

FMR1-geenin premutaation rooli varhaisen munasarjatoiminnan vajauksen riskitekijänä naisilla

Iida Luoma-aho

Turun yliopisto
Biologian tutkinto-ohjelma (Fysiologia ja genetiikka)
LuK-tutkielma
Laajuus: 6 op

1.12.2025

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Pääaine: Biologia

Tekijä(t): Iida Luoma-aho

Otsikko: FMR1-geenin premutaation rooli varhaisen munasarjatoiminnan vajauksen riskitekijänä naisilla

Ohjaaja(t): Heidi Viitaniemi

Sivumäärä: 30 sivua

Päivämäärä: 1.12.2025

Tässä kandidaatintutkielmassa tarkastellaan *FMR1*-geenin premutaation vaikutusta naisten ennen aikaiseen munasarjatoiminnan vajeeseen, FXPOI:hin. FXPOI on geneettinen tila, joka johtaa hedelmällisyyden heikkenemiseen, hormonaalisiin muutoksiin ja vaihdevuosien kaltaisiin oireisiin ennen 40 vuoden ikää. Tutkielma käsittelee FXPOI:n molekyyliogeneettistä taustaa, diagnostiikkaa, hoitomuotoja ja periytyvyyttä. Premutaatio tarkoittaa CGG-toistojaksojen määrän kasvua *FMR1*-geenissä, mikä voi vaikuttaa FMRP-proteiinin tuotantoon ja häiritä solujen normaalia toimintaa. CGG-toistojaksot luokitellaan normaalialueesta täysmutaatioon ja niiden pituus vaikuttaa siihen, miten premutaatio voi periytyä ja laajentua seuraavien sukupolvien välillä. FXPOI esiintyy noin joka viidennellä premutaation kantajalla. Diagnostiikassa hyödynnetään molekyyliogeneettisiä menetelmiä, kuten polymeerasiketjureaktiota, Southern blot -analyysiä ja fluoresoivaa sekvensointiä, sekä ei-geneettisiä biomarkkereita, kuten FSH-pitoisuuksia ja ultraäänitutkimuksia. Hoitoon kuuluu hormonikorvaushoito, yksilöllisen ehkäisy suunnittelu ja tarvittaessa hedelmöityshoito, kuten koeputkihedelmöitys ja sen rinnalla käytetty preimplantaatio geenitestaus. Tutkielmassa käsitellään samalla Kuopion yliopistollisen sairaalan toteuttamaa seulontaohjelmaa, jossa tunnistettiin useita premutaation kantajia ilman aiempaa perhehistoriaa, mikä korostaa laajempien seulontojen tarpeellisuutta. FXPOI:n hoito vaatii moniammatillista yhteistyötä, jonka avulla mahdollisimman varhainen diagnoosi yhdistettynä yksilölliseen hoitosuunnitelmaan voi parantaa potilaan elämänlaatua ja edistää perhesuunnittelua.

Avainsanat: *FMR1*-geeni, FMRP-proteiini, FXPOI, CGG-toistojaksot, *FMR1*-geenin premutaatio, munasarjojen vajaatoiminta, lisääntymiserveys

Sisällys

1 Johdanto	1
2 FMR1-geeni ja biologinen merkitys	2
2.1 Geenin rakenne, sijainti ja toiminta.....	3
2.2 FMR1-geenin CGG-toistojakso ja sen luokittelu.....	4
2.3 FMRP-proteiinin tehtävät solussa ja sen ilmentyminen.....	6
3 Premutaation vaikutus munasarjatoimintaan ja FXPOI: HIN.....	8
3.1 Mikä on FXPOI?	8
3.2 FXPOI:n oireet	11
3.3 Premutaation yleisyys ja yhteys lisääntymisterveyteen	13
3.4 FMR1-geenin periytyminen	15
3.5 FMR1-geenin premutaation vaikutus molekyylimekanismeihin sekä tutkimusmallit...	16
4 Testausmallit ja kliiniset näkökulmat.....	19
4.1 Diagnostiikka ja biomarkkerit.....	20
4.2 Hoitomuodot FXPOI:hin.....	21
5 Yhteenveto	24
Lähteet.....	26

1 JOHDANTO

Fragile X messenger ribonucleoprotein 1 (*FMRI*) on X-kromosomissa sijaitseva geeni ja se sisältää CGG-nimisen toistojakson sen 5'-alueen alkuosassa. Geeni on kooltaan melko suuri ja se on säilynyt emäs- ja aminohapposekvenssien osalta hyvin, sillä ihmisen lisäksi sitä tavataan esimerkiksi jyrsijöillä ja banaanikärpäsellä. *FMRI*-geeniä muodostuu monissa kudoksissa, mutta erityisesti sitä esiintyy aivoissa ja sukupuolielimissä, mikä selittää sen keskeisen aseman hermoston kehityksessä ja lisääntymisessä. (Crawford ym., 2001.)

FMRI-geenin 5'-alueella sijaitseva CGG-toistoalue voi vaihdella merkittävästi toistomäärältään, jolloin eri pituudet vaikuttavat suoraan geenin toimintaan (Tabolacci ym., 2022). Normaali toistomäärä on yleensä 6–40 toiston pituinen alue, mutta toistojakson pidentyessä geenin säätely muuttuu epänormaaliksi. Premutaatiolla puolestaan tarkoitetaan tilaa, jossa toistoja havaitaan 61–200 kappaletta. Tällöin geeni ei ole täysin hiljentynyt, mutta sen säätely ja proteiinituotanto ovat usein häiriintyneitä. Kun toistojen määrä ylittää 200 toiston rajan, puhutaan täydestä mutaatiosta, joka johtaa geenin täyteen hiljentymiseen ja fragile X mental retardation protein (FMRP) -nimisen tuotteen puutteeseen. (Tabolacci ym., 2022.) FMRP:llä on keskeinen rooli solujen RNA-aineenvaihdunnassa, sillä se säätelee RNA:n kuljetusta, lokalisaatiota ja translaatiota. Erityisesti sukusoluissa proteiini toimii geenin ilmentymisen säätelijänä vaikuttaen solujen kehitykseen, erilaistumiseen ja oikeanlaiseen toimintaan (Goering ym., 2020; Kenny & Ceman, 2016).

Tässä tutkielmassa keskityn *FMRI*-geenin premutaatioon ja siihen, miten se vaikuttaa etenkin nuorten naisten munasarjatoimintaan. On tutkittu, että premutaatio liittyy naisilla ennenaikaisen munasarjatoiminnan hiipumiseen (engl. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency, FXPOI). Sairaudessa munasarjat eivät tuota tarpeeksi sukupuolihormoneja, kuten estrogeeniä, jolloin aivolisäke yrittää kompensoida tilannetta tuottamalla liikaa gonadotropiineja. Näihin gonadotropiineihin lukeutuvat follikkeleita stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH). Tähän munasarjat eivät kuitenkaan pysty vastaamaan normaalisti, jolloin kliinisenä oireena havaitaan selittämätön munasarjojen vajaatoiminta nuorella iällä. (Hunter ym., 1993.)

FMRI-geenin premutaation aiheuttama munasarjojen vajaatoiminta on varsin yleinen sairaus. Noin 20 % naisista, joille diagnosoidaan premutaatio, saa FXPOI-diagnoosin (Man ym., 2017). Tukiliiton mukaan FXPOI:n oireisiin kuuluvat kuukautiskierron häiriöt, hedelmällisyyden heikkeneminen ja vaihdevuosien alkaminen tavallista aikaisemmin. Oirekuvaan liittyvät myös estrogeenin puutoksesta johtuvat muut kliiniset seuraamukset, kuten osteoporoosiriskin kasvaminen sekä lisääntynyt sydän- ja verisuonitautikuolleisuus. Erotuksena tavanomaisiin vaihdevuosiin, nainen voi diagnoosista huolimatta kokea epäsäännöllisiä ovulaatioita ja kuukautisia vuosien ajan, ja tulla siten myös raskaaksi. Raskaaksi tuleminen on kuitenkin huomattavasti vaikeampaa, vaatii usein hormonaalista hoitoa ja keskustelua raskauteen liittyvistä haasteista terveydenhuollon ammattilaisen kanssa. Sijaintinsa takia *FMRI*-geeni periytyy X-kromosomiin kytkeytyvällä tavalla, jolloin naispuoliset kantajat siirtävät sen 50 % todennäköisyydellä jälkeläisilleen sukupuolesta riippumatta samalla, kun miehet siirtävät geenin vain tyttärilleen. Periytymisen seurauksena toistoalue voi laajentua, jolloin premutaatio voi seuraavassa sukupolvessa esiintyä täysmutaationa. (Rintahaka, 2021.)

FMRI-geenin premutaation toiminnan tunteminen naisten munasarjatoiminnassa on erityisen tärkeää, sillä se vaikuttaa hedelmällisyyteen huomaamatta. Monet kantajat elävät oireettomina, eikä premutaatiota tunnisteta ilman geneettistä testausta ennen kuin ongelmat kuukautisten tai raskaaksi tulemisen kanssa huomataan. Nykypäivänä yhä useammat naiset lykkäävät perheen perustamista, jolloin olisi tärkeä ymmärtää, miten *FMRI*-geenin premutaatio vaikuttaa hedelmällisyyteen jo nuorella henkilöllä. Tässä tutkielmassa olen selvittänyt tämänhetkisen tutkimuskirjallisuuden pohjalta FXPOI:n syntyyn vaikuttavia riskitekijöitä ja sairauden mahdollisia vaikutusmekanismeja. Näiden tietojen ja löydösten pohjalta voitaisiin tulevaisuudessa kehittää seulontajärjestelmä, jonka avulla on mahdollista tarjota geneettistä testausta tiettyssä iässä oleville naisille osana lisääntymisterveyden seuranta ja FXPOI:n varhaista tunnistamista.

2 FMR1-GEENI JA BIOLOGINEN MERKITYS

FMRI-geeni nousi lääketieteellisen tutkimuksen keskiöön 1990-luvun alussa, kun Fragile X-oireyhtymän (FXS) havaittiin liittyvän geeniin. Oireyhtymä itsessään oli kuvattu jo vuonna 1943 James Purdon Martinin ja Julia Bellin ansiosta (Dumbrepatil, 2023), mutta vasta vuonna 1991 Verkerk ja

hänen kollegansa onnistuivat paikantamaan *FMRI*-geenin X-kromosomin alueelta (Verkerk ym., 1991). Samalla he osoittivat, että geenin CGG-toistojakson laajentuminen aiheuttaa oireyhtymiä.

FMRI-geenin toimintahäiriöt aiheuttavat laajan kirjon kliinisiä ilmentymiä, kuten kehitysvammaisuutta, autismikirjon häiriöitä, ennenaikaisen munasarjatoiminnan hiipumisen ja vapinatautia muistuttavan oireyhtymän (engl. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS) (Saldarriaga ym., 2014). Geenin toistojaksojen laajentuessa lyhyemmät muodot liittyvät FXPOI:hin ja FXTAS:iin, kun taas suuremmat laajentumiset voivat johtaa geenin hiljentymiseen ja Fragile X -oireyhtymään (Hunter ym., 1993).

FMRI-geenin tutkimus on monista syistä merkittävää. Kun CGG-toistojaksot laajenevat, toistojen suurentuminen aiheuttaa monia erilaisia geneettisiä sairauksia. Sairauksien vaikutukset ulottuvat hermoston kehityksestä lisääntymisterveyteen, jolloin geenin tutkiminen ulottuu monille tieteenaloille. Näiden ohella geenin kantajuus on nykyväestössä melko yleistä ja sairaudet ilmenevät ja aiheuttavat oireita usein vasta myöhemmällä iällä (Man ym., 2017). Tästä syystä varhainen tunnistaminen ja perinnöllisyysneuvonta ovat olennaisia erityisesti niille, joiden sairastumisriski on tavanomaista suurempi.

2.1 Geenin rakenne, sijainti ja toiminta

FMRI sijaitsee X-kromosomin pidemmässä käsivarressa, tarkemmin kohdassa Xq27.3 (Crawford ym., 2001). Tämä alue on tunnettu siitä, että se on altis rakenteellisille muutoksille. Sama ilmiö havaitaan *FMRI*-geenin tapauksessa, jossa geenin CGG-toistoalue on hyvin altis laajentumisille. Toistoalueen laajentuminen aiheuttaakin oireyhtymissä epästabiileja mutaatioita.

Geeni on erityisen tärkeä hermoston kehityksessä ja oikeanlaisessa toiminnassa, mutta sen rooli ulottuu lisääntymisjärjestelmään saakka (Crawford ym., 2001). Lisääntymisessä se vaikuttaa erityisesti munasarjojen sekä kivesten solujen säätelyyn. Tämä on havaittu hiiritutkimuksissa (*Mus musculus Linnaeus*), joissa *FMRI*:n määrä kasvoi sukusoluissa lisääntymisen aikana, mikä voidaan yhdistää sen tärkeään rooliin molempien sukupuolten sukusoluissa. Toisaalta banaanikärpäsillä (*Drosophila*

melanogaster Meigen) tehdyssä tutkimuksessa ilmeni, että niiden *FMRI*-geeniä vastaava tuote, *Drosophila fragile X mental retardation 1 (dfmr1)*, tarvittiin sukusolujen kantasolujen ylläpitoon ja erilaistumisen estämiseen munasarjassa. (Ferder ym., 2013.)

FMRI on melko suuri. Se sisältää 17 eksonialuetta ja on kooltaan 38 kilobasea (kb). Sen lähetti-RNA on puolestaan 4,4 kb:n kokoinen ja se sisältää 1,9 kb:n mittaisen koodaavan sekvenssialueen. (Crawford ym., 2001.) Eksonialueet mahdollistavat lähetti-RNA:n (mRNA) synnyn, mikä ohjaa FMRP-proteiinin tuotantoa. Transkriptio on prosessina hyvin herkkä säätelylle ja sen aktiivisuus voi vaihdella solutyypin, kehitysvaiheen ja ympäristötekijöiden mukaan. On hyvä huomata, että *FMRI*-geenin mRNA:n määrä ja laatu vaikuttavat suoraan proteiinituotannon tehokkuuteen. Erityisesti pre-mutaatiotapauksissa mRNA:n määrä voi nousta, mutta rakenne muuttua siten, että se häiritsee ribosomien kykyä muodostaa toimivia proteiineja (Man ym., 2017).

2.2 FMR1-geenin CGG-toistojakso ja sen luokittelu

FMRI-geenin CGG-trinukleotidijakso jaetaan neljään erilaiseen luokkaan toistojaksojen pituuden perusteella, jolloin jokaisella luokalla on erilaiset geneettiset vakausteet ja kliiniset merkitykset. Tavallisimmin valtaväestössä havaitaan 6–40 toiston muotoja. Seuraavaa muotoa kutsutaan keskitasoksi tai harmaaksi alueeksi ja se sisältää 41–60 toistoa. 61–200 toiston aluetta kutsutaan pre-mutaatioksi ja täydeksi mutaatioksi kutsutaan, jos toistojen määrän havaitaan olevan 200:sta 230:een. (Crawford ym., 2001.)

Tavallisesti normaalialue on geneettisesti stabiili, eikä sen yhteydessä havaita kliinisiä oireita tai riskiä toistojakson laajentumiseen seuraavassa sukupolvessa. Silloin *FMRI*-geeni toimii normaalisti ja sen tuottama FMRP on läsnä ja aktiivinen. Harmaan alueen tapauksissa CGG-toistojaksoalue on yleensä stabiili, mutta erityistapauksissa toistojakso voi laajentua meiosisissa tai varhaisissa zygotin mitooseissa. Oireita ei yleensä esiinny, mutta geneettinen seuranta voi olla tarpeellinen perhesuunnittelun rinnalle. Normaalin ja harmaan alueen luokkia yhdistää se, että toistokoon muutokset tapahtuvat useammin isältä periytyminen yhteydessä, kun taas äidiltä perityt muodot pysyvät stabiileina. Pre-mutaatio puolestaan pidetään epävakaina ja se voi laajentua täysmutaatioon erityisesti periytyessään äidiltä lapselle. Vaikka pre-mutaatiotapauksissa *FMRI*-geeni ei ole täysin hiljentynyt, sen säätely

voi olla häiriintynyt. Tämän takia premutaation kantajilla voi esiintyä oireita lisääntymisterveydessä ja hermoston kehityksessä. Viimeisempänä luokkana täysmutaation CGG-toistojakso laukaisee *FMRI*-geenin metylaation, joka johtaa geenin hiljentymiseen kokonaan. Tämän seurauksena FMRP-proteiinin tuotanto estyy, mikä aiheuttaa Fragile X-oireyhtymän. Kyseisen sairauden oireisiin kuuluvat kehitysvammaisuus, oppimisvaikeudet ja käyttäytymisen erityispiirteet, joita havaitaan erityisesti miehillä. (Tabolacci ym., 2022.)

FMRI-tutkimus on muuttunut ajan myötä. Alkuperäiset FXS-tutkimukset eli Fragile X-oireyhtymän aiheuttamat geneettisten sairauksien tutkimukset keskittyivät tutkimaan täysmutaatioita, joiden toistojaksot ylittivät 200 CGG-toiston jaksot. Kun tutkimuksissa huomattiin, että premutaatiota kantavilla äideillä esiintyi munasarjojen vajaatoimintaa, tutkimuksien painopiste siirtyi yhä enemmän premutaatioalueen tutkimiseen. (Pastore & Johnson, 2014.) CGG-toistojaksojen väliset erot eivät ole absoluuttisia, ja ne vaihtelevat kirjallisuuden mukaan yleensä ± 5 toistoa (Annear & Kooy, 2023; Crawford ym., 2001; Mailick ym., 2020).

Alle 90 toiston alleelien stabiiliuuteen vaikuttaa merkittävästi AGG-välijaksojen määrä CGG-toistosekvenssissä (Hunter ym., 1993). Toistosekvenssit eivät ole yhtäjaksoisia, sillä AGG-välijaksot saattavat katkaista pitkän CGG-sarjan. Välijaksot vakauttavat CGG-toistojaksoja ja vähentävät riskiä laajentumiseen etenkin, kun sekvenssi ylittää 60 toiston jakson (Hunter ym., 1993). Laajentumisriskiin vaikuttaa paitsi toistojakson pituus, myös sen sisäinen rakenne, mikä korostaa AGG-välijaksojen merkitystä geneettisen stabiiliuuden säätelyssä.

Tutkimuksissa on nähty, että juuri premutaation omaavilla naisilla on lisääntynyt riski saada FXPOI verrattuna täyden mutaation potilaisiin (Man ym., 2017). Toisaalta naispuolisilla premutaation kantajilla munasarjojen toiminta vaihtelee riippuen CGG-toistojaksojen pituudesta. Erityisesti 59–99 toiston välillä kantajalla on kohonnut riski sairastua FXPOI:hin. Yllättäen riski pienenee yli 100 toiston kohdalla, mistä pystytään päättämään, että toistojakson pituus ei vaikuta lineaarisesti sairastumisriskiin (Pastore ym., 2019). Lisäksi koeputkihedelmöityshoidoissa on havaittu, että premutaation kantajilta saadaan odotettua vähemmän munasoluja verrattuna samanikäisiin kantajiin, joiden CGG-toistojakson määrä jää alle 55 toistoon (Man ym., 2017).

2.3 FMRP-proteiinin tehtävät solussa ja sen ilmentyminen

FMRP on RNA:han sitoutuva proteiini, jonka tuotantoa ohjaa *FMRI*-geeni (Shah ym., 2023). *FMRI*-geenistä muodostuva pre-mRNA voi käydä läpi vaihtoehtoista silmukointia, jossa eksonit 12, 14, 15 ja 17 joko sisällytetään tai jätetään pois lopullisesti mRNA:sta (Suardi & Haddad, 2020). Geenistä voi syntyä silmukoinnin ansiosta erilaisia mRNA-muotoja, jotka ohjaavat hieman erilaisten FMRP-proteiinien tuotantoa.

FMRP:n rooli keskittyy transkription jälkeiseen geeniekspressioon, missä se säätelee erityisesti mRNA:n kuljetusta, translaation tehokkuutta ja proteiinisynteesiä (Zhang ym., 2024). Näitä prosesseja tapahtuu erityisesti soluissa, joissa RNA:n säätely on kriittistä, kuten hermo- ja sukusoluissa. FMRP toimii myös translaation estäjänä ja osallistuu annosriippuaiseen säätelyyn, minkä vuoksi se on keskeinen solujen kehitykselle ja toiminnalle (Man ym., 2017). Proteiini kykenee liikkumaan tumasta solulimaan ja sillä on tumaan lokalisointisignaali (NLS) sekä poisvievä vientisignaali (NES), mikä puolestaan viittaa sen aktiiviseen liikkumiseen eri solun osien välillä (Crawford ym., 2001).

Premutaation kantajilla FMRP:n tuotanto on häiriintynyt. Vaikka *FMRI*-geeni on transkriptionaalisesti aktiivinen ja mRNA-tasot ovat korkealla, on FMRP:n translaatio heikentynyt (Rosario & Anderson, 2020). Todennäköisimpänä syynä pidetään mRNA:n sekundaarirakennetta, jossa laajentuneet CGG-toistojaksot häiritsevät ribosomien etenemistä, jolloin pysähtyminen tapahtuu laajentuneen CGG-toistojakson kohdalla (Man ym., 2017). Pysähtyminen pitkän CGG-toistoketjun vuoksi estää translaation aloituskompleksin muodostumisen ja vähentää näin FMRP:n tuotantoa (Lu ym., 2012). Kun solun FMRP-tasot ovat matalalla, solut pyrkivät kompensoimaan tilannetta lisäämällä *FMRI*-geenin transkriptiota. Ylimääräiset transkriptit voivat kertyä tumaan ja muodostaa CGG-toistomRNA:ta sisältäviä intranukleaarisia inklusioita, jotka pahentavat tilannetta (Rosario & Anderson, 2020). Samalla vähentynyt FMRP:n määrä vaikuttaa haitallisesti munasolujen ja niiden kehitysvaiheiden, sekä kantasolujen ylläpitoon, mikä johtaa munarakkulavarannon pienenemiseen premutaation kantajilla (Man ym., 2017).

FMRP:n väheneminen on yhdistetty FXPOI:hin. Eläinmalleissa, kuten hiirissä ja banaanikärpäsissä, on havaittu, että FMRP ilmentyy varhaisissa sukusoluissa ja on välttämätön niiden ylläpidolle. Banaanikärpästutkimuksessa FMRP:n puute johti munakammioiden vähenemiseen ja germariumien eli kantasolupesien tyhjentymiseen (Man ym., 2017). Tämä viittaa munasolujen tuotannon häiriintymiseen ja FMRP-proteiinin välttämättömyyteen osana solujen ylläpitoa ja tuotannon jatkuvuutta. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa FMRP:tä ilmentyi alkionkehityksen varhaisessa vaiheessa muodostuvissa sukusoluissa (PGC) (Man ym., 2017) ja aikuisilla follikkelisolukoiden granuloosa- ja luteaalisoluissa, sekä munasoluissa (Sherman ym., 2014). FMRP:n ilmentymistä havaittiin kaikissa follikulogeneesin vaiheissa ja sen määrän nähtiin kasvavan follikkelien kehittyessä.

Ihmisen sikiön munasarjanäytteistä FMRP:tä on löydetty sukusoluista, joita ympäröivät FMRP-negatiiviset pregranuloosa- ja interstitiaalisolut eli välikudossolut. Proteiinin ilmentyminen tapahtuu samaan aikaan, kun pluripotenssiin liittyvien proteiinien häviäminen tapahtuu, mikä viittaa FMRP:n rooliin solujen erilaistumisessa. (Man ym., 2017.) Tarkkaa tehtävää sikiön munasarjoissa ei kuitenkaan tiedetä, mutta sen väheneminen premutaation kantajilla voi vaikuttaa munarakkulavarannon määrään ja siten hedelmällisyyteen.

Translaation jälkeen FMRP:n on osoitettu käyvän läpi kaksi modifikaatiota, fosforylaation ja arginiinimetylaation. Nämä ovat vuorovaikutuksessa muiden proteiinien ja RNA:n kanssa. Fosforylaation on ehdotettu säättävän FMRP:n sitoutumista polyribosomeihin ja diceriin. Metylaatio puolestaan vaikuttaa proteiini-proteiini- ja proteiini-RNA-vuorovaikutuksiin. Lisäksi FMRP on yhteydessä mikroRNA:n (miRNA) reitin komponenttien kanssa, mikä korostaa sen roolia transkription jälkeisessä munasarjojen ja lisääntymiskanavan säätelyssä. (Ferder ym., 2013.) Kyseiset havainnot ja ehdotukset tukevat käsitystä siitä, että FMRP:n säätelymuutoksilla voi olla keskeinen rooli lisääntymisbiologian molekulaarisissa mekanismeissa.

Vaikka useat tutkimukset tukevat FMRP:n roolia FXPOI:n synnyssä, on todisteita, joiden mukaan patologia ei aina liity suoraan FMRP:n puutteeseen. Osalla FXPOI-naisista toistomäärät eivät korreloi FMRP:n vähenemisen kanssa. Samalla täyden mutaation kantajilla FXPOI:n oireita ei esiinny, vaikka FMRP:tä ilmentyy keskimäärin vain puolessa soluista (Sherman ym., 2014). Tästä voidaan päätellä, että FXPOI:n taustalla on monia rinnakkaisia mekanismeja, joista yksi on FMRP:n väheneminen.

3 PREMUTAATION VAIKUTUS MUNASARJATOIMINTAAN JA FXPOI: HIN

FMRI-geenin premutaatio on yhdistetty monimutkaisiin biologisiin muutoksiin, jotka voivat vaikuttaa naisten lisääntymisterveyteen ja johtaa varhaiseen munasarjojen vajaatoimintaan. Premutaation on nähty muuttavan *FMRI*-geenin säätelyä ja FMRP-proteiinin tuotantoa tavalla, joka voi häiritä munasarjojen solujen normaalia toimintaa. FXPOI:n taustalla vaikuttavat monet tekijät, kuten RNA-toksisuus ja solujen stressivasteet, jotka voivat johtaa munasolujen häviämiseen tai follikkelien kehityksen häiriintymiseen (Rosario ym., 2022). Vaikka kaikki premutaation kantajat eivät kehitä FXPOI:ta, sen esiintyminen on yleisempää premutaation kantajilla kuin muulla väestöllä (Hunter ym., 1993). Tämän vuoksi *FMRI*-geenin premutaation vaikutusten ymmärtäminen on keskeistä lisääntymisterveyden tutkimuksessa ja geneettisessä neuvonnassa.

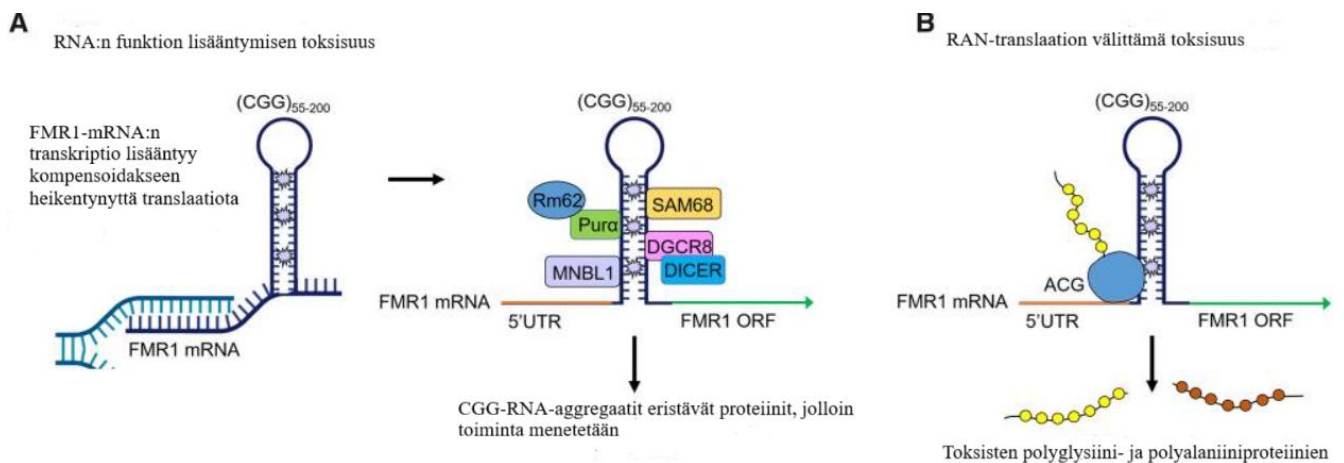
3.1 Mikä on FXPOI?

FXPOI on geneettinen lisääntymisterveyden häiriö, joka esiintyy naisilla, joilla on *FMRI*-geenin premutaatio. Tarkemmin FXPOI määritellään hypergonadotrooppiseksi hypogonadismiksi ennen 40 ikävuotta, jossa munasarjat eivät tuota riittävää määrää sukupuolihormoneja, kuten estrogeeniä. Tätä aivolisäke pyrkii kompensoimaan tuottamalla liikaa gonadotropiineja, kuten FSH:ta ja LH:ta. Koska munasarjat toimivat heikosti, ne eivät vastaa tuotantoon normaalisti, jolloin lopputuloksena nähdään hedelmällisyyden heikkenemistä ja kuukautiskierron häiriöitä. (Hunter ym., 1993.)

FXPOI:n taustalla on CGG-toistoalueen laajentuminen normaalitasolta premutaatiomäärään, 55–200 toistoon. Laajentuminen ei hiljennä geenin toimintaa, vaan lisää sen transkriptiota, samalla heikentäen translaatiota ja vähentämällä FMRP-proteiinin määrää (Man ym., 2017). FXPOI:n patogeneesi ei kuitenkaan perustu pelkästään FMRP:n puutteeseen, vaan keskeisenä hypoteesina *FMRI*-mRNA itsessään aiheuttaa toksisuutta. Ensimmäisen mallin mukaan laajentuneet CGG-toistojaksot muodostavat RNA-kertymiä tumaan, jotka sitovat RNA:han kiinnittyviä proteiineja ja estävät niiden normaalin toiminnan. Tämä häiritsee solujen aineenvaihduntaa ja voi johtaa munasarjojen odottamattomaan rappeutumiseen (kuva 1A) (Rosario ym., 2022). Mekanismista käytetään nimitystä RNA gain-of-

function, sillä geenin tuottama molekyyli; tässä tapauksessa RNA, saa uuden ja liiallisesti aktivoituneen toiminnan, joka aiheuttaa soluvaurioita.

Toinen malli perustuu RAN-translaatioon, jossa CGG-toistojaksot muuttuvat proteiiniksi ilman normaalia aloituskodonia, AUG. *FMRI*-geenin tapauksessa se johtaa FMRpolyG-proteiinin muodostumiseen, joka sisältää polyglysiiniä ja muodostaa ubikitiinipositiivisia kertymiä tumassa. Kyseiset kertymät ovat haitallisia hermosoluille ja mahdollisesti myös munasarjassa oleville soluille, erityisesti granuloosasoluille (kuva 1B) (Rosario ym., 2022). RAN-translaatiota on havaittu FXPOI:n tapauksessa munasarjoissa, granuloosasuissa ja muissa solutyypeissä, mikä tukee sen roolia oireyhtymässä (Peprah, 2014).



Kuva 1. Kaksi ehdotettua mallia *FMRI*-geenin premutaation toksisuudelle. Kuva mukailee (Rosario & Anderson, 2020) artikkelin 2. kuvaa.

A) RNA-toksisuusmekanismi. Premutaation seurauksena *FMRI*-geenin transkriptio lisääntyy kompensoidakseen heikentyneitä proteiinisynteesiä. Ylimääräinen mRNA ei toimi normaalisti, jolloin laajentuneet CGG-toistojaksot muodostavat tumassa RNA-kertymiä eli aggregaatteja. Kertymät sitovat itseensä RNA:han kiinnittyviä proteiineja, jotka eivät pysty tämän jälkeen hoitamaan normaaleja tehtäviään. Sen seurauksena solun toiminta häiriintyy, joka johtaa esimerkiksi munasarjasolujen ennenaikaiseen rappeutumiseen. **B)** RAN-translaatiomekanismi. Malli liittyy epätavalliseen proteiinisynteesiin, jossa mRNA:n translaatio käynnistyy ilman normaalia aloituskodonia. *FMR1*-mRNA:ssa tämä voi tapahtua ACG-kodonin kohdalla, jolloin syntyy FMRpolyG- tai FMRpolyA-proteiineja, jotka sisältävät toistuvia glysiini- tai alaniinijaksoja. Nämä proteiinit voivat häiritä solun normaalia toimintaa tai olla suoraan toksisia.

FXPOI:n kehittyminen ei vaikuta munasolujen kypsymisen yksittäisiin vaiheisiin, vaan liittyy todennäköisesti soluaineenvaihdunnan poikkeavuuksiin, jotka laskevat follikkelien eloonjäämismahdollisuutta (Hoffman ym., 2012). Se on ajan myötä munasarjoja heikentävä sairaus, joka etenee usein piilevässä vaiheessa jopa vuosia, ennen kuin se ilmenee heikentyneenä hedelmällisyytenä, kohonneina FSH-tasoina ja epäsäännöllisinä tai poissaolevina kuukautisina. Follikkelien alhainen eloonjäämismahdollisuus voi ilmetä kahdella tavalla: joko kohtuun ei muodostu riittävää määrää follikkeleja tai follikkelivarasto ehtyy normaalia nopeammin. Ehtyminen voi tapahtua heti synnytyksen jälkeen vastasyntyneenä, lapsuuden aikana tai vasta aikuisuudessa (Rosario & Anderson, 2020). Normaalissa tilanteessa munasarjojen toiminta nähdään jatkuvana prosessina, joka alkaa sikiöaikana ja jatkuu aikuisuuteen saakka. Follikkelien määrä terveellä naisella vähenee tasaisesti ja lopullisena, fysiologisena päätepisteenä havaitaan vaihdevuodet. Premutaationaisilla FXPOI nopeuttaa tätä prosessia, lyhentää lisääntymisikää, vaikeuttaa raskaaksi tulemistä ja aiheuttaa aikaisemmin alkavat vaihdevuodet.

FXPOI on monitekijäinen sairaus, joka vaikuttaa alle 40-vuotiaisiin naisiin. Premutaation kantajista noin 20 %:lle kehittyy FXPOI. Sen oirekuva muistuttaa suuresti toista sairautta, munasarjojen ennenaikaista toimintahäiriötä (engl. primary ovarian insufficien, POI). (Man ym., 2017.) Oireiden samankaltaisuuden takia sairaudet usein sekoitetaan tarkoittamaan samaa asiaa, vaikka niiden syntymekanismit eroavat toisistaan. Laajemmin voidaan ajatella, että POI kattaa kaikki erilaiset munasarjojen toimintahäiriöt, joista FXPOI on sen geneettinen alamuoto.

FXPOI liittyy erityisesti *FMRI*-geenin premutaatioon, kun taas POI:n taustalla voi olla useita eri sisäisiä sekä ulkoisia tekijöitä. Näihin lukeutuvat autoimmunisairaudet, tupakointi sekä lääketieteelliset hoidot, kuten sädehoito, joka voi vahingoittaa munasarjakudosta ja siten aiheuttaa vajaatoiminnan (Man ym., 2017). Vaikka etiologia jää useissa POI-tapauksissa tuntemattomaksi, *FMRI*-premutaatio on tällä hetkellä tunnetuin yksittäinen geneettinen riskitekijä vaihdevuosien aikaisemmalle alkamiselle (Hunter ym., 2008). On hyvä ymmärtää, että FXPOI:n aikana munasarjojen toiminta on vaihtelevaa, mutta voi säilyä monia vuosia diagnoosin jälkeen. Arvioiden mukaan 50 % POI-naisista kokee satunnaisia follikkelien aktivoitumisia, ja jopa 5–10 % voi tulla raskaaksi. FXPOI:n kohdalla spontaani raskaus on raportoitu noin 12,6 %:lla diagnoosin jälkeen. (Man ym., 2017.)

3.2 FXPOI:n oireet

FXPOI:n geneettinen tila voi vaikuttaa naisen lisääntymisterveyteen jo varhaisessa elämänvaiheessa. Vaikutukset nähdään monimuotoisina ja yksilöllisiä, ja siksi tiettyä sairastumisen alkamisikää ei voida ennustaa. Joskus oireet voivat ilmetä jo ennen murrosiän alkua, mutta tämä on harvinaista, sillä premutaation kantajilla ja terveillä naisilla ei ole huomattu kuukautisten alkamisiässä eroa (Man ym., 2017). Riippuen kantajasta oireet voivat vaihdella lievistä kuukautiskierron häiriöistä vakavaan hedelmättömyyteen ja hormonaaliseen epätasapainoon.

Tukiliiton (Rintahaka, 2021) mukaan FXPOI:n oirekuva on poikkeuksellisen vaihteleva sairastuneiden naisten kesken. Vaikka kyseessä on munasarjojen enneaikainen vajaatoiminta, oireet eivät aina etene lineaarisesti, eivätkä noudata tavanomaista vaihdevuosien kaava, minkä takia taudin oirekuvan ennustaminen on vaikeampaa. Joillakin naisilla kuukautiskierto voi pitkittyä monien kuukausien pituiseksi, kun taas toisilla kuukautiset voivat keskeytyä pitkäksikin ajaksi, mutta palautua myöhemmin. Hormonitoiminnan häiriöt eivät vaikuta ainoastaan kuukautiskiertoon, vaan estrogeenin puute voi samalla aiheuttaa ongelmia luuston, sydämen ja verisuonten terveydelle.

Varhaisimpina oireina FXPOI:ssa havaitaan primaarinen amenorrea eli kuukautisten puuttuminen, jonka ilmentyminen on havaittu jopa 11-vuotiaalla (Hunter ym., 1993). Joillakin tytöillä murrosiän kehitys viivästyy ja kuukautiskierto ei käynnisty normaalisti. Premutaation kantajista noin 3 %:lla on todettu kuukautiskierron epäsäännöllisyyttä jo murrosiässä, mikä voi olla ensimmäinen merkki munasarjojen toiminnan heikkenemisestä (Man ym., 2017).

Aikuisena FXPOI:n oireisiin liittyy kuukautiskierron häiriöiden lisäksi vaihdevuosiin tyypillisesti kuuluvat oireet, mutta niiden taustalla on epänormaali munasarjojen vajaatoiminta. Tavanomaisina oireina havaitaan emättimen kuivumista, mielialan vaihteluja ja vasomotorisia oireita, kuten kuumia aaltoja ja yöhikoilua (Hunter ym., 1993). Verrattuna vaihdevuosiin, FXPOI:ssa munasarjojen toiminta voi olla epäsäännöllistä ja arvaamatonta: osa naisista kokee satunnaisia ovulaatioita ja kuukau-

tisia vuosien jälkeen diagnoosin saamisesta, kun taas toisilla kuukautiset puuttuvat täysin. Arvaamattomuuden takia raskaaksi tuleminen on vaikeampaa, mutta se ei poissulje mahdollisuutta hedelmöitymiselle (Hunter ym., 1993).

Hormonaalisesti FXPOI ilmenee kohonneina FSH-tasoina. Follikkelia stimuloiva hormoni on aivolisäkkeen erittämä hormoni, joka stimuloi munasarjafollikelien kasvua ja rekrytointia. Kun munasarjat vanhenevat ja follikelien määrä alkaa laskea, samalla FSH erityks lisääntyy, joka näkyy kohonneina pitoisuuksina (Man ym., 2017). Premutaationaisilla FSH-tasot ovat huomattavasti korkeammat follikulaari- ja luteaalivaiheessa, jonka takia kyseistä hormonia on käytetty pitkään munasarjojen ikäänntymisen markkerina. Samaan aikaan FSH-tasojen kanssa havaitaan alhaisia inhibiini- A:n ja -B:n tasoja, jotka viittaavat heikentyneeseen follikelien rekrytointiin ja kypsymiseen (Man ym., 2017).

Hormonaalinen epätasapaino johtuu usein estrogeenin puutteesta, mikä aiheuttaa edellisten oireiden rinnalla sekundaarisia terveysongelmia. Varhainen estrogeenin puutos lisää riskiä osteoporoosiin, luunmurtumiin, heikentyneeseen verisuoniston toimintaan, sepelvaltimotaudin sekä muiden sydän- ja verisuonitautien poikkeuksellisen varhaiseen puhkeamiseen. Sairaus nostaa samalla kokonaiskuolleisuusriskiä naisilla, joilla FXPOI kehittyy varhaisella iällä. (Sherman ym., 2014.) Näistä huolimatta premutaation kantajilla on havaittu olevan normaali älykkyys ja ulkonäkö, mutta osalla kantajista esiintyy oppimisvaikeuksia tai sosiaalista ahdistusta (Hunter ym., 1993).

Varsinainen FXPOI:n diagnosointi perustuu useisiin testeihin, joita tehdään munasarjojen vajaatoiminnan epäilyn yhteydessä. Diagnoosi on tehtävissä, kun alle 40-vuotiaalla naisella esiintyy kuukautiskierron häiriöitä vähintään neljän kuukauden ajan (Hunter ym., 1993). Häiriöt voivat ilmetä monin eri tavoin, kuten kuukautisten puuttumisena, harvoina kuukautisina, tiheinä kuukautisina, runsaina ja epäsäännöllisinä vuotoina tai muuna kohdun verenvuotona (Man ym., 2017). Tämän rinnalle diagnoosi edellyttää kahdesti mitattua kohonnutta FSH-arvoa (> 40 IU/l) siten, että mittausten välillä on vähintään kuukauden tauko (Man ym., 2017). Näiden rinnalla estrogeenin puutos on tyypillinen osa oireyhtymää, mutta nykyisin se ei ole välttämätön kriteeri diagnoosille.

FXPOI:n tapaukseen liittyy lisäseulonta, jolla varmistetaan oireiden johtuvan juuri *FMRI*-geenin pre-mutaatiosta. Lisäseulontaan kuuluu usein CGG-toistojaksojen pituuden selvitys, sukutaustan tutkiminen, sekä tarvittaessa geneettinen neuvonta (Crawford ym., 2001). Geneettistä testausta *FMRI*-pre-mutaation varalta suositellaan kaikilla POI-potilaille, vaikka suvussa ei olisi tunnettuja fragile X-tapauksia.

3.3 Premutaation yleisyys ja yhteys lisääntymisterveyteen

Premutaation kantajia pidetään usein kliinisesti normaaleina, mutta tutkimuksissa on tunnistettu, että toistojakson pituus voi liittyä lieviin ja mitattavissa oleviin fenotyyppeihin, kuten kuukautiskierron epäsäännöllisyyksiin ja hedelmällisyyden heikkenemiseen (Hunter ym., 1993). Premutaation esiintyvyyden on huomattu vaihtelevan väestöryhmien välillä. Arvioiden mukaan sitä esiintyy noin yhdellä 150–300 naisesta ja yhdellä 400–850 miehestä. Korkeimmat esiintyvyydet; 1:100 naista, on havaittu Kolumbiassa ja Israelissa, kun taas Japanissa esiintyvyys on kaikista alhaisin, 1:1674 (Man ym., 2017). Tutkimustulokset ovat suuntaa antavia, mutta osoittavat kuinka eri maiden välillä naisten kesken pystytään havaitsemaan huomattavia esiintyvyyseroja.

Naisten osuus kantajista nähdään korkeana X-kromosomiin kytkeytyneen mallin takia (Crawford ym., 2001). Tämän seurauksena naisille on määritelty korkean sekä matalan riskiprofiilin kuvaukset, joissa yhdistetään geneettiset- ja ympäristötekijät. Korkean riskiprofiilin naisilla CGG-alueet ovat 80 toiston pituisia. He ovat tupakoineet ja heillä on päihteiden väärinkäyttöä. Myös heidän asuinpaikkaansa liittyy geneettinen alttius. Lisäksi ensimmäisen asteen sukulaisissa on ihmisiä, joilla vaihdevuodet ovat alkaneet varhaisella iällä (Milà ym., 2016). Näiden kriteerien täytyessä, naisella on jopa 38 %:n todennäköisyys saada vaihdevuodet ennen 40 ikävuotta (Spath ym., 2011). Nainen saa matalan riskiprofiilin, jos mikään edellä mainituista kriteereistä ei toteudu ja CGG-jakson suuruus sijoittuu 50 toiston kohdalle.

Premutaation yhteys lisääntymisterveyteen on merkittävä. Noin 21 % pre-mutaation kantajista sairastuu ennenaikaiseen munasarjojen vajaatoimintaan, kun vastaava luku väestössä ilman pre-mutaatiota on vain 1 % (Hunter ym., 1993). Yhteys pre-mutaation suuruuden ja FXPOI:n välillä on kuitenkin

epälineaarinen ja eri toistojen suuruudet aiheuttavat erilaiset kertoimet FXPOI:n mahdollisuudelle (taulukko 1).

Taulukko 1. CGG-toistojaksojen koon vaikutus FXPOI-kertoimiin. Suurin kerroin nähdään, kun CGG-toistojaksot ovat 80–99 toiston välillä. Taulukko on mukailen (Hunter ym., 1993) artikkelin taulukkoa 4.

FXPOI:n kertoimet premutaatiokoon mukaan

Premutaation koko CGG-toistoissa	FXPOI:n kertoimet
59–79	6,9
80–99	25,1
>100	16,4

Premutaatio vaikuttaa munasarjojen toimintaan monin tavoin. Korkeat FSH-tasot kuukautiskierron varhaisessa-, keski- ja myöhäisessä vaiheessa sekä seerumin hormonimarkkerit, kuten inhibiini A:n, inhibiini B:n ja progesteronin vähäisemmät määrät viittaavat heikentyneeseen follikkeli- ja luteaali-toimintaan (Wittenberger ym., 2007). Knock-in-hiirimalleissa on osoitettu, että premutaatio ei häiritse primaarifollikkelien muodostumista, mutta kasvavassa follikkelipopulaatiossa esiintyy lisääntyntä atresiaa eli follikkelien surkastumista (Rosario ym., 2022). Atresian taustalla on havaittu esimerkiksi granuloosasolukerroksen vaurioituminen, mikä johtaa lopulta hedelmättömyyteen, pienempään pentuekokoon ja myöhäisempään ikään tulla raskaaksi (Sherman ym., 2014).

CGG-toistojaksojen laajentumisen seuraukset näkyvät myös koeputkihedelmöityshoidoissa. Useat tutkimukset osoittavat, että premutaation kantajilla hoidon onnistumisprosentti on heikompi. Huonompi tulos havaitaan munasolujen saamisen, raskausprosentin ja elävänä syntyneiden jälkeläisten määrän suhteen verrattuna naisiin, joilla CGG-toistojaksojen määrä on normaalilla tai täysmutaation tasolla (Pastore ym., 2019). Koska munasolujen määrä on alentunut ja raskausprosentti on matala, onnistuneen tuloksen saamiseksi tarvitaan suurempia gonadotropiiniannoksia. Suuremmilla annoksilla pyritään stimuloimaan munasarjoja tuottamaan useita munasoluja yhden kierron aikana. Toisaalta meta-analyysit eivät ole osoittaneet yhteyttä normaalirajoissa olevan toistojakson pituuden ja

raskauden lopputuloksen välillä, mikä viittaa siihen, että vaikutus korostuu vasta premutaation tasolla (Pastore ym., 2019).

Premutaation laajentumisen riski on suurempi perheissä, joissa esiintyy *FMRI*-geeniin liittyviä sairauksia. CGG-toistojakson lopullinen koko ja stabiilius voivat vaihdella, mutta ne ovat usein samankaltaisempia perheiden sisällä kuin eri perheiden välillä (Pastore & Johnson, 2014). Myös äidin oma ikä vaikuttaa premutaation laajentumisnopeuteen. Iäkkäämmillä äideillä riski laajentumiselle ja täysmutaatioiden syntymiselle jälkeläisissä kasvaa (Pastore ym., 2019).

3.4 FMR1-geenin periytyminen

FMRI-geenin X-kromosomiin kytkeytyneen periytyminen takia naispuoliset kantajat siirtävät geenin 50 %:lle jälkeläisistään sukupuolesta riippumatta, kun taas miespuoliset kantajat siirtävät sen ainoastaan tyttärilleen. Kyseinen sukupuolesta riippuva periytymismalli tekee *FMRI*-geenin tutkimisesta erityisen tärkeää perhesuunnittelussa ja geneettisessä neuvonnassa. Periytymistavan takia kaikille pre- tai täysmutaatiota kantaville naisille suositellaan geneettistä neuvontaa, jotta on mahdollista laskea riski tulevalle jälkeläiselle, jolla on mahdollinen CGG-alueen laajentuminen ja sitä kautta riski oireyhtymään. Alkioiden testeissä tarkoitus on tehdä preimplantaatiogeenitestaus monogeenisten sairauksien varalta (PGT-M), jolloin alkiosta tutkitaan tietty tunnettu geenimutaatio, kuten tässä tapauksessa *FMRI*-geenin premutaatiota (Pastore ym., 2019). Näin vanhemmat saavat alkiokohtaista tietoa siitä, onko alkio mahdollisesti terve, kantaako se premutaatiota vai onko alkiolla täysi mutaatio.

Periytyminen kannalta keskeistä on CGG-trinukleotiditoistojakson pituus, joka määrittää mihin neljään eri luokkaan alleeli jaetaan. Kun alleeli osoittautuu premutaatioksi, se voi pysyä samankokoisena, laajentua seuraavassa sukupolvessa joko suuremmaksi premutaatioksi tai täydeksi mutaatioksi, mikä puolestaan voi johtaa kokonaan uudenlaiseen sairauteen (Man ym., 2017). Laajentuminen ei ole satunnaista, vaan laajentumisriskiin vaikuttavat vanhemman sukupuolen ja CGG-toistomäärien ohella AGG-keskeytysten esiintyminen, sekä lapsen sukupuoli (Man ym., 2017). On huomattu, että äidiltä peritty premutaatio on huomattavasti herkempi laajentumaan täydeksi mutaatioksi kuin isältä peritty, joka voi periytyminen ohella pysyä samankokoisena tai jopa supistua pienemmäksi (Man ym., 2017).

AGG-trinukleotidikatkokset esiintyvät tyypillisesti kerran 9–10 CGG-toiston välein sekvenssissä ja vaikuttavat merkittävästi toistoalueen stabiiliuuteen (Pastore ym., 2019). AGG-katkokset vähentävät epävakauden riskiä ja siten laskevat todennäköisyyttä sille, että premutaatio laajentuisi täydeksi mutaatioksi. Esimerkkinä mutaation laajentumisriski täydeksi mutaatioksi voi pienentyä 3,7 %:sta jopa alle 1 %:iin, jos alleelissa on 55–59 CGG-toistoa ja vähintään yksi AGG-katkos (Man ym., 2017).

Verrattuna taudinkuvan ja CGG-toistomäärien epälineaariseen suhteeseen vakavuuden luokittelussa, laajentumisriski kasvaa CGG-toistomäärien kasvaessa. Riski täysmutaation syntymiseen on 3,7 %, kun äidin alleelilla on 55–59 toistoyksikköä. Jos määrä alleelissa ylittää 100 toiston rajan, riski nousee jopa 98 %:iin. Kyseinen toistojaksojen laajentuminen voi tapahtua oogeneesiin eli munasolujen muodostumisen aikana, mutta myös alkion posttsygoottisten mitoosien yhteydessä eli hedelmöityksen jälkeen tapahtuvissa alkion varhaisissa solunjakautumisissa. (Man ym., 2017.) Tämä lisää FMR1-geenin toistojaksojen geneettisen muuntelun monimutkaisuutta.

3.5 FMR1-geenin premutaation vaikutus molekyyli mekanismeihin sekä tutkimusmallit

Normaalisti *FMR1*-geenin tuottamaa proteiinia, FMRP:tä, ilmenee enemmän granuloosoluissa follikulogeneesin aikana. Siellä proteiini osallistuu RNA:n kuljetukseen, silmukointiin ja translaation säätelyyn (Zhang ym., 2024). Sen läsnäolo on tärkeä osa oosyyttien ja follikkelien normaalia kehitystä. Premutaation takia laajentuneet CGG-toistojaksot häiritsevät tätä toimintaa ja vaikuttavat negatiivisesti follikkelien kehitykseen ja follikkeliyksiköiden kokoamiseen. Premutaationaisilla on huomattu korrelaatio kohonneiden *FMR1*-mRNA-tasojen ja alhaisen munasarjareservin välillä, mikä tukee RNA-toksisuuden hypoteesia. (Man ym., 2017.)

Mutantti *FMR1*-mRNA muodostaa epätavallisia, hiuslenkkimäisiä rakenteita, jotka sitovat itseensä RNA-sitovia proteiineja (kuva 1A). Mainittu ilmiö johtaa proteiiniaggregaattien muodostumiseen granuloosoluissa (Man ym., 2017). Kun proteiinit, kuten FUS, PA2G4 ja TRA2 β sitoutuvat CGG-RNA:han, sitoutuminen muuttaa niiden solunsisäistä sijaintia ja vähentää niiden määrää, jonka on

raportoitu heikentävän solujen eheyttä ja se voi samalla johtaa follikkelien varhaiseen rappeutumiseen (Rosario ym., 2022). Lisäksi lisääntynyt määrä *FMRI*-mRNA:ta granuloos soluissa voi johtaa R-silmukoiden muodostumiseen, joka on DNA-RNA-hybridirakenne. Rakenne muodostuu transkription aikana CGG-toistojaksojen kohdalla, kun RNA hybridisoituu DNA-juosteeseen ja jättää toisen DNA-juosteen yksisäikeiseksi. Paljas DNA-juoste aiheuttaa epävakautta genomissa ja indusoi follikkelien varhaista hajoamista (Man ym., 2017). Tämä voi olla toinen syy follikkelien varhaiseen hajoamiseen. R-silmukoiden toksisuus on kuitenkin hypoteettinen, sillä tähän mennessä R-silmukoita on havaittu muissa soluissa, mutta ei ihmisen granuloos soluissa (Man ym., 2017).

Naisten munasarjojen toimimattomuutta on selitetty myös RNA:han sitoutuvan proteiinin, SAM68:n, toiminnan häiriöillä. Kyseisen proteiinin on ehdotettu säätelevän kehossa FSH:n ja LH:n reseptorien mRNA:n silmukointia (Man ym., 2017). Premutaation seurauksena proteiinin toiminta voi häiriintyä jäädessään kiinni CGG-toistoalueen RNA-kertymiin, mikä johtaa reseptoritasolla tapahtuvaan resistenssiin hormoneille. Tämä nähdään munasarjojen reagoimattomuutena normaaleille hormonistimulaatioille. Kyseinen molekyyli tason häiriö tarjoaa mahdollisen mekanismin sille, miksi FXPOI-potilaiden munasarjat eivät vastaa tavanomaisiin FSH- ja LH-pitoisuuksiin.

Eläinkokeet ovat olleet keskeisiä FXPOI:n molekyylimekanismien ymmärtämisessä. Rajoitteena ihmisillä tehtävässä tutkimuksessa ovat olleet sekä näytteiden että osallistujien vähäiset määrät, sekä kudosten, kuten tässä tapauksessa munasarjojen, keräämisen käytännöllisyys analyysiä varten (Pastore & Johnson, 2014). Hiiri-, rotta (*Rattus norvegicus Berkenhout*)- ja banaanikärpasmalleja on käytetty laajasti lisäämään ymmärrystä taudin ilmiästä. Samalla kädelliset, pois lukien ihmiset (NHP), ovat tarjonneet kliinisesti merkityksellisiä mallijärjestelmiä, joiden avulla on tutkittu premutaation molekyyli tason vaikutuksia munasarjojen toimintaan (Pastore & Johnson, 2014).

Premutaatiohiirilinjoissa on raportoitu, että *FMRI*-geenin premutaatio vaikuttaa haitallisesti munasarjojen toimintaan useiden molekyylimekanismien kautta. Sen on nähty vähentävän kasvavien follikkelien määriä, vaikka primaarifollikkelipoolin nähdään säilyvän alkuvaiheessa normaalina (Lu ym., 2012). On tunnistettu, että kokonaisfollikkelimäärä pysyy molemmissa ryhmissä, sekä premutaation omaavissa että terveissä yksilöissä, samanlaisena 4 kk ikään asti. Vasta tämän jälkeen tapahtuu merkittävä muutos, jonka jälkeen premutaatiohiirillä on vähemmän follikkeleita (Hoffman

ym., 2012). Kyseinen löytö viittaa siihen, että premutaatio ei vaikuta follikkelien alkuperäiseen muodostumiseen, vaan häiritsee niiden myöhäisempää kehitystä ja hengissä säilymistä.

Vähäisemmän follikkelimäärän ohella premutaatiohiirten munasarjat ovat olleet verrokkiryhmää keskimäärin 15 % pienempiä, mikä vastaa havaintoja munasarjareservin heikkenemisestä FXPOI-potilailla (Hoffman ym., 2012). Molekyyalitasolla granuloosasoluissa ja munasoluissa on havaittu merkittävä väheneminen proteiinien FUS, PA2G4 ja TRA2 β määrässä, mikä viittaa CGG-toistojaksoja sisältävän RNA:n vahvaan rooliin sitoa kyseisiä proteiineja ja häiritä siten niiden normaalia toimintaa (Rosario ym., 2022).

Kyseisten proteiinien rinnalla Akt- ja mTOR-signaalireitit säätelevät munasarjojen solujen kasvua, eloonjäämistä ja kypsymistä (Lu ym., 2012). Premutaation on havaittu vaikuttavan myös näihin reitteihin monilla tavoin. Se voi vähentää fosforyloituneen Akt:n eli sen aktiivisen muodon määrää. Tämä voi heikentää granuloosasolujen eloonjäämistä, mikä johtaa follikkelien surkastumiseen ja hedelmällisyyden laskuun. Toinen signaalireitti; mTOR, säätelee solujen kasvua, proteiinisynteesiä ja granuloosasolujen jakautumista. Premutaation takia mTOR-proteiinin fosforylaatio vähenee, joka heikentää granuloosasolujen jakautumista ja kypsymistä. Se puolestaan estää follikkelien kehityksen ja pienentää munasarjojen kokoa ja kypsien follikkelien määrää. Näiden lisäksi mTOR-reitin häiriö voi lisätä solukuolemaa, mikä näkyy apoptoosin lisääntymisenä premutaatiomalleissa. (Lu ym., 2012.)

Premutaatiohiirten on nähty synnyttävän vähemmän pentuja kuin terveiden hiirten. Ensimmäinen poikue syntyy usein oletettua myöhemmin verrattuna terveisiin hiiriin ja joissain tapauksissa jälkeläisiä ei synny ollenkaan (Lu ym., 2012). Viivästynyt lisääntymisaktiivisuus viittaa heikentyneeseen hedelmällisyyteen, mikä voi johtua follikkelien vähentyneestä määrästä, sekä niiden laadullisista muutoksista. Morfologisessa analyysissä premutaatiohiirten munasarjat olivat pienempiä 9 ja 16 viikon iässä verrattuna verrokkipentueisiin (Lu ym., 2012). Hormonitasojen mittausta toi ilmi, että FSH-tasot olivat jatkuvasti koholla viikkojen 9–22 aikana, kun taas LH-pitoisuudet olivat matalammalla koko raskauden ajan premutaatiohiirillä (Sherman ym., 2014). Todettu endokriininen epätasapaino profiloitui havaittuja muutoksia ja on linjassa ajatuksen kanssa, jonka mukaan *FMRI*-premutaatio vaikuttaa hormonitoiminnan säätelyyn.

Yhtä lailla premutaatiohiirillä on mitattu merkittävästi vähemmän keltarauhasia (corpus luteum, CL) munasarjoissa verrattuna kontrolliryhmään (Lu ym., 2012). Koska keltarauhaset tukevat raskautta ovulaation jälkeen, niiden vähentynyt määrä korreloi heikentyneen hedelmällisyyden kanssa. Samoin zona pellucida -jäännösten (ZPR) määrä oli lisääntynyt kaikilla premutaatiogenotyypeillä verrattuna kontrolliryhmään, vaikka mediaaniluvut eivät eronneet merkittävästi. Suuri vaihtelu ZPR:n määrässä yksittäisillä premutaatioeläimillä viittaa munasolujen kypsymisen ja ovulaation epätasaisuuteen (Fink ym., 2018).

Uudemmissa tutkimuksissa on kehitetty ei-invasiivinen lähestymistapa FXPOI:n molekyylimekanismien tutkimiseen. Indusoidut pluripotentit kantasolut (iPSC) voidaan muodostaa potilaan omista somaattisista soluista ja erilaistaa granuloosisolujen kaltaisiksi soluiksi (Pastore & Johnson, 2014). Toistaiseksi toimivia munasoluja on tuotettu hiiren iPSC-soluista, mutta samaa menetelmää voitaisiin soveltaa potilaskohtaisesti myös ihmisen soluista. Uuden tutkimuksen ansiosta on lisäksi havaittu, että pitkät transkriptoituneet, mutta ei-transloituvat CGG-toistojaksot voivat olla toksisia ihmisso-luille ja muuttaa useiden geenien, kuten kaspasi-8:n, CYFIP:n, neurotensiinin ja UBE3A:n ilmentymistä (Handa ym., 2005). Tämä vahvistaa käsitystä siitä, että FXPOI:n taustalla ei ole pelkästään FMRP:n puute, vaan myös RNA-toksisuuteen liittyvät mekanismit.

4 TESTAUSMALLIT JA KLIINISET NÄKÖKULMAT

FXPOI:n kliininen tunnistaminen ja hoito edellyttävät tarkkaa hormonaalista ja geneettistä arviota, sekä yksilöllisen hoitosuunnitelman valmistelun. *FMR1*-geenin premutaatioon liittyvän munasarjojen vajaatoiminnan voi havaita useilla eri menetelmillä, jotka yhdistävät molekyylogeneettisen testauksen ja lisääntymisterveyden biomarkkerit. Diagnostiikan ja hoidon kehityksessä tärkeintä on havaita oireet mahdollisimman aikaisin. Aikaisin aloitettu oikeanlainen hoito voi lievittää oireita ja samalla antaa riskianalyysin tuleville sukupolville. Kliiniset näkökulmat eivät FXPOI:n tapauksessa rajoitu pelkästään oireiden hoitoon, vaan ne ulottuvat geneettiseen neuvontaan, perhesuunnitteluun ja potilaan elämänlaadun tukemiseen.

4.1 Diagnostiikka ja biomarkkerit

FMRI-geenin premutaation diagnostiikka perustuu molekyylieneettisiin menetelmiin, joiden tavoitteena on saada selville geenin CGG-toistojakson pituus sekä metylaatiotila, eli se miten aktiivinen geeni on. Diagnostiikassa käytetään monia menetelmiä, kuten polymeerasiketjureaktiota (PCR), Southern blot -analyysia ja fluoresoivaa sekvensointia. Näiden analyysien avulla on mahdollista arvioida geneettisen muutoksen periytymisriskiä ja sen mahdollisia vaikutuksia sukulaisiin.

PCR:n hyvinä puolina ovat sen nopeus, mahdollinen automatisointi, kustannustehokkuus ja se, että sitä voidaan soveltaa pienille DNA-määrille (Crawford ym., 2001). Sen on mahdollista tunnistaa premutaatio, mutta täyttä mutaatiota se ei havaitse. Se ei myöskään anna suoraviivaisia tuloksia ja erityisesti rajatapauksissa se voi olla epäselvä. Southern blot -analyysi on laajemmin hyväksytty ja enemmän käytetty menetelmä, erityisesti metylaatiotilan määrittämisessä (Crawford ym., 2001). Se on tuloksissaan tarkempi havaitsemalla premutaation täydestä mutaatiosta ja tunnistamaan mahdolliset deleetiot. Menetelmässä hyödynnetään erilaisia restriktioentsyymejä, joiden avulla arvioidaan CGG-toistojakson laajentumista ja metylaatio.

Tarkimpana ja uusimpana menetelmänä käytetään fluoresoivaa sekvensointia. Sitä käytetään, kun halutaan selvittää CGG-toistojaksojen tarkkoja pituuksia. Menetelmässä fluoresoivilla alukkeilla monistetaan toistoalue PCR:n avulla, jonka jälkeen tuote analysoidaan automaattisesti sekvensointilaitteella. Näin jopa 90 toiston pituudet on mahdollista määrittää. (Hunter ym., 2008.) Mikäli tämän jälkeen tulokset jäävät epäselviksi, on mahdollisuus käyttää hybridisaatiotekniikkaa, jossa eri menetelmiä yhdistetään mahdollisimman luotettavan premutaatiotilan ja toistojakson pituuden määrittämiseksi.

Edellä mainittujen geneettisten menetelmien apuna FXPOI:n diagnostiikassa hyödynnetään ei-geneettisiä biomarkkereita. Näihin kuuluvat muun muassa korkean FSH-pitoisuuden mittaaminen seerumista, sekä follikkelien vähentyneen määrän havaitseminen munasarjoista. Pysyvästi kohonneista FSH-tasoista voidaan päätellä munasarjojen toiminnan heikkenemistä, sillä normaalissa tilanteessa FSH:n pitoisuudet vaihtelevat kuukautiskierron mukaan (Wittenberger ym., 2007). Transvaginaalisella ultraäänitutkimuksella taas saadaan esille pienentynyt follikkelireservi (Wittenberger ym.,

2007). Tutkimus tehdään ultraäänen avulla kierron alkuvaiheessa, jolloin vähäinen määrä follikkeleita viittaa heikentyneeseen munasarjatoimintaan, mikä puolestaan tukee diagnoosissa FXPOI:n oirekuvaa.

Tällä hetkellä missään valtiossa ei ole käytössä laajoja seulontaohjelmia lisääntymisikäisille naisille. Suomessa sen sijaan Kuopion yliopistollinen sairaala (KYS) toteutti vuosina 1995–1997 laajan seulontaohjelman raskaana oleville naisille, jossa tarjottiin maksutonta *FMRI*-geenin testausta (Crawford ym., 2001). Seulonnan tavoitteena oli selvittää Fragile X-oireyhtymän kantajuuden yleisyyttä väestössä, sillä kyseessä on yleisin perinnöllistä kehitysvammaisuutta aiheuttava oireyhtymä. Tutkimus kohdistui raskaana oleviin naisiin, jotka halusivat vapaaehtoisesti osallistua toteutukseen. Heille tarjottiin maksuton DNA-testaus, jossa analysoitiin *FMRI*-geenin CGG-toistomääriä. Testauksen yhteydessä naisilta kerättiin sukutaustatietoja, mutta seulonta ei rajoittunut ainoastaan riskiperheisiin. Ohjelmassa tunnistettiin useita premutaation kantajia, vaikka heidän suvuissaan oireyhtymää ei ollut aiemmin havaittu. Yllättävä havainto korostaa, että premutaation kantajuus voi esiintyä ilman aiempaa perhehistoriaa, mikä nostaa esiin laajempien seulonstrategioiden mahdollisen arvon lisääntymisterveyden näkökulmasta.

Vaikka laajat seulontaohjelmat eivät ole nykyisin käytössä, niiden puutetta pyritään paikkaamaan kaskadiseulonnalla. Kaskadiseulontaa tehdään erityisesti perheissä, joissa on tunnistettu sairastunut henkilö (Crawford ym., 2001). Seulonnan avulla muut sukulaiset voivat päästä tutkimuksiin ja heidät tutkitaan varmuuden vuoksi kantajuuden varalta. Raskauden aikana, synnytyksestä edeltävänä diagnostiikkana on mahdollista käyttää DNA-pohjaisia testejä, jotka otetaan lapsivesi- ja istukanäytteistä (Crawford ym., 2001). Tällöin potentiaalinen premutaatio on tunnistettavissa raskauden aikana. Kyseisiin näytteenottoihin liittyy kuitenkin pieni riski keskenmenolle, minkä vuoksi niiden käyttö edellyttää huolellista harkintaa ja asianmukaista neuvontaa.

4.2 Hoitomuodot FXPOI:hin

FXPOI on yleisin geneettinen syy munasarjojen vajaatoimintaan, ja sen hoito edellyttää yksilöllistä lähestymistapaa, jossa huomioidaan sekä lisääntymisterveys että yleinen hyvinvointi. Naiset, joilla on *FMRI*-premutaatio ja jotka eivät käytä ehkäisyä, tulisi ohjata geneettiseen neuvontaan (Hunter

ym., 1993). Tämä on tärkeää, sillä premutaatio voi siirtyä jälkeläisille ja aiheuttaa joko premutaatioon tai täysmutaatioon liittyviä sairauksia. On todettu, että premutaation kantajilla on riski saada lapsi, jolla on Fragile X-oireyhtymä eli täysmutaatioon liittyvä sairaus, jos he tulevat raskaaksi (Wittenberger ym., 2007).

Jos nainen ei toivo raskautta, luotettava ehkäisy on suositeltavaa. Valintaa tehdessä on huomioitava, että hormonaalinen ehkäisy voi peittää FXPOI:n kehittymisen merkkejä, kuten epäsäännöllisiä kuu-
kautisia tai hormonitason muutoksia (Wittenberger ym., 2007). Tästä syystä ehkäisyn valinta tulisi tehdä huolellisesti, erityisesti riskiryhmään kuuluvilla naisilla. Lisäksi ehkäisyä suunniteltaessa on otettava huomioon potilaan kokonaisvaltainen tila, kuten ikä, oireiden esiintyminen ja mahdollinen tarve hormonaalisen toiminnan seurannalle. Joissain tapauksissa on syytä harkita ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten kuparikierukkaa, jotta FXPOI:n mahdollinen eteneminen olisi helpommin havaittavissa.

On edelleen epäselvää, mitä munasarjojen toiminnan arviointeja tulisi tehdä oireettomille naisille, joilla on todettu *FMRI*-geenin premutaatio esimerkiksi seulonnan tai kaskaditestauksen kautta (Wittenberger ym., 2007). Kysymys korostuu etenkin silloin, kun nainen toivoo raskautta tulevaisuudessa, mutta ei vielä oireile. Tällaisissa tapauksissa yksilöllisesti suunniteltu seulonta voi olla tärkeää hedelmällisyyden turvaamiseksi ja FXPOI:n etenemisen varhaiseksi havaitsemiseksi.

Niille naisille, jotka toivovat raskaaksi tulemista, hedelmöityshoidosta järkevimpänä vaihtoehtona FXPOI:n yhteydessä on luovutetun alkion koeputkihedelmöitys (IVF) (Hunter ym., 1993). Sen rinnalla voidaan käyttää preimplantaatiogeenitestausta (PGT) (Wittenberger ym., 2007). IVF eli in vitro -fertilisaatio tarkoittaa keinohedelmöitystä, joka tapahtuu kehon ulkopuolella laboratoriossa. Munasolu ja siittiö yhdistetään koeputkessa ja hedelmöittynyt alkio siirretään kohtuun. FXPOI:n tapauksessa IVF on usein suositeltava vaihtoehto, koska munasarjojen toiminta voi olla heikentynyt, mikä vaikeuttaa luonnollista hedelmöitymistä. IVF tarjoaa näissä tapauksissa mahdollisuuden tulla raskaaksi ennen kuin munasarjatoiminta ehtii heikentyä merkittävästi. Toisena vaihtoehtona IVF tarjoaa mahdollisuuden munasolujen ja alkioiden pakastamiseen, mikä antaa lisää aikaa perhesuunnitteluun ja mahdollisuuden siirtää raskaaksi tulemista myöhäisempään ajankohtaan.

PGT-lyhenne kyseisessä tapauksessa on yleisnimitys kaikelle alkioihin kohdistuvalle geneettiselle testaukselle. Sen alaluokista PGT-M viittaa monogeenisten sairauksien, kuten *FMRI*-geenin pre-mutaation testaamiseen (Pastore ym., 2019). Tässä kohtaa FXPOI:n yhteydessä on kuitenkin perusteltua käyttää laajempaa kattotermiä, PGT:ä, sillä testauksen tavoitteena on sulkea pois kromosomipoikkeavuuksia ja muita geneettisiä riskejä, eikä ainoastaan tunnista yksittäisiä geenivirheitä. Näin pystytään turvaamaan alkion elinkelpoisuus ja raskauden onnistuminen.

FMRI-geenin pre-mutaation tapauksissa PGT:n avulla pystytään havaitsemaan alkioden kromosomipoikkeavuuksia, joiden avulla estetään mahdolliset implantaatioiden epäonnistumiset, keskenmenot ja kohtukuolemat (Jackson, 2023). *FMRI*-geenin pre-mutaatiotapauksissa, sillä pystytään lisäksi testaamaan alkioista geneettisen sairauden tila ja valitsemaan sellainen alkio, jossa ei ole pre-mutaatioon tai täysmutaatioon liittyvää muutosta. Sillä siis määritetään alkioden mahdollinen elinkelpoisuus ennen kuin alkio mahdollisesti siirretään naisen kohtuun. Kyseistä laajamittaista *FMRI*-pre-mutaatioseulontaa ei suositella ennen raskautta, mutta sitä voidaan harkita riskiryhmille, joiden suvuissa esiintyy esimerkiksi FXPOI:n lisäksi kehitysvammaisuutta tai autismia (Wittenberger ym., 2007).

Kaikille nuorille FXPOI-diagnoosin saaneille naisille suositellaan hormonikorvaushoitoa (Hunter ym., 1993). Hoito tulisi aloittaa mahdollisimman varhain ja jatkaa siihen asti, kunnes vaihdevuosisien mediaani-ikä, 50 vuotta, on saavutettu. Hoidon tavoitteena on korvata kehossa puuttuvat estrogeenit, joita munasarjat eivät enää tuota riittävästi. Samalla hormonikorvaushoito vähentää riskiä sairastua osteoporoosiin, sydän- ja verisuonitauteihin sekä lievittää vaihdevuosisien aiheuttamia oireita, kuten kuumia aaltoja ja unettomuutta. Toisaalta hormonikorvaushoito voi tasapainottaa mielialaa ja parantaa henkistä jaksamista, sillä se korjaa epätasapainoa hormoneissa. Nämä kaikki edistävät pitkäaikaista terveyttä.

FXPOI:n hoitoon kuuluu kokonaisvaltainen hyvinvoinnin tukeminen. Tämä sisältää muun muassa psykologisen tuen, ravitsemusneuvonnan, liikunnan merkityksen korostamisen sekä osteoporoosin ehkäisyn seurannan. Koska FXPOI voi vaikuttaa fyysisen terveyden lisäksi henkiseen terveyteen, moniammatillainen hoitotiimi, kuten gynekologi, endokrinologi, geneetikko ja tarvittaessa psykologi voivat tarjota parhaan mahdollisen tuen potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

5 YHTEENVETO

FMRI-geenin premutaatio ja sen yhteys ennenaikaiseen munasarjatoiminnan vajauteen muodostavat monitieteisen ja kliinisesti merkittävän tutkimuskohteen, jossa yhdistyvät genetiikka, lisääntymislääketiede ja molekyylibiologia. Tässä tutkielmassa on perehdytty siihen, miten CGG-toistojaksojen laajentuminen *FMRI*-geenissä voi vaikuttaa munasarjojen toimintaan ja johtaa hormonaalisiin häiriöihin, hedelmällisyyden heikkenemiseen sekä vaihdevuosien kaltaisiin oireisiin nuorella iällä. FXPOI:n taustalla vaikuttavat useat molekyylimekanismit, kuten FMRP-proteiinin väheneminen, RNA-toksisuus ja RAN-translaation kautta syntyvät proteiinikertymät, jotka häiritsevät solujen normaalia toimintaa ja voivat johtaa munasarjojen odottamattomaan rappeutumiseen (Lu ym., 2012; Rosario ym., 2022). Näiden tekijöiden yhteisvaikutus osoittaa, kuinka monimutkainen FXPOI:n biologinen tausta on.

Tutkielmassa on käsitelty *FMRI*-geenin biologista merkitystä, CGG-toistojaksojen luokittelua, premutaation periytymismalleja sekä FXPOI:n oirekuvaa, diagnostiikkaa ja hoitomuotoja. Premutaation kantajien yleisempiä havaittuja oireita ovat epäsäännölliset kuukautiset, kohonneet FSH-tasot ja estrogeenin puutteesta johtuvat muut sekundääriset terveysongelmat, kuten osteoporoosin sekä sedän- ja verisuonitautien lisääntynyt riski (Rintahaka, 2021). Vaikka tietty osa naisista voi tulla raskaaksi diagnoosin jälkeen, hedelmällisyys on merkittävästi heikentynyt ja koeputkihedelmöitysten onnistumisprosentti on matalampi (Pastore ym., 2019). Premutaation esiintyvyys ei ole samanlainen eri väestöryhmien välillä (Man ym., 2017), mutta erityisesti sitä havaitaan naisilla, sillä taudin periytyminen noudattaa X-kromosomiin kytkettyä mallia. Väestöryhmän ja sukupuolen lisäksi periytyminen stabiiliuuteen ja laajentumisriskiin vaikuttavat CGG-toistopituus, AGG-välajaksojen määrä, sekä äidin ikä (Hunter ym., 1993; Pastore ym., 2019; Tabolacci ym., 2022). Kokonaisuus korostaa FXPOI:n yksilöllistä ilmenemistä ja geneettisen tiedon merkitystä hoidon suunnittelussa.

FXPOI:n diagnostiikassa hyödynnetään geneettistä testausta, kuten PCR:ää, Southern blot -analyysiä ja fluoresoivaa sekvensointia (Crawford ym., 2001; Hunter ym., 2008). Niiden ohella on mahdollista hyödyntää ei-geneettisiä biomarkkereita, kuten FSH-pitoisuuksia ja ultraäänitutkimuksia (Wittenberger ym., 2007). Hoitoon kuuluu hormonikorvaushoito, yksilöllisen ehkäisyn suunnittelu, hedel-

möityshoidot ja kokonaisvaltaisen hyvinvoinnin tukeminen (Hunter ym., 1993; Jackson, 2023; Wittenberger ym., 2007). Sairauden käsittely edellyttää moniammattilaista lähestymistapaa, jolloin hoito rakentuu lääketieteellisestä ja inhimillisestä näkökulmasta ja tukee näin potilaan elämänlaatua.

Tulevaisuudessa FXPOI:n hallinnassa korostuvat varhainen tunnistaminen, seulontakäytäntöjen kehittäminen ja potilaskohtaisten kantasolumallien hyödyntäminen. Laajempien seulontaohjelmien käyttöönotto voisi mahdollistaa premutaation kantajien varhaisemman tunnistamisen, erityisesti niillä naisilla, joilla ei ole perhehistoriaa oireyhtymän kanssa (Crawford ym., 2001). Samalla korostuu tarve tarkemmille biomarkkereille, jotka ennustavat FXPOI:n kehittymistä ennen kliinisten oireiden ilmaantumista. Uudet tutkimusmallit, kuten indusoidut pluripotentit kantasolut (iPSC), tarjoavat ei-invasiivisen lähestymistavan FXPOI:n molekyylimekanismien tutkimiseen ja voivat auttaa kehittämään uusia hoitomuotoja, jotka tukevat munasarjatoimintaa ja parantavat raskauden mahdollisuuksia premutaation kantajilla (Pastore & Johnson, 2014).

FXPOI:n ymmärtäminen ja hallinta edellyttävät jatkossakin monitieteistä yhteistyötä ja jatkuvaa tutkimusta. Kun geneettinen tieto yhdistetään kliiniseen osaamiseen ja yksilölliseen hoitoon, voidaan parantaa naisten elämänlaatua, tukea heidän lisääntymisterveyttään ja tarjota realistisia mahdollisuuksia perhesuunnitteluun myös haastavissa tilanteissa. Koska FXPOI:ta ei voida ehkäistä ennalta, hoidon kehittäminen on keskeinen keino lievittää sen vaikutuksia ja tukea potilaita ajoissa ennen oireiden pahenemista.

TEKOÄLYN KÄYTTÖ

Työn kirjoitusprosessissa hyödynnettiin Microsoft Copilot -tekoälytyökalua kirjoitusvirheiden tunnistamiseen. Työn sisällön tuottaminen ja argumentointi tehtiin itsenäisesti.

LÄHTEET

- Annear, D. J., & Kooy, R. F. (2023). Unravelling the link between neurodevelopmental disorders and short tandem CGG-repeat expansions. *Emerging Topics in Life Sciences*, 7(3), 265. <https://doi.org/10.1042/ETLS20230021>
- Crawford, D. C., Acuña, J. M., & Sherman, S. L. (2001). FMR1 and the Fragile X Syndrome: Human Genome Epidemiology Review. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 3(5), 359–371. <https://doi.org/10.1097/00125817-200109000-00006>
- Dumbrepatil, A. (2023, heinäkuuta 21). *Fragile X syndrome: 80 years since its discovery*. <https://www.asbmb.org/asbmb-today/science/072123/fragile-x-syndrome> [Luettu 30.10.2025]
- Ferder, I., Parborell, F., Sundblad, V., Chiauzzi, V., Gómez, K., Charreau, E. H., Tesone, M., & Dain, L. (2013). *Expression of fragile X mental retardation protein and Fmr1 mRNA during folliculogenesis in the rat*. <https://doi.org/10.1530/REP-12-0305>
- Fink, D. A., Nelson, L. M., Pyeritz, R., Johnson, J., Sherman, S. L., Cohen, Y., & Elizur, S. E. (2018). Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI): Case Report and Literature Review. *Frontiers in Genetics*, 9, 529. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00529>
- Goering, R., Hudish, L. I., Guzman, B. B., Raj, N., Bassell, G. J., Russ, H. A., Dominguez, D., & Taliaferro, J. M. (2020). FMRP promotes RNA localization to neuronal projections through interactions between its RGG domain and G-quadruplex RNA sequences. *eLife*, 9, e52621. <https://doi.org/10.7554/eLife.52621>
- Handa, V., Goldwater, D., Stiles, D., Cam, M., Poy, G., Kumari, D., & Usdin, K. (2005). Long CGG-repeat tracts are toxic to human cells: Implications for carriers of Fragile X premutation alleles. *FEBS Letters*, 579(12), 2702–2708. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.04.004>

- Hoffman, G. E., Le, W. W., Entezam, A., Otsuka, N., Tong, Z.-B., Nelson, L., Flaws, J. A., McDonald, J. H., Jafar, S., & Usdin, K. (2012). Ovarian Abnormalities in a Mouse Model of Fragile X Primary Ovarian Insufficiency. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, *60*(6), 439–456. <https://doi.org/10.1369/0022155412441002>
- Hunter, J. E., Berry-Kravis, E., Hipp, H., & Todd, P. K. (1993). FMR1 Disorders. Teoksessa M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Toim.), *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/> [Luettu 29.10.2025]
- Hunter, J. E., Epstein, M. P., Tinker, S. W., Charen, K. H., & Sherman, S. L. (2008). Fragile X-associated Primary Ovarian Insufficiency: Evidence for Additional Genetic Contributions to Severity. *Genetic epidemiology*, *32*(6), 553–559. <https://doi.org/10.1002/gepi.20329>
- Jackson, T. (2023, tammikuuta 4). *Mitä on preimplantaatiogeenitestausta?* | *TrakGene*.
<https://www.trakgene.com/fi/2023/01/04/mita-on-preimplantaatiogeenitestausta/> [Luettu 29.10.2025]
- Kenny, P., & Ceman, S. (2016). RNA Secondary Structure Modulates FMRP's Bi-Functional Role in the MicroRNA Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(6), 985.
<https://doi.org/10.3390/ijms17060985>
- Lu, C., Lin, L., Tan, H., Wu, H., Sherman, S. L., Gao, F., Jin, P., & Chen, D. (2012). Fragile X premutation RNA is sufficient to cause primary ovarian insufficiency in mice. *Human Molecular Genetics*, *21*(23), 5039–5047. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds348>
- Mailick, M. R., Hong, J., DaWalt, L. S., Greenberg, J. S., Movaghar, A., Baker, M. W., Rathouz, P. J., & Brilliant, M. H. (2020). FMR1 Low Zone CGG Repeats: Phenotypic Associations in the Context of Parenting Stress. *Frontiers in Pediatrics*, *8*.
<https://doi.org/10.3389/fped.2020.00223>

- Man, L., Lekovich, J., Rosenwaks, Z., & Gerhardt, J. (2017). Fragile X-Associated Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency from Molecular Mechanisms to Clinical Manifestations. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *10*, 290.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00290>
- Milà, M., Rodriguez-Revenga, L., & Matilla-Dueñas, A. (2016). FMR1 Premutation: Basic Mechanisms and Clinical Involvement. *The Cerebellum*, *15*(5), 543–545.
<https://doi.org/10.1007/s12311-016-0808-7>
- Pastore, L. M., Christianson, M. S., McGuinness, B., Vaught, K. C., Maher, J. Y., & Kearns, W. G. (2019). Does the FMR1 gene affect IVF success? *Reproductive BioMedicine Online*, *38*(4), 560–569. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.009>
- Pastore, L. M., & Johnson, J. (2014). The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: A review. *Frontiers in Genetics*, *5*, 195. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00195>
- Peprah, E. (2014). Understanding decreased fertility in women carriers of the FMR1 premutation: A possible mechanism for Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI). *Reproductive Health*, *11*(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-67>
- Rintahaka, J. (2021, marraskuuta 16). Fragiili-X-oireyhtymän esimutaatio: FXPOI. *Tukiliitto*. <https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/fragiili-x-oireyhtyman-esimutaatio-fxpoi/> [Luettu 10.11.2025]
- Rosario, R., & Anderson, R. (2020). The molecular mechanisms that underlie fragile X-associated premature ovarian insufficiency: Is it RNA or protein based? *Molecular Human Reproduction*, *26*(10), 727–737. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa057>
- Rosario, R., Stewart, H. L., Choudhury, N. R., Michlewski, G., Charlet-Berguerand, N., & Anderson, R. A. (2022). Evidence for a fragile X messenger ribonucleoprotein 1 (FMR1) mRNA gain-of-function toxicity mechanism contributing to the pathogenesis of fragile X-associated

premature ovarian insufficiency. *The FASEB Journal*, 36(11), e22612.

<https://doi.org/10.1096/fj.202200468RR>

Saldarriaga, W., Tassone, F., González-Teshima, L. Y., Forero-Forero, J. V., Ayala-Zapata, S., & Hagerman, R. (2014). Fragile X Syndrome. *Colombia Médica: CM*, 45(4), 190. [Luettu 30.10.2025]

Shah, S., Sharp, K. J., Raju Ponny, S., Lee, J., Watts, J. K., Berry-Kravis, E., & Richter, J. D. (2023). Antisense oligonucleotide rescue of CGG expansion–dependent FMR1 mis-splicing in fragile X syndrome restores FMRP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(27), e2302534120.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2302534120>

Sherman, S. L., Curnow, E. C., Easley, C. A., Jin, P., Hukema, R. K., Tejada, M. I., Willemsen, R., & Usdin, K. (2014). Use of model systems to understand the etiology of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-26>

Spath, M. A., Feuth, T. B., Smits, A. P. T., Yntema, H. G., Braat, D. D. M., Thomas, C. M. G., van Kessel, A. G., Sherman, S. L., & Allen, E. G. (2011). Predictors and risk model development for menopausal age in fragile x premutation carriers. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 13(7), 643–650.

<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821705e5>

Suardi, G. A. M., & Haddad, L. A. (2020). Chapter Three—FMRP ribonucleoprotein complexes and RNA homeostasis. Teoksessa D. Kumar (Toim.), *Advances in Genetics* (Vol. 105, s. 95–136). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2020.01.001>

Tabolacci, E., Nobile, V., Pucci, C., & Chiurazzi, P. (2022). Mechanisms of the FMR1 Repeat Instability: How Does the CGG Sequence Expand? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5425. <https://doi.org/10.3390/ijms23105425>

- Verkerk, A. J. M. H., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y.-H., Kuhl, D. P. A., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M. F., Zhang, F., Eussen, B. E., Ommen, G.-J. B. van, Blonden, L. A. J., Riggins, G. J., Chastain, J. L., Kunst, C. B., Galjaard, H., Caskey, C. T., Nelson, D. L., ... Warren, S. T. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 65(5), 905–914. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90397-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90397-H)
- Wittenberger, M. D., Hagerman, R. J., Sherman, S. L., McConkie-Rosell, A., Welt, C. K., Rebar, R. W., Corrigan, E. C., Simpson, J. L., & Nelson, L. M. (2007). The FMR1 premutation and reproduction. *Fertility and Sterility*, 87(3), 456–465. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.09.004>
- Zhang, B., Zhang, J., Chen, H., Qiao, D., Guo, F., Hu, X., Qin, C., Jin, X., Zhang, K., Wang, C., Cui, H., & Li, S. (2024). Role of FMRP in AKT/mTOR pathway-mediated hippocampal autophagy in fragile X syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 134, 111036. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111036>