

EFFECTUL ORIGINII PARENTALE A CROMOZOMULUI X ASUPRA CREȘTERII ÎN SINDROMUL TURNER

DIANA-LAURA MICLEA, IOAN VICTOR POP

Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. La paciențele cu sindrom Turner (ST) este observată o mare variabilitate fenotipică, neexplicată prin modificările cariotipice de tipul mozaicismelor sau anomaliilor structurale ale cromozomilor sexuali. Studii recente sugerează rolul posibil al imprimării cromozomului X pentru explicarea fenotipului la paciențele cu ST, în special în sensul creșterii și al răspunsului la tratamentul cu hormon de creștere (GH) și al dezvoltării neurocognitive.

Obiectiv. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua, prin cercetarea literaturii de specialitate, influența originii parentale a cromozomului X asupra creșterii în ST.

Material și metodă. Pentru identificarea articolelor relevante s-au folosit bazele de date electronice: MEDLINE, Web of Science, The Cochrane Library, Journal Citations Reports. Au fost incluse în studiu doar acele articole care: au inclus paciențe cu ST, confirmat prin analiza citogenetică; au evaluat originea parentală, indiferent de tehnica utilizată; au evaluat axul creșterii.

Rezultate. S-au identificat 8 studii care au respectat criteriile de eligibilitate. S-a observat doar într-un singur studiu, al lui Hamelin et al., din patru care au evaluat răspunsul la tratamentul cu GH, că originea parentală influențează creșterea sub tratamentul cu GH, fetele cu cromozom X de origine maternă (Xmat) crescând mai mult sub GH, decât cele cu cromozom X de origine paternă (Xpat). De asemenea, s-a constatat, în marea majoritate a studiilor, că talia paciențelor cu Xmat se corelează cu talia maternă și mai puțin cu cea paternă.

Concluzii. Studiile analizate sugerează un posibil rol al imprimării cromozomului X în explicarea modelului creșterii la paciențele cu ST, dar sunt necesare studii pe loturi mai mari de paciențe pentru a stabili cu certitudine rolul originii parentale în explicarea fenotipului atât de variabil din ST.

Cuvinte cheie: sindrom Turner, cromozom X, imprimare genomică.

PARENTAL ORIGIN OF THE X CHROMOSOME AND HIS EFFECT ON GROWTH IN TURNER SYNDROME

Abstract

Background. Within the animal population, but also in the human one, Background. In patients with Turner syndrome (TS) it is observed a great phenotypic variability, not explained by cytogenetic abnormalities, such as mosaics or structural abnormalities of sex chromosomes. Recent studies suggest the possible role of X chromosome imprinting to explain the phenotype in TS, particularly growth and growth hormone (GH) treatment effects and neuro-cognitive development.

Aim. The aim of this study was to evaluate, by research of the literature, the influence of X chromosome parental origin on growth.

Material and method. To identify the relevant papers, the following electronic databases were used: MEDLINE, Web of Science, The Cochrane Library, Journal Citations Reports. In the study were included only the articles that: included patients with TS, confirmed by cytogenetic analysis; evaluated parental origin, independent of

the used technique; evaluated the growth parameters.

Results. *It has been identified 8 studies which respected the eligibility criteria. Only in one study, of Hamelin et al, of four which analyzed the GH treatment effects on height, it have been observed that parental origin influences the GH treatment effects, the girls with X chromosome of maternal origin (Xmat) growing more under GH treatment, than those with X chromosome of paternal origin (Xpat). Also, it has been observed in the great majority of the studies that the height of Xmat patients is better correlated with maternal height and almost all with paternal height.*

Conclusions. *The analyzed studies suggest a possible role of X chromosome imprinting to explain the particular growth pattern of TS patients, but studies on a larger group of TS patients are necessary to certainly establish the imprinting effect on phenotype variability in TS.*

Keywords: Turner syndrome, X chromosome, genomic imprinting.

INTRODUCERE

La pacientele cu sindrom Turner (ST) este observată o mare varietate de trăsături fenotipice, cauza fiind absența completă sau parțială a celui de-al doilea cromozom sexual. Tabloul clinic clasic în ST este reprezentat de sindromul dismorfic, retardul pubertar, sindromul malformativ și hipostatura, cea din urmă fiind cel mai frecvent semn clinic, întâlnit la cvasimajoritatea pacientelor și de multe ori fiind unica modificare [1]. Modificările cariotipice observate în ST sunt monosomia X omogenă, în peste 50% din cazuri și mozaicisme și anomalii structurale ale cromozomilor X și Y, în restul cazurilor [2,3]. Însă variabilitatea manifestărilor clinice ale ST nu este explicată prin variabilitatea cariotipului, iar corelațiile între cariotip și fenotip sunt limitate, astfel: limfedemul congenital este întâlnit mai frecvent în cazul cariotipului 45,X; pacientele care prezintă mozaicisme sunt cele care au cel mai adesea cicluri menstruale și potențial reproductiv; izocromozomul Xq este asociat cu riscul crescut de hipotiroidism autoimun și de patologie inflamatorie digestivă; cromozomul X în inel este asociat cu un risc crescut de retard mental și materialul cromozomial Y este asociat cu un risc de dezvoltare a gonadoblastomului [1,2].

Date recente, la șoarece, indică faptul că insuficiența genelor de pe cromozomul Xpat, prin imprimare, ar putea avea consecințe fenotipice diferite față de cazul pierderii aceluiași material cromozomial, dar de origine maternă [4]. ST este astfel un model clinic relevant pentru studiul impactului genelor de pe X supuse imprimării, asupra dezvoltării. Există date în literatură care sugerează influența originii parentale a cromozomului X asupra variabilității componentelor fenotipice ale ST, în special în ceea ce privește creșterea staturală, răspunsul la tratamentul cu GH și adaptarea socială, dar studiile realizate au fost adesea pe loturi mici de paciente, iar rezultatele obținute au fost uneori incomplete și contradictorii [5,6]. Tratamentul cu GH este mult utilizat în ST, deoarece ameliorează talia adultă, aceasta fiind cu aproximativ 20 cm mai mare

decât în lipsa acestui tratament, dar efectul tratamentului variază de la pacientă la pacientă. Se cunoaște că printre factorii care influențează răspunsul la tratamentul cu GH sunt: vârsta la debutul tratamentului, durata tratamentului, doza utilizată, dar aceștia au efect variabil și se presupune că factorii genetici, prea puțin investigați până în prezent, ar putea avea un rol important [7].

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua influența originii parentale a cromozomului X asupra creșterii pacientelor cu ST.

MATERIAL ȘI METODĂ

Următoarele baze de date electronice au fost folosite pentru a identifica studiile relevante: MEDLINE, Web of Science, The Cochrane Library, Journal Citations Reports. S-au folosit cuvinte generate de MESH: genomic imprinting, X chromosome, Turner syndrome. Termenii cheie trebuie să se fi regăsit în titlul, abstractul sau cuvintele cheie ale articolului. Nu s-a definit o limită privind numărul minim de pacienți incluși în studiu. S-au analizat și referințele bibliografice ale articolelor de interes, pentru a evidenția studiile relevante.

Titlurile, rezumatele și cuvintele cheie ale tuturor articolelor selectate au fost revizuite pentru includere. O evaluare ulterioară s-a făcut asupra articolului *in extenso*, pentru a vedea dacă studiul este eligibil din punct de vedere al criteriilor de includere, astfel: 1) a inclus paciente cu ST, confirmat prin analiză citogenetică 2) a evaluat originea parentală, indiferent de tehnica utilizată și 3) a evaluat parametrii creșterii (talia la debutul tratamentului cu GH sau talia după terapia cu GH sau a corelat talia înaintea tratamentului cu talia parentală).

Următoarele date au fost extrase din fiecare articol, utilizându-se un formular standard: informațiile generale (autorul, referința, țara, anul publicării, designul studiului), participanții (numărul total, criteriile de includere și excludere), datele referitoare la originea parentală, caracteristicile auxologice înainte și după tratamentul cu GH, corelațiile cu talia parentală.

REZULTATE

Au fost evidențiate 110 articole în urma căutării în bazele de date descrise. Titlurile, abstractele și cuvintele cheie au fost revizuite și au fost excluse studiile care nu s-au efectuat la om, studiile ale căror participanți nu au avut ST, studiile în care nu s-au menționat date despre parametrii creșterii. După excludere au rămas 8 studii, care au fost ulterior revizuite prin citirea articolului *in extenso*. Toate cele 8 studii au îndeplinit criteriile de includere (Tabel I, Tabel II).

Originea parentală a cromozomului X (Tabel I)

Cu excepția unui studiu, originea parentală a cromozomului X în ST a fost maternă în 61-82% din cazuri. În lotul lui Tsezou et al., cazurile cu origine maternă și paternă au fost în proporție de 1:1 [14].

Talia înaintea tratamentului cu GH (Tabel I)

Din cele 8 studii selectate, în 7 s-a menționat talia înaintea tratamentului cu GH, în funcție de originea parentală. Pentru diferitele studii analizate, talia a fost notată fie ca medie \pm DS a taliei în cm sau a scorului deviației standard pentru talie (raportată la populația pacienților cu ST sau la populația generală), fie utilizând percentile. Nu s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește talia înaintea tratamentului cu GH între fetele cu cromozom Xmat și Xpat.

Efectul tratamentului cu GH asupra taliei (Tabel I)

Talia pacienților cu ST sub influența tratamentului cu GH a fost menționată în patru studii, în studiile lui Sagi

et al., Hamelin et al., Ko et al. și Tsezou et al. [5,8,12,14]. În nici unul din cele patru studii nu s-au observat diferențe între grupul cu Xmat și cel cu Xpat în ceea ce privește doza de GH, vârsta inițierii tratamentului și durata tratamentului. În studiile lui Sagi et al., Ko et al. și Tsezou et al. nu s-au observat diferențe în ceea ce privește talia după tratamentul cu GH între cele două loturi de pacienți, cu origine maternă, respectiv cu origine paternă [8,12,14]. În studiul lui Hamelin et al., lotul care păstrează cromozomul Xmat crește mai bine sub influența tratamentului cu GH, talia finală fiind de $1,2\pm 0,8$ DS, raportat la populația pacienților cu ST, spre deosebire de lotul care păstrează cromozomul Xpat, în care talia finală este de $0,8\pm 0,7$ DS ($p=0,03$) [5]. Folosind un model linear, în care s-a inclus și vârsta și talia la momentul inițierii tratamentului cu GH, Hamelin et al. au arătat că pacientele cu Xmat au un câștig statural mai mare decât cele cu Xpat (diferența în SDS, 95% CI, indiferent de cariotip: $+0,43$, $0,04$ - $0,82$, $p=0,030$; iar pentru pacientele cu 45,X: $+0,64$, $0,06$ - $1,21$, $p=0,031$), imprimarea cromozomului X explicând 36-53% din efectul raspunsului la GH [5].

Corelația taliei pacienților cu ST cu talia maternă, paternă sau cu talia țintă (Tabel II)

Sagi et al. au arătat că, la fetele cu Xpat, talia se corelează atât cu talia maternă, cât și cu cea paternă, iar pentru fetele cu Xmat, corelația cu talia paternă a fost mai mare decât corelația cu talia maternă. Tot în acest studiu s-a observat că, indiferent de originea parentală a

Tabel I. Talia pacienților cu ST în funcție de originea parentală, în studiile analizate.

Autor	Număr pacienți	Originea parentală		Talia înaintea tratamentului cu GH			Talia după tratamentul cu GH		
		Xmat	Xpat	Xmat	Xpat	p	Xmat	Xpat	p
Sagi et al. [8]	50	41 (82%)	9 (18%)	$0,2\pm 1,0$ (DS)*	$-0,2\pm 1,1$ (DS)*	NS	$1,6\pm 1,4$ (DS)*	$1,6\pm 1,3$ (DS)*	NS
Chu et al. [9]	36	24 (67%)	12 (33%)	-	-	-	-	-	-
Mathur et al. [10]	25	18 (72%)	7 (28%)	percentila 55	percentila 55	NS	-	-	-
Kochi et al. [11]	24	17 (71%)	7 (29%)	$-3,6\pm 0,9$ (DS)**	$-3,1\pm 1,2$ (DS)**	NS	-	-	-
Ko et al. [12]	27	17 (63%)	10 (37%)	$-2,5\pm 1,1$ (DS)**	$-2,5\pm 1,0$ (DS)**	0,87	$-2,0\pm 0,6$ (DS)**	$-2,2\pm 1,0$ (DS)**	0,29
Bondy et al. [13]	79	56 (71%)	23 (29%)	$147,1\pm 1,1$ (cm)	$147,4\pm 1,8$ (cm)	0,89	-	-	-
Hamelin et al. [5]	54	35 (65%)	19 (35%)	$0,1\pm 0,9$ (DS)*	$-0,3\pm 0,8$ (DS)*	0,09	$1,2\pm 0,8$ (DS)*	$0,8\pm 0,7$ (DS)*	0,03
Tsezou et al. [14]	30	15 (50%)	15 (50%)	$0,51\pm 0,69$ (DS)*	$0,44\pm 0,67$ (DS)*	NS	nu se menționează	nu se menționează	NS

Legendă: *raportat la populația de fete cu ST; **raportat la populația generală.

Tabel II. Corelațiile, în funcție de originea parentală a cromozomului X, între talia pacienților cu ST înaintea tratamentului cu GH și talia maternă, paternă și talia țintă în studiile analizate.

Autor	Corelația cu talia maternă		Corelația cu talia paternă		Corelația cu talia țintă	
	Xmat	Xpat	Xmat	Xpat	Xmat	Xpat
Sagi et al. [8]	$r=0,369$ $p<0,001$	$r=0,652$ $p<0,001$	$r=0,525$ $p<0,001$	$r=0,661$ $p<0,001$	$r=0,568$ $p<0,001$	$r=0,751$ $p<0,001$
Chu et al. [9]	$r=0,607$ $p>0,05$	$r=-0,259$ $p>0,05$	$r=0,117$ $p>0,05$	$r=0,225$ $p>0,05$	$r=0,52$ $p>0,01$	$r=-0,02$ $p>0,05$
Kochi et al. [11]	$r=0,637$ $p=0,006$	$r=0,643$ $p=0,09$	$r=0,372$ $p=0,14$	$r=0,286$ $p=0,49$	$r=0,573$ $p=0,016$	$r=0,685$ $p=0,07$
Ko et al. [12]	$r=0,32$ $p=0,19$	$r=0,37$ $p=0,26$	$r=0,24$ $p=0,43$	$r=0,17$ $p=0,63$	$r=0,19$ $p=0,44$	$r=0,26$ $p=0,44$
Bondy et al. [13]	$r^2=0,13$ $p=0,007$	$r^2=0,44$ $p=0,0004$	$r^2=0,027$ $p=0,24$	$r^2=0,04$ $p=0,35$	-	-
Hamelin et al. [5]	$r=0,574$ $p<0,001$	$r=0,476$ $p=0,046$	$r=0,292$ $p=0,094$	$r=0,403$ $p=0,097$	$r=0,535$ $p=0,001$	$r=0,503$ $p=0,033$
Tsezou et al. [14]	$p=0,003$	$p=0,004$	NS	NS	$p=0,021$	$p=0,013$

cromozomului X, talia în ST se corelează cu talia țință [8].

Chu et al. au observat o corelație semnificativă a taliei descendentei cu ST, care prezintă Xmat, cu talia maternă și cu talia țință, fără să constate același lucru pentru lotul cu Xpat. Acești autori nu au observat o corelație semnificativă între talia pacienților cu ST și talia paternă, indiferent de originea parentală a cromozomului X [9].

Kochi et al. au evidențiat că în grupul Xmat există o corelație pozitivă a taliei pacienților atât cu talia maternă, cât și cu talia țință, dar nu și cu talia paternă. Ei nu au observat o corelație similară pentru pacienții cu Xpat. De asemenea, nu au observat o corelație semnificativă între talia pacienților și talia paternă, indiferent de originea parentală [11].

În studiul lui Ko et al., talia înainte de inițierea tratamentului cu GH nu a fost semnificativ asociată cu talia parentală. Doar în grupul cu cariotip 45,X s-a observat o corelație pozitivă între talia maternă și talia grupului Xmat, dar nu și pentru Xpat [12].

Hamelin et al. au observat, la pacienții cu Xmat, că talia înaintea inițierii tratamentului se corelează cu talia țință și cu talia mamei și mai puțin cu talia tatălui [5].

Bondy et al. au demonstrat că talia în ambele grupe, cu Xmat și cu Xpat, a fost semnificativ corelată cu talia maternă, dar nu și cu talia paternă, iar această corelație a fost mai puternică în grupul cu Xpat decât în grupul cu Xmat [13].

Tsezou et al. au observat că în ambele grupuri, cu Xmat și Xpat, a existat o corelație semnificativă a taliei pacienților atât cu talia maternă, cât și cu talia țință, dar nu a fost corelată semnificativ cu talia paternă [14].

DISCUȚII

Influența originii parentale a cromozomului X pe trăsăturile somatice ale ST nu a fost mult studiată. Astfel, în majoritatea studiilor analizate, corelația între talia parentală și talia pacienței cu ST depinde de originea parentală a cromozomului X, la pacienții cu Xmat existând de obicei o corelație semnificativă între talia lor și talia maternă, dar nu și cu talia paternă. Hamelin et al. au observat că pacienții cu Xmat au un răspuns mai bun la tratamentul cu hormon de creștere, comparativ cu cele care rețin Xpat [5]. Ko et al. nu au găsit nici o diferență a taliei în funcție de originea parentală a cromozomului X, la un an după debutul tratamentului cu GH [12]. Sagi et al. și Tsezou et al. au constatat din nou absența efectului originii parentale a cromozomului X asupra răspunsului la tratamentul cu GH [8,14].

În studiile analizate s-a observat, cu excepția unuia, că în 61-82% din cazurile de ST este pierdut cromozomul Xpat. Această pierdere preferențială a cromozomului Xpat a fost observată de unii autori încă din viața intrauterină, produșii de concepție care rețin Xpat fiind preponderent avortați, sugerând astfel un posibil rol al imprimării unor gene de pe cromozomul X pentru supraviețuire [15]. În

studiul lui Tsezou et al. s-a observat că paciențele cu ST au reținut cromozomul Xmat în jumătate din cazuri, în acest studiu originea parentală fiind evaluată prin analiza doar a doi markeri polimorfici de pe cromozomul X, folosind electroforeza în gel de poliacrilamidă [14]. Originea cromozomului X intact poate fi determinată prin diferite tehnici, dar cea mai precisă, la momentul actual, este analiza microsateliților prin secvențare [8,16].

O limitare a acestui studiu ar putea fi aceea că s-au utilizat studii care au inclus și paciențe cu ST cu alte formule cromozomiale în afara monosomiei X omogene, fapt care ar putea influența interpretarea rezultatelor obținute. Fiecare din articolele luate în studiu a inclus un număr mic de paciențe, astfel în unele cazuri s-a făcut analiza pe un număr foarte mic de paciențe cu Xpat, fapt care ar putea din nou să modifice rezultatele obținute.

Alt factor genetic, în afara originii parentale a lui X, care ar putea avea impact asupra creșterii și răspunsului la GH, este sugerat de unele studii ca fiind homozigoția polimorfismului d3 al genei receptorului hormonului de creștere. S-a observat că aceasta este asociată cu un răspuns mai bun la tratamentul cu GH la fetele cu ST [17,18], dar există și studii care nu au constatat același lucru [19,20]. O înțelegere mai bună a mecanismelor implicate în răspunsul la GH în ST ar putea furniza noi căi de cercetare. Mai mult, toate genele implicate în creștere ar putea modula talia finală a pacienților cu sindrom Turner.

În concluzie, există date, deseori incomplete și contradictorii, care sugerează influența originii parentale a cromozomului X pe fenotipul ST. Pentru a concluziona în mod real impactul originii parentale a cromozomului X pe tabloul clinic al ST, trebuie să fie studiate cohorte mai mari de paciențe cu ST, cu monosomie omogenă 45,X.

Bibliografie

1. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(1):10-25.
2. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*, 2004; 351:1227-1238.
3. Jacobs P, Dalton P, James R, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet*, 1997; 61:471-483.
4. Raefski AS, O'Neill MJ. Identification of a cluster of X-linked imprinted genes in mice. *Nat Genet*, 2005; 37(6):620-624.
5. Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:3002-3010.
6. Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 1997; 387:705-708.
7. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90:5197-5204.
8. Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, et al. Clinical

significance of the parental origin of the X chromosome in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92:846-852.

9. Chu CE, Donaldson MD, Kelnar CJ, et al. **Possible role of imprinting in the Turner phenotype.** *J Med Genet*, 1994; 31:840-842.

10. Mathur A, Stekol L, Schatz D, MacLaren NK, Scott ML, Lippe B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet*, 1991; 48:682-686.

11. Kochi C, Longui CA, Lemos-Marini SH, et al. **The influence of parental origin of X chromosome genes on the stature of patients with 45 X Turner syndrome.** *Genet Mol Res*, 2007; 6:1-7.

12. Ko JM, Kim JM, Kim GH, Lee BH, Yoo HW. Influence of parental origin of the X chromosome on physical phenotypes and GH responsiveness of patients with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010; 73:66-71.

13. Bondy CA, Matura LA, Wooten N, Troendle J, Zinn AR, Bakalov VK. The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Hum Genet*, 2007; 121:469-474.

14. Tsezou A, Hadjiathanasiou C, Gourgiotis D, et al. **Molecular genetics of Turner syndrome: correlation with clinical phenotype and response to growth hormone therapy.** *Clin Genet*, 1999; 56:441-446.

15. Jacobs P, Hassold T, Harvey J, May K. The origin of sex chromosome aneuploidy. *Prog Clin Biol Res*, 1989; 311:135-115.

16. Monroy N, López M, Cervantes A, et al. **Microsatellite analysis in Turner syndrome: Parental origin of X chromosomes and possible mechanism of formation of abnormal chromosomes.** *Am J Med Genet*, 2001; 107(3):181-189.

17. Binder G, Trebar B, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. Homozygosity of the d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with a high total effect of GH on growth and a low BMI in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:567-572.

18. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:659-664.

19. Alvarez-Nava F, Marcano H, Pardo T, et al. **GHR and VDR genes do not contribute to the growth hormone (GH) response in GH deficient and Turner syndrome patients.** *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010; 23:773-782.

20. Ko JM, Kim JM, Cheon CK, et al. **The common exon 3 polymorphism of the growth hormone receptor gene and the effect of growth hormone therapy on growth in Korean patients with Turner syndrome.** *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010; 72:196-202.