraz większą uwagę badaczy zwracają problemy zdrowotne wieku późnej dorosłości, m.in. związane ze zjawiskiem menopauzy. Niemal jedna trzecia życia kobiet przypada obecnie na okres pomenopauzalny. Wiek, w jakim dochodzi do pojawienia się menopauzy, może być wyznacznikiem kondycji biologicznej populacji, a także miernikiem ryzyka zapadalności na niektóre schorzenia, takie jak osteoporoza oraz nowotwory piersi i narządów płciowych. Możliwość przewidywania długości okresu reprodukcyjnego w indywidualnych przypadkach może mieć również duże znaczenie dla planowania rodziny, a także leczenia niepłodności.

Obecnie dostępne są wyniki licznych badań poświęconych analizie wpływu czynników środowiskowych oraz biologicznych na wiek wystąpienia menopauzy naturalnej. Nie wyjaśniają one jednak w pełni spektrum zróżnicowania tego zjawiska. O tym, kiedy następuje menopauza, decyduje bowiem współdziałanie czynników genetycznych, biologicznych oraz środowiskowych. W ostatniej dekadzie nastąpił rozwój badań mających na celu zidentyfikowanie genów odpowiedzialnych za wiek wystąpienia menopauzy naturalnej.

Niniejszy artykuł stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego badań genetycznych markerów menopauzy. W badaniach poświęconych tej kwestii można wyróżnić 3 podstawowe metody badawcze: badania sprzężeń w obrębie całego genomu (*genome wide-linkage analysis*), badania asocjacyjne genów kandydackich (*candidate gene association studies*) oraz ogólnogenomowe badania asocjacyjne (*genome-wide association studies* – GWAS). W niniejszym artykule zostaną opisane możliwości ich zastosowania, ograniczenia oraz wyniki badań prowadzonych z ich użyciem.

**Słowa kluczowe:** wiek wystąpienia menopauzy, GWAS, warianty genetyczne.

### Summary

In light of the increased life expectancy of the population associated with the development of modern medicine, health-related information and socioeconomic conditions, more and more researchers are focused on health problems related to the late adulthood, and menopause. The age of menopause appearance may be an indicator of the biological condition of the population. It also might be a determinant of the risk of incidence of diseases such as osteoporosis, breast or genital cancers. Prediction of the reproductive period's length in the individual cases may be very important for family planning and infertility treatment.

Currently, there are numerous studies devoted to the analysis of the environmental and biological factors of natural menopause. However, they do not explain the whole spectrum of diversity of this phenomenon. The interaction of genetic, biological and environmental factors decide when menopause occurs. A huge development of research regarding the identification of genes responsible for natural menopause age has been observed in the last decade.

This article provides an overview of research about genetic markers of menopause. In the studies devoted to this issue, we can distinguish three basic methods: genome-wide linkage analysis, candidate gene association studies, and genome-wide association studies - GWAS. In this article we describe the applicability, limitations and test results as well as the usage of these methods.

**Key words:** menopause, age at menopause, GWAS, genetic variants.

Adres do korespondencji:

Ewa Szwejser, Zakład Antropologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

W ciągu ostatniej dekady zainteresowanie badaczy zagadnieniami związanymi z wygasaniem fizjologicznych czynności jajników oraz wiekiem, w jakim dochodzi do pojawienia się menopauzy naturalnej, znacznie wzrosło. Odkąd wiadomo, że wiek pojawienia się menopauzy może być dobrym miernikiem ryzyka zapadalności na wiele schorzeń, takich jak osteoporoza, nowotwory narządów płciowych, choroby układu krążenia, przewodu pokarmowego czy wydalniczego, a także wyznacznikiem zdrowia i kondycji biologicznej populacji, coraz częściej podejmowane są próby wyjaśnienia uwarunkowań tego zjawiska. Badania dotyczące zróżnicowania wieku, w jakim dochodzi do menopauzy naturalnej, są ważne szczególnie w świetle obserwowanego w ostatnich latach wzrostu średniej długości życia populacji powiązanego z rozwojem medycyny, informacji prozdrowotnej, a także poprawą warunków socjoekonomicznych.

Menopauza jest zjawiskiem złożonym, na które wpływa wiele powiązanych ze sobą czynników. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia o menopauzie naturalnej mówi się, gdy u kobiety miesiączki ustały z powodu fizjologicznego zaniku aktywności jajników i nie pojawiały się przez okres *amenorrhoea*, czyli 12 miesięcy od ostatniego krwawienia miesięcznego. Obecnie przyjmuje się, że wiek pojawienia się menopauzy wśród kobiet w Polsce wynosi 49 lat [1]. Istnieją liczne badania poświęcone analizie wpływu czynników środowiskowych oraz biologicznych na wiek wystąpienia menopauzy naturalnej. Pomimo wielu prac poświęconych temu zagadnieniu kwestia uwarunkowań zmienności momentu wystąpienia menopauzy naturalnej pozostaje jednak ciągle otwarta, a dostępne badania wyjaśniają jej przyczyny jedynie w niewielkim stopniu. Liczni autorzy wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących czynników wpływających na wiek pojawienia się menopauzy naturalnej.

Prowadzone w ostatniej dekadzie badania ujawniły, że duży wpływ na zmienność wieku, w jakim dochodzi do pojawienia się menopauzy naturalnej, mają czynniki genetyczne, czego potwierdzeniem są wysokie wskaźniki odziedziczalności tej cechy (31–87% odziedziczalności) otrzymane niezależnie przez różne zespoły badawcze [2, 3]. Szeroki zakres odziedziczalności świadczy jednocześnie o stopniu trudności, jaki niesie badanie tej cechy. Poza tym w przypadku cech ilościowych odziedziczalność nie może być używana jako jedyna wiarygodna miara wpływu czynników genetycznych na tę cechę ze względu na to, że czynniki genetyczne

i środowiskowe wpływają na siebie nawzajem. Dlatego też nieprawidłowym podejściem jest sumowanie wpływu różnych czynników środowiskowych i genetycznych do 100% [4]. Fakt istotnego wpływu czynników genetycznych na wiek wystąpienia naturalnej menopauzy jest jednak bezsporny, dlatego też najnowsze badania skupiają się na wykryciu genów i polimorfizmów wykazujących największe asocjacje z wiekiem wystąpienia naturalnej menopauzy. Celem niniejszego artykułu jest przedstąpienie najnowszych wyników analiz dotyczących genetycznych predyktorów menopauzy.

W tym celu stosowane są zazwyczaj 3 główne metody: badania sprzężeń w obrębie całego genomu (*genome wide-linkage analysis*), badania asocjacyjne genów kandydackich (*candidate gene association studies*) oraz ogólnogenomowe badania asocjacyjne (*genome-wide association studies – GWAS*).

Badania sprzężeń w obrębie całego genomu opierają się na analizie zestawu *loci* typu STR (*short tandem repeats*) rozmieszczonych w całym genomie [5]. Grupę badawczą stanowią osoby spokrewnione. Sprzężenie występuje, gdy określone *loci* są przekazywane łącznie z rodziców na potomstwo częściej niż jest to przewidywane przy niezależnym dziedziczeniu [6]. Jeżeli marker jest przekazywany z pokolenia na pokolenie tak, że zawsze towarzyszy określonemu wiekowi występowania menopauzy, znaczy to, że wariant genetyczny determinujący tę cechę znajduje się w jego pobliżu (jest z nim sprzężony) [7]. Analiza sprzężeń pozwala na identyfikację rozległych regionów w genomie, obejmujących wiele genów bez konieczności posiadania wiedzy na temat mechanizmów ich działania na badaną cechę, dlatego zazwyczaj jest przeprowadzana jako pierwszy etap wykrywania genów i *loci* determinujących wiek wystąpienia naturalnej menopauzy [6]. Badania sprzężeń przynoszą najlepsze efekty przy wykrywaniu genów odpowiedzialnych za cechy monogenowe. Niestety, analizy cech ilościowych dają wyniki o niższej istotności statystycznej [7]. W latach 2004 i 2005 przeprowadzono 2 badania tego typu, które wykazały, że za wiek wystąpienia naturalnej menopauzy odpowiedzialne są reiony chromosomów 9, X [8], 8, 11 oraz 16 [9] (tab. I).

Badania asocjacyjne genów kandydackich obejmują analizę *loci* typu SNP (*single nucleotide polymorphism*; polimorfizm pojedynczych nukleotydów) i nie wymagają pokrewieństwa osób z grupy badawczej. Analizie poddawane są polimorfizmy leżące w genach, które w wyniku wcześniejszych badań (np. analizy sprzężeń w skali całego genomu) zostały wytypowane jako mają-

Tab. I. Wyniki badań sprzężeń w skali całego genomu [12]

| Autor publikacji       | Rok publikacji | Region sprzężony     | Liczba badanych osobników | Liczba markerów STR |
|------------------------|----------------|----------------------|---------------------------|---------------------|
| van Asselt i wsp. [25] | 2004           | 9q21.3<br>Xp21.3     | 579 (165 rodzin)          | 417                 |
| Murabito i wsp. [9]    | 2005           | chromosomy 8, 11, 16 | 861 (291 rodzin)          | 401                 |

ce związek z badaną cechą. Zaletą badań asocjacyjnych genów kandydackich jest możliwość identyfikacji konkretnych *loci* typu SNP związanych z analizowaną cechą [5]. W przypadku menopauzy stwierdzono, że geny kandydackie zaangażowane m.in. w biosyntezę hormonów steroidowych (np. gen kodujący aromatazę – enzym odpowiedzialny za konwersję androgenów do estrogenów) [10] oraz związane z funkcją naczyń krwionośnych

(np. gen dla apolipoproteiny E kodujący białkową część lipoproteiny wiążącej lipidy) [11] są istotnie związane z wiekiem jej wystąpienia. Pełne zestawienie *loci* SNP zasocjowanych z wiekiem wystąpienia naturalnej menopauzy przedstawiono w tabelach II, III oraz IV.

Ogólnogenomowe badania asocjacyjne (GWAS) polegają na analizie *loci* typu SNP leżących w całym genomie. Analiza tego typu nie wymaga spokrewnionej gru-

Tab. II. Wyniki badań asocjacyjnych genów kandydackich zaangażowanych w biosyntezę hormonów steroidowych [12]

| Gen kandydacki | Polimorfizm          | Autor publikacji     | Rok publikacji | Liczba badanych osobników | Populacja    | Model dziedziczenia | Wpływ na wiek menopauzy [lata] | Poziom istotności |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|--------------|---------------------|--------------------------------|-------------------|
| AMH            | rs10407022           | Kevenaar i wsp. [16] | 2007           | 2381                      | biała        | kodominujący        | +0,1                           | 0,66              |
|                |                      | Kevenaar i wsp. [16] | 2007           | 248                       | biała        | kodominujący        | +1,0                           | 0,58              |
| AMHR2          | rs2002555            | Kevenaar i wsp. [16] | 2007           | 2381                      | biała        | kodominujący        | -2,6                           | 0,005             |
|                |                      | Kevenaar i wsp. [16] | 2007           | 248                       | biała        | kodominujący        | -2,8                           | 0,054             |
| COMT           | Hsp II 92            | Gorai i wsp. [17]    | 2003           | 250                       | japońska     | dominujący          | 0,00                           | 0,735             |
|                | Val 158Met           | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 1348                      | biała        | dominujący          | -0,1                           | 0,7               |
| CYP1A1         | Msp I                | Gorai i wsp. [17]    | 2003           | 250                       | japońska     | kodominujący        | +0,9                           | 0,287             |
|                |                      | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 1346                      | biała        | dominujący          | +0,1                           | 0,7               |
|                | Ile462Val            | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 1349                      | biała        | dominujący          | -0,1                           | 0,9               |
| CYP1B1         | rs1056836            | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 1360                      | biała        | dominujący          | +0,4                           | 0,3               |
|                |                      | Long i wsp. [19]     | 2006           | 797                       | chińska      | dominujący          | -1,0                           | 0,004             |
|                | Mitchell i wsp. [20] | 2008                 | 64             | biała                     | kodominujący | -1,8                | 0,18                           |                   |
|                | rs1800440            | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 1360                      | biała        | dominujący          | -0,8                           | 0,007             |
|                | rs1056827            | Long i wsp. [19]     | 2006           | 797                       | chińska      | dominujący          | +1,2                           | 0,04              |
|                |                      | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | -1,3                           | 0,45              |
| CYP17A1        | rs10012              | Long i wsp. [19]     | 2006           | 797                       | chińska      | dominujący          | +0,7                           | 0,02              |
|                | rs1056837            | Long i wsp. [19]     | 2006           | 797                       | chińska      | dominujący          | -0,3                           | 0,78              |
|                | MspA 1               | Gorai i wsp. [17]    | 2003           | 250                       | japońska     | kodominujący        | -0,6                           | 0,496             |
|                | A2 allele T/C        | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 1348                      | biała        | dominujący          | +0,4                           | 0,07              |
|                | 7 SNPs               | He i wsp. [10]       | 2007           | 229                       | biała        | kodominujący        | nieokreślony                   | > 0,05            |
| CYP19A1        | rs743572             | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | -0,5                           | 0,79              |
|                | 7r(-3)               | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | +2,6                           | 0,04              |
|                | rs10046              | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | -0,9                           | 0,59              |
|                | rs1065778            | He i wsp. [10]       | 2007           | 229                       | biała        | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,048             |
| ESR1           | rs2255192            | He i wsp. [10]       | 2007           | 229                       | biała        | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,035             |
|                | Rs700519             | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 152                       | biała        | dominujący          | +0,2                           | 0,7               |
|                | C1558T               | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 152                       | biała        | dominujący          | +0,4                           | 0,2               |
|                | HSD17 v1V            | Hefler i wsp. [18]   | 2005           | 984                       | biała        | dominujący          | -0,2                           | 0,8               |
|                | rs2234693 (PvuII)    | Gorai i wsp. [17]    | 2003           | 315                       | japońska     | kodominujący        | -0,3                           | 0,863             |
| ESR2           | rs9340799 (XbaI)     | Gorai i wsp. [17]    | 2003           | 315                       | japońska     | kodominujący        | +0,4                           | 0,842             |
|                | Blok 1               | He i wsp. [10]       | 2007           | 229                       | biała        | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,048             |
| FSHR           | Blok 2               | He i wsp. [10]       | 2007           | 229                       |              | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,035             |
|                | rs6166               | Zerbetto i wsp. [21] | 2008           | 251                       | włoska       | dominujący          | +1                             | 0,132             |
| HSD17B1        | rs2830               | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | +1,9                           | 0,03              |
|                | rs615942             | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | -2,0                           | 0,07              |
|                | rs592389             | Mitchell i wsp. [20] | 2008           | 64                        | biała        | kodominujący        | +1,8                           | 0,09              |
| SRD5A2         | V89Lkodon89          | Huber i wsp. [22]    | 2006           | 323                       | biała        | kodominujący        | -1,1                           | 0,5               |

Tab. III. Wyniki badań asocjacyjnych genów kandydackich związanych z funkcjonowaniem naczyń krwionośnych [12]

| Gen kandydacki | Polimorfizm    | Autor publikacji           | Rok publikacji      | Liczba badanych osobników | Populacja | Model dziedziczenia | Wpływ na wiek menopauzy [lata] | Poziom istotności |
|----------------|----------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|-----------|---------------------|--------------------------------|-------------------|
| AGT            | Met235Thyr     | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | -0,6                           | 0,1               |
|                |                | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | +1,5                           | 0,03              |
| APOE           | rs7412         | van Disseldorp i wsp. [24] | 2008                | 742                       | biała     | kodominujący        | -2,4                           | 0,32              |
|                |                | He i wsp. [11]             | 2009                | 253                       | biała     | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,255             |
|                | rs769450       | He i wsp. [11]             | 2009                | 253                       | biała     | dominujący          | -1,93                          | 0,007             |
|                |                | rs429358                   | Tempfer i wsp. [23] | 2005                      | 354       | biała               | dominujący                     | 0                 |
|                | He i wsp. [11] |                            | 2009                | 253                       | biała     | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,592             |
| F II           | G20 210A       | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | +0,3                           | 0,8               |
|                |                | van Disseldorp i wsp. [24] | 2008                | 741                       | biała     | kodominujący        | -8,03                          | 0,05              |
| F VII          | Ins/del-323    | van Disseldorp i wsp. [24] | 2008                | 742                       | biała     | kodominujący        | +0,8                           | 0,02              |
|                | Arg353Gln      | van Disseldorp i wsp. [24] | 2008                | 742                       | biała     | kodominujący        | +0,5                           | 0,15              |
| F V            | Arg506Gln      | van Disseldorp i wsp. [24] | 2008                | 743                       | biała     | kodominujący        | -1,96                          | 0,64              |
| Leiden         | G1691A         | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | -2,4                           | 0,03              |
|                |                | haplotyp B                 | Liu i wsp. [25]     | 2010                      | 210       | biała               | dominujący                     | -2,67             |
| MTHFR          | haplotyp D     | Liu i wsp. [25]            | 2010                | 210                       | biała     | dominujący          | -2,65                          | 0,04              |
|                | 6 pozycji SNP  | Liu i wsp. [25]            | 2010                | 210                       | biała     | dominujący          | nieokreślony                   | > 0,05            |
|                | T-786C         | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | +0,1                           | 0,8               |
| Nos3           | Glu298Asp      | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | 0                              | 0,9               |
|                |                | Intron4                    | Hefler i wsp. [26]  | 2002                      | 91        | biała               | dominujący                     | +4                |
| PAI-1          | 4G/5G          | Tempfer i wsp. [23]        | 2005                | 354                       | biała     | dominujący          | -0,9                           | 0,1               |

Tab. IV. Wyniki badań asocjacyjnych innych genów kandydackich [12]

| Gen kandydacki | Polimorfizm       | Autor publikacji     | Rok publikacji | Liczba badanych osobników | Populacja | Model dziedziczenia | Wpływ na wiek menopauzy [lata] | Poziom istotności |
|----------------|-------------------|----------------------|----------------|---------------------------|-----------|---------------------|--------------------------------|-------------------|
| DAZL           | DAZL260 A/G       | Zerbetto i wsp. [21] | 2008           | 251                       | włoska    | dominujący          | 0                              | 0,97              |
| HDC            | rs854163          | Zhang i wsp. [27]    | 2006           | 265                       | biała     | log-addytywny       | +1,58                          | 0,015             |
| IL-1RA         | powtórzenia 86-pz | Riener i wsp. [28]   | 2004           | 90                        | biała     | kodominujący        | +1                             | 0,4               |
| VDR            | rs1544410         | Grimm i wsp. [29]    | 2005           | 507                       | biała     | kodominujący        | 0                              | 0,7               |
|                | 3SNPs             | Dvornyk i wsp.       | 2006           | 260                       | biała     | kodominujący        | nieokreślony                   | 0,05              |

py badawczej ani wcześniejszych założeń co do funkcji genów, w których znajdują się badane loci polimorficzne. Do zalet tej metody należy możliwość precyzyjnej lokalizacji loci odpowiedzialnych za zmienność badanej cechy [5], szybkość analizy, którą zapewnia zastosowanie mikromacierzy umożliwiających jednoczesne genotypowanie ok. 500 000 SNP, oraz możliwość wykrycia loci, które nie zostałyby zidentyfikowane metodą badań asocjacyjnych genów kandydackich, ponieważ geny, w których się znajdują, nie były wcześniej wiązane z wiekiem wystąpienia menopauzy [12]. Badania asocjacyjne całego genomu mają również wady, do których należy np. (podobnie jak w przypadku badań asocjacyjnych genów kandydackich) brak możliwości wykrycia alleli o małej częstości w populacji, które jednak mogą wywierać duży wpływ na zmienność badanej

cechy [5]. Do tej pory w wyniku badań GWAS wykryto, że z wiekiem wystąpienia naturalnej menopauzy związane są pozycje SNP leżące na chromosomach 5, 19, 20 [13, 14], 2 [15], 13 [14] oraz 6 [13]. Szczegółowe wyniki badań GWAS przedstawiono w tabeli V.

W wyniku badań opisanych wyżej wykryto wiele regionów i konkretnych loci związanych z wiekiem wystąpienia naturalnej menopauzy. Niepokojący jest natomiast fakt, iż wyniki otrzymane trzema powyższymi metodami wskazują na istnienie odmiennych pozycji polimorficznych odpowiedzialnych za wiek pojawienia się menopauzy naturalnej. Niezgodność wyników badań asocjacyjnych genów kandydackich wykonywanych przez różne zespoły badawcze można wyjaśnić tym, że dotyczą one różnych populacji, co może skutkować odmienną rolą danego wariantu SNP w każdej z nich. Po-

Tab. V. Wyniki badań asocjacyjnych w skali całego genomu [12]

| Chromosom | Polimorfizm | Autor publikacji    | Rok publikacji | Wpływ na wiek menopauzy [lata] | Poziom istotności | Pobliskie geny           |               |
|-----------|-------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|
| 19q13.4   | rs1172822   | He i wsp. [13]      | 2009           | -0,49                          | 1.80E-19          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           |             | Stolk i wsp. [14]   | 2009           | +0,391                         | 6.28E-11          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           | rs2384687   | He i wsp. [13]      | 2009           | -0,47                          | 2.40E-18          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           |             | Stolk i wsp. [14]   | 2009           | -0,381                         | 1.39E-10          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           | rs1551562   | He i wsp. [13]      | 2009           | -0,43                          | 2.60E-12          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           |             | Stolk i wsp. [14]   | 2009           | -0,428                         | 1.04E-09          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           | rs897798    | He i wsp. [13]      | 2009           | -0,4                           | 1.10E-14          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           |             | Stolk i wsp. [14]   | 2009           | -0,308                         | 3.91E-08          | BRSK1, THEM224, SUV420H2 |               |
|           |             | rs7246479           | He i wsp. [13] | 2009                           | +0,36             | 2.30E-12                 | BRSK1         |
|           |             | rs12611091          | He i wsp. [13] | 2009                           | +0,33             | 6.60E-10                 | HSPBP1, BRSK1 |
| 20p12.3   | rs16991615  | He i wsp. [13]      | 2009           | +1,07                          | 1.20E-21          | TRMT6, MCM8              |               |
|           | rs236114    | Stolk i wsp. [14]   | 2009           | +0,495                         | 9.71E-11          | MCM8                     |               |
|           | rs365132    | He i wsp. [13]      | 2009           | +0,39                          | 8.40E-14          | UIMC1                    |               |
| 5q35.2    | rs7718874   | He i wsp. [13]      | 2009           | +0,39                          | 1.30E-13          | UIMC1                    |               |
|           | rs402511    | He i wsp. [13]      | 2009           | +0,39                          | 1.40E-13          | UIMC1, ZNF346            |               |
|           | rs691141    | He i wsp. [13]      | 2009           | +0,36                          | 3.90E-12          | HK3, UIMC1               |               |
|           | rs2278493   | He i wsp. [13]      | 2009           | -0,3                           | 7.20E-08          | UNC5A, HK3               |               |
| 2         | rs10496265  | Lunetta i wsp. [15] | 2007           | nieokreślony                   | 1.10E-08          |                          |               |
|           | rs10496262  | Lunetta i wsp. [15] | 2007           | nieokreślony                   | 3.30E-07          |                          |               |
| 13q34     | rs7333181   | Stolk i wsp. [14]   | 2009           | +0,52                          | 2.50E-08          | ARHGEF7                  |               |
| 6p24.2    | rs2153157   | He i wsp. [13]      | 2009           | +0,29                          | 5.10E-08          | GCM2, SYCP2L             |               |

nadto zdarzało się, że badaniom poddawana była zbyt mała liczba osób lub nie uwzględniano charakteru menopauzy [12]. Z kolei niezgodność wyników uzyskiwanych różnymi metodami jest wyjaśniana np. tym, że badania sprzężeń w skali całego genomu wykrywają rzadkie warianty alleli, a GWAS tylko częste i może to prowadzić do przeoczenia form genów najbardziej związanych z wiekiem menopauzy, ale rzadko występujących [5].

Konieczna jest zatem dalsza analiza wcześniej wykrytych i nowych regionów genomu odpowiedzialnych za wiek wystąpienia naturalnej menopauzy, uwzględniająca interakcje genów, zmiany epigenetyczne, badania genów biorących udział w apoptozie, rzadkich oraz wywierających słabe efekty wariantów genetycznych [12]. Będą to badania niezwykle ważne dla kobiet na całym świecie przede wszystkim z uwagi na możliwość zapobiegania chorobom nowotworowym oraz kardiologicznym, a także leczenia niepłodności oraz planowania zastępczej terapii hormonalnej.

### Piśmiennictwo

- Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 2007; 57: 139-53.
- Treloar SA, Do KA, Martin NG. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 1998; 352: 1084-5.
- de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, et al. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 2001; 16: 2014-8.
- van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw YT, et al. Role of genetic analyses in cardiology. Part II: heritability estimation for gene searching in multifactorial diseases. *Circulation* 2006; 113: 1136-9.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 95-108.
- Teare MD, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet* 2005; 366: 1036-44.
- Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet* 2005; 366: 941-51.
- van Asselt KM, Kok HS, Putter H, et al. Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative trait loci influencing variation in human menopausal age. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 444-53.
- Murabito JM, Yang Q, Fox CS, Cupples LA. Genome-wide linkage to age at menopause. *Fertil Steril* 2005; 84: 1674-9.
- He LN, Xiong DH, Liu YJ, et al. Association study of the signalling pathway genes in relation to age at natural menopause. *J Genet* 2007; 86: 269-76.
- He LN, Recker RR, Deng HW, et al. A polymorphism of apolipoprotein E (APOE) gene is associated with age at natural menopause in Caucasian females. *Maturitas* 2009; 62: 37-41.
- Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, et al. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 364-77.
- He C, Kraft P, Chen C, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet* 2009; 41: 724-8.
- Stolk L, Zhai G, van Meurs JB, et al. Loci at chromosomes 13, 19 and 20 influence age at natural menopause. *Nat Genet* 2009; 41: 645-7.
- Lunetta KL, D'Agostino RB, Sr, Karasik D, et al. Genetic correlates of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in the Framingham Study. *BMC Med Genet* 2007; 8 Suppl 1: S13.
- Kevenaar ME, Themmen AP, Rivadeneira F, et al. A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Hum Reprod* 2007; 22: 2382-8.



17. Gorai I, Tanaka K, Inada M, et al. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms, but not estrogen receptor-alpha gene polymorphisms, are associated with the onset of menarche in healthy postmenopausal Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 799-803.
18. Hefler LA, Grimm C, Heinze G, et al. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms and age at natural menopause in Caucasian women. *Human Reproduction* 2005; 20: 1422-7.
19. Long JR, Shu XO, Cai Q, et al. Polymorphisms of the CYP1B1 gene may be associated with the onset of natural menopause in Chinese women. *Maturitas* 2006; 55: 238-46.
20. Mitchell ES, Farin FM, Stapleton PL, et al. Association of estrogen-related polymorphisms with age at menarche, age at final menstrual period, and stages of the menopausal transition. *Menopause* 2008; 15: 105-11.
21. Zerbetto I, Gromoll J, Luisi S, et al. Follicle-stimulating hormone receptor and DAZL gene polymorphisms do not affect the age of menopause. *Fertil Steril* 2008; 90: 2264-8.
22. Huber A, Grimm C, Huber JC, et al. A common polymorphism within the steroid 5-alpha-reductase type 2 gene and timing of menopause in Caucasian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 221-5.
23. Tempfer CB, Riener EK, Keck C, et al. Polymorphisms associated with thrombophilia and vascular homeostasis and the timing of menarche and menopause in 728 white women. *Menopause* 2005; 12: 325-30.
24. van Disseldorp J, Broekmans FJ, Peeters PH, et al. The association between vascular function-related genes and age at natural menopause. *Menopause* 2008; 15: 511-6.
25. Liu P, Lu Y, Recker RR, et al. Association analyses suggest multiple interaction effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on timing of menarche and natural menopause in white women. *Menopause* 2010; 17: 185-90.
26. Hefler LA, Worda C, Huber JC, Tempfer CB. A polymorphism of the Nos3 gene and age at natural menopause. *Fertil Steril* 2002; 78: 1184-6.
27. Zhang F, Xiong DH, Wang W, et al. HDC gene polymorphisms are associated with age at natural menopause in Caucasian women. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 348: 1378-82.
28. Riener EK, Keck C, Worda C, et al. Body mass index but not a polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 RA) gene is associated with age at natural menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 117-20.
29. Grimm C, Tempfer CB, Walch K, et al. The influence of a Vitamin D receptor gene polymorphism on the timing of female reproductive functions in humans. *Maturitas* 2005; 51: 135-9.