



Genital sistem gelişimi ve bozukluklarında genetik mekanizmalar

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi



Cinsiyetin belirlenmesi

- Kromozomal cinsiyetin kurulması (XX veya XY)
- Gonadal farklılaşma süreci (genler)
- İç ve dış cinsiyet organlarının cinsiyete özgü farklılaşması
- Sekonder cinsiyete özgü özelliklerin gelişmesi (fenotipik cinsiyet)

SRY = TDF

➤ *TDF*

Testis-Determining Factor

➤ *SRY*

Sex-Related Y

*Sex-determining Region on the Y
chromosome*

SRY geninin belirleyiciliği

- 46,XX erkekler
- 46,XY dişiler
- Farede *sry* → "gonadal ridge"
- *sry* taşıyan transgenik XX fareler → testis (+) ♂

Spermatogenezis

- Y kromozomu üzerindeki genler
- Y kromozomu delesyonu/mikrodelesyonu
- Sendromik değildir.
- 1/2000-3000
- *AZF* (azospermia factors) genleri
- *AZFa*, *AZFb* ve *AZFc*
- *AZFc* de novo delesyonu (3.5-Mb) → 1/4000
(azospermik erkeklerin %12 ve ağır oligospermik olanların %6'sında görülür.
- *DAZ* (deleted in azospermia) genleri

Cinsel gelişim anomalilerinin genetik nedenleri

- Kromozomal mutasyonlar
- Tek gen defektleri (otozomal, gonozomal)
- Multifaktöryel nedenler

Multifaktöryel nedenler

- Uterusda septum varlığı ve uterus şekil değişiklikleri
- Himen imperatus
- kriptorşitizm;
INSL3/RLF, Hoxa 10
- *hipospadias*

Kromozomal mutasyonlar sonucunda oluşan cinsel gelişim bozuklukları

- Y kromozomu üzerindeki SRY bölgesindeki yapısal düzensizlikler
 - XX ve XY CGB
 - Kuşkulu genitalya
- Cinsiyet kromozomlarının sayısal düzensizlikleri
 - XXX ve Turner sendromları → ♀
 - XXY ve XYY sendromları → ♂
- Kromozomal yapısal değişiklikler

♂ → sitogenetik nedenler

Hipergonadotropik hipogonadizimli ♂
%15 karyotip anomalileri

47,XXY → spermatogenezis bozuluur
46,XX male

Dengeli translokasyonlar %1-2

♀ → Sitogenetik nedenler

Hipergonadotropik hipogonadizmi ♀

Turner sendromu

46,XY female

Sex kromozomal anomaliler ♀

• Turner	45,X	1/5000
	46,X,i(Xq)	1/50000
	Diğer	1/15000
• Trizomi X	47,XXX	1/1000
• Diğerleri		1/3000
• XY dişi	46,XY	1/20000
• AIS	46,XY	1/20000
	<i>toplam:</i>	1/650

X-kromozom delesyonları

Xp22.3	Gonad gelişimi normal
Xp21.1-22.2	Sekonder amenore Fertilite problemleri
Xp11	Gonadal disgenezi
Xq13	Primer amenore
Xq22	POF2
Xq21-24	Gonad gelişimi normal
Xq26-28	POF1

X-otozom translokasyonları

$\frac{1}{2}$ ♀ → **steril**

♀ → X inaktivasyonunda sapma
→ kırık noktası (Xq13-q26)

Kistik fibrozis geni

CFTR geni → 7q31-q32'de yerleşik, konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) infertil erkeklerin yaklaşık %1'inde gözlenir. Bu erkeklerin %70-80'i *CFTR* geni için "compound" heterozigot

Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (%7)

Kromozomal, gonadal, anatomik cinsiyet gelişiminin atipik olduğu konjenital durumlar

Fenotip heterojen

Sex kromozomal CGB

46,XY CGB

46,XX CGB

Cinsiyet kromozomu ilişkili CGB

- Klinefelter sendromu ve varyantları
- Turner sendromu ve varyantları
- 45,X/46,XY (Karma gonadal disgenezis)
- 46,XX/46,XY

46,XY CGB

- Testiküler gelişim bozuklukları
 - Tam veya kısmi gonadal disgeneziler
 - Ovotestiküler CGB
 - Testis regresyonu
- Androjen sentez yada etki bozuklukları
 - *LHR, STAR, CYP11A1, HSD3B2, HSD17B3, SRD5A2*
 - *SLOS*
 - *AR*
 - İlaçlar
- Diğer: Sendromik ya da çevresel

46,XX CGB

- Over gelişim bozuklukları
 - Gonadal disgenezis
 - Ovotestiküler CGB
 - Testiküler CGB
- Androjen fazlalığı
 - Fetal: *HSD3B2*, *CYP21A2*, *POR*, *CYP11B1*, *Glucocorticoid reseptör*
 - Fetoplasental: *Aromataz*, *CYP19*
 - Maternal: *Virilizan tümörler*, *ilaçlar*
- Diğer: *Sendromik vb*

46,XY CGB

- %15 *SRY* geni delesyonu / mutasyonu
- *DAX1* geni (Xp21.3) duplikasyonu
- *SOX9* (17q24) mutasyonu → Kamptomelik displazi
- *NR5A1* (9q33) mutasyonu (%10)
- *WNT4* (1p35) duplikasyonu
- *AR* (Xq12) mutasyonu
- *SRD5A2* (2p23.1) mutasyonu

46,XY female

- Tam gonadal disgenezisli 46,XY dişilerin %20-30'unda SRY delesyonu/mutasyonu
- (*SRY*- XY dişi)
- 2. X yokluğu → infertilite
- Uzun boy
- Turner sendrom bulguları (delesyon genişse)
- Streak gonad → spontan puberte yok!
- Sekonder seksüel özellikler spontan gelişmez

Androjen duyarsızlık sendromu

(Testiküler feminizasyon)

- **Fenotip:** Female dış genital yapı \pm kör olarak sonlanan vajina, normal female meme yapısı, aksiller ve pubik kıllanmada azalma
- **Urogenital:** Testisler intraabdominal/inguinal kanal/labiada bulunur. Wolf ve Müllerian yapıları yoktur.
- **Karyotip:** 46,XY (geni Xq12'de)
- **Kalıtım:** X'e bağlı resesif

5 α -redüktaz 2 defekti

- **Fenotip:** Doğumda dişi genital yapı \pm kliteromegali, beklenen zamanda puberte (değişken virilizasyon), normal male meme yapısı
- **Urogenital:** Testis, epididimis, vas deferens, seminal vezikül +, vajina kör olarak sonlanır.
- **Karyotip:** 46,XY (geni 2. kromozom üzerinde)
- **Kalıtım:** Otozomal resesif

46,XX CGB

- *SRY* (X üzerinde)
- *SOX3* duplikasyonu
- *SOX9* duplikasyonu
- *CYP21A2* (6p21.3) mutasyonu

46,XX male

- *SRY*⁺ XX male (tam gonadal disgenezisli olguların %80'i)
- AZF lokuslarının yokluğu → infertilite
- Klinefelter sendromuna benzer; hipogonadizm, azospermi, seminifer tübüllerin hiyalinizasyonu, jinekomasti
- Spontan puberte gözlenir.

46,XX erkek

- Normal ya da kısa boyludur.
- Normal iskelet bulguları
- Normal zeka
- Psikososyal problemler daha az

Tanı izlem

- Fetal USG → fetal karyotip uygunsuzluğu
- Sekonder seksüel özellikler ↓
- İnfertilite

İzlem

- SRY^+ XX male → androjen takviyesi (virilizasyonda etkili, jinekomastiden korumaz)
- SRY^- XY dişi yada nokta mut. XY birey → östrojen tedavisi (14-15 yaşlar) → tedavinin 2. yılında progesteron tedavisi eklenir. Gonadektomi gerekir.
- Her iki durumda da sterilite izlenir.

KAH

- Otozomal resesif geçişli bir hastalık grubu
- %95'ini 21OHD oluşturur.
- 1/10000
- Kortizol ve bazı olgularda aldosteron sentezi yetersizdir.
- Kortikotropin artışı → adrenal korteks hiperplazisi → kortizol prekürsörleri ve androjen artışı gözlenir.

CGB Tanı Süreci

- Fenotipik bulgular
- Endokrin fonksiyonların değerlendirilmesi
- Fonksiyonel ve anatomik değerlendirmeler
- Genetik İnceleme
 - Konvansiyonal karyotip
 - Moleküler genetik
 - Moleküler sitogenetik