

Genética del Síndrome de Poliquistosis Ovárica

Dra. María Silvia Perez

Bioquímica- Doctora de la UBA. Laboratorio Dr. Stamboulian

Cátedra de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA

msperez2907@yahoo.com.ar

Resumen

El síndrome de poliquistosis ovárica (PCOs), es un desorden multisistémico heterogéneo de etiología aun no totalmente definida y comúnmente asociado a obesidad e insulino-resistencia. La insulino-resistencia y la consecuente hiperinsulinemia juegan un rol clave en la patogénesis de PCOs. La importancia de este rol clave en PCOs ha sido recientemente confirmada por estudios con drogas insulino-sensibilizantes que restauran la función ovárica y disminuyen la biosíntesis y secreción de andrógenos en ovario, estableciendo una relación de causalidad desde la insulino-resistencia hacia el desorden en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

PCOs desde el punto de vista genético, es considerado un síndrome poligénico de herencia no mendeliana como lo son la diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial, etc. La segregación familiar tanto del rasgo metabólico como del hiperandrogenismo funcional sugiere una base hereditaria. Este desorden, se desarrolla por la combinación de factores de riesgo genéticos y factores ambientales desencadenantes.

En PCOs se considera que las vías metabólicas principalmente afectadas serían: la síntesis de hormonas esteroideas, (responsable de la producción excesiva de andrógenos), la síntesis y acción de la insulina y otros caminos metabólicos involucrados en diferentes mecanismos de regulación (en particular los responsables de la resistencia a la insulina). Teniendo en cuenta las vías metabólicas afectadas, se postulan como genes candidatos a aquellos involucrados en los mecanismos de síntesis o regulación mencionados.

La importancia de conocer la etiología genética de estos síndromes que poseen un componente ambiental desencadenante, reside en la necesidad de adecuar hábitos y estilo de vida que permitan retrasar la aparición de la patología y lograr una terapéutica dirigida a los trastornos endócrino-metabólicos implicados y sus complicaciones posteriores.

Abstract

The Polycystic ovary syndrome is a multisystemic and heterogeneous syndrome of unknown etiology.

The insulin-resistance and consequent hyperinsulinemia which feature this syndrome play a key role in the pathogenesis of PCOs. The importance of this key role in PCOs has been recently confirmed by studies with insulin-sensitizing drugs that recover the ovarian function and diminish the biosynthesis and androgen secretion by the ovaries establishing a cause-effect relationship between the insulin-resistance and the hypothalamus-hypophysis – gonadal axis disorder.

From the genetic point of view the PCOs, is considered a polygenic of non Mendelian inheritance syndrome together with type 2 diabetes, obesity, arterial hypertension, etc. The familiar segregation of the metabolic characteristic as well as the functional hyperandrogenism suggests that these diseases have a hereditary basis. This disorder is triggered by the combination of both risk genetic and environmental factors.

The metabolic routes mainly affected in PCOs are: the steroid hormone synthesis (responsible for the excessive androgen production) and the synthesis and effects of insulin and other regulatory metabolic pathway, mainly, those involved in insulin-resistance. Therefore, those genes involved in such metabolic pathways are postulated as candidates causative of disease.

The importance of knowing the genetic etiology of these syndromes that have a leading component environmental, resides in the necessity to adapt the lifestyle to allow delaying the development appearance of the pathology and to obtain a therapy aimed at the endocrine-metabolic disorders involved and their later complications.

Introducción

El Síndrome de Poliquistosis Ovárica (PCOs) es un desorden hormonal muy frecuente que afecta aproximadamente entre el 6-10% de las mujeres en edad reproductiva. Este síndrome fue definido por primera vez en 1935 por Stein y Leventhal. Actualmente se lo reconoce como el desorden endocrino de mayor prevalencia, la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y cuya etiología aun no esta totalmente definida.¹

Este síndrome de presentación clínica y bioquímica muy heterogénea, se desarrolla por la combinación

de factores de riesgo genéticos y factores ambientales desencadenantes, por lo que se lo considera un desorden multifactorial, cuya característica genética es la de constituir una entidad de origen poligénico.

Se caracteriza por desordenes menstruales crónicos (oligomenorrea o amenorrea), hirsutismo, acné, hiperinsulinemia, e infertilidad y la presencia de ovarios poliquísticos.

La sintomatología descrita se debe a un exceso de andrógenos gonadales.

Las pacientes frecuentemente son obesas, infértiles y presentan ovarios multiquisticos. Este desorden se asocia frecuentemente con insulino-resistencia.

La insulino-resistencia asociada con PCOs fue descrita por Burghen y sus colaboradores en 1980². Estas pacientes tienen un aumentado riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en edad temprana.¹

En algunos estudios se ha reportado que la hiperinsulinemia, producto de la referida insulino-resistencia, es la causa del hiperandrogenismo en las mujeres afectadas con PCOs. La insulino-resistencia y la consecuente hiperinsulinemia juegan un rol clave en la patogénesis de PCOs. La importancia de este rol clave en PCOs ha sido recientemente confirmada por estudios con drogas insulino-sensibilizantes que restauran la función ovárica y disminuyen la biosíntesis y secreción de andrógenos en ovario.

Las células ováricas, presentan receptores tanto para insulina como para Insulin-like grow factor-1 (IGF-1), estudios *in vitro* han demostrado que existe un efecto directo de la insulina sobre las células de la teca

del ovario, resultando en un aumento de precursores de andrógenos y posterior aromatización de los mismos en las células de la granulosa³. También está comprobado que esta acción de la insulina sobre los ovarios, en cuanto al aumento en la producción de andrógenos no ocurre en grupos control de mujeres sanas que tienen la vía de síntesis de hormonas esteroideas conservada. Se deduce que la hiperinsulinemia actuaría como disparador de los desordenes ováricos asociados. (Fig. 1)

PCOs durante mucho tiempo fue considerada un desorden menstrual, sin embargo claramente es un desorden multisistémico, sumamente heterogéneo y cuya etiología no está completamente aclarada, bajo esta situación es que se clasifica a la PCOs como un síndrome poligénico de herencia no mendeliana como lo son la diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial, etc.⁴. La segregación familiar tanto del rasgo metabólico como del hiperandrogenismo funcional sugiere una base hereditaria.

En PCOs se considera que las vías metabólicas principalmente afectadas serían: la síntesis de hormonas esteroideas, (responsable de la producción excesiva de andrógenos) y la síntesis y acción de la insulina. Además, deben considerarse otros caminos metabólicos involucrados en diferentes mecanismos de regulación (en particular los responsables de la resistencia a la insulina).

En la etiología de este síndrome complejo con componentes genéticos y ambientales, se han definido varios genes como candidatos a jugar un rol en el desarrollo de la patología. Para definir los llamados genes

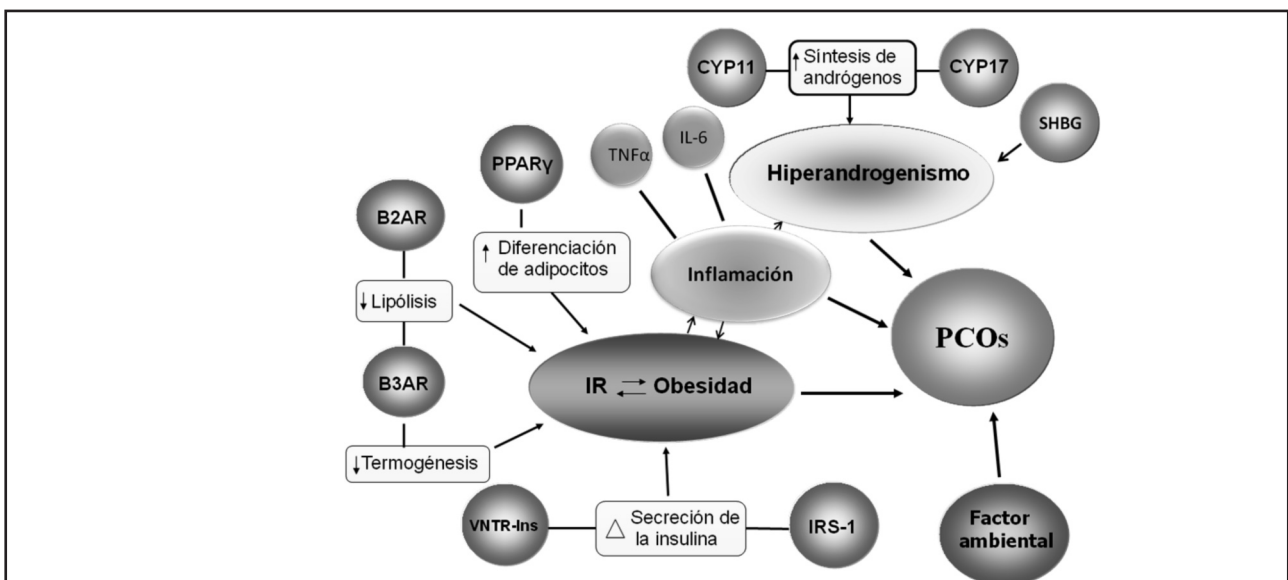


Figura1. Interacción de factores ambientales y de riesgo genético para el desarrollo de obesidad, insulino-resistencia, inflamación e hiperandrogenismo que resultan en un fenotipo de PCOs.

candidatos, se consideró a la patología con sus características más sobresalientes como lo son el fenotipo hiper-androgénico, y la insulino-resistencia que constituyen los dos ejes fundamentales de la misma.

El síndrome de ovarios poliquísticos, ofrece un modelo donde se establece una inter-relación endocrino-metabólica que constituye la base de la patología.

Teniendo en cuenta estas alteraciones metabólicas se postulan como genes candidatos implicados en la etiología de este desorden a aquellos involucrados en los mecanismos de síntesis o regulación mencionados.

Genes involucrados en la síntesis y acción de la insulina: INS-VNTR (gen de la insulina), IRS-1 (gen del sustrato del receptor de la insulina tipo 1).

Genes involucrados en la esteroideogénesis: CYP 17 (gen que codifica para 17 α hidroxilasa), CYP 11 (gen que codifica para P450scc), CYP 19 (gen que codifica para la aromatasas).⁵

Genes involucrados en otros caminos metabólicos: PPAR gamma (Receptor activado de proliferador de peroxisomas tipo γ), ADRB (receptores adrenérgicos), CAPN-10 (calpaina 10).⁵

La lista de genes candidatos se amplía con las distintas investigaciones que van proponiendo nuevos genes. Entre ellos: gen receptor de andrógenos, receptor de LH, SHBG, FTO, TNF α , IL-6, etc.

A continuación se presenta una descripción de los genes candidatos relacionados con PCOs.

Genes involucrados en la síntesis y acción de la insulina:

Gen de la insulina (INS): El gen de la insulina ubicado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), fue postulado como uno de los genes candidatos en el desarrollo de la insulino-resistencia y obesidad. Estudios experimentales, han sugerido que el mecanismo de señalización de la insulina afecta el crecimiento somático y está asociado a la ganancia de peso. El VNTR ubicado en el promotor de este gen a -596pb del codón de iniciación, está constituido por una estructura repetitiva de 14-15pb. Dependiendo del número de repeticiones, se han clasificado los alelos como clase I, clase II y clase III. Este polimorfismo de repetición ha sido relacionado con diferentes desórdenes como diabetes tipo 2, síndrome de poliquistosis ovárica, obesidad, e insulino-resistencia. Los estudios publicados indican que el rol biológico de este VNTR es modular la expresión del gen de la insulina, pero el papel exacto de los distintos alelos no está totalmente definido, ya que los conocimientos publicados al respecto aún revelan resultados conflictivos.⁶⁻⁷ También se asoció este minisatélite a la regulación de la expresión del gen IGF-II, quien juega un rol clave en el

crecimiento fetal y desarrollo post natal. Estudios *in vitro* han sugerido que el alelo de clase I podría determinar un mayor nivel de expresión del gen de la insulina.

El efecto directo de la insulina sobre la esteroideogénesis en el ovario, sería la clave para entender la relación entre la resistencia periférica a la insulina, la disfunción de la célula β pancreática y el hiperandrogenismo gonadal característicos de PCOs. El estado de insulino-resistencia, lleva a una hiperinsulinemia plasmática, que actúa directamente sobre el ovario aumentando la producción de andrógenos. A su vez la insulina también actúa en forma sinérgica con la LH, provocando un arresto del crecimiento folicular en ovario, conduciendo a la formación de quistes y provocando un arresto del proceso ovulatorio.

Cuando se trata de relacionar este síndrome con la presencia de una clase determinada del VNTR del gen de la insulina, las publicaciones son controvertidas. Waterworth y colaboradores,⁸ fueron los primeros en encontrar una evidencia del rol del minisatélite del gen de la insulina y la susceptibilidad a desarrollar PCOs, ellos encontraron una asociación directa entre la presencia del alelo de clase III en condición de homocigosidad con el desarrollo de PCOs. Por su parte Urbanek y su grupo no encontraron ningún tipo de asociación entre la presencia de un alelo determinado de este VNTR y el desarrollo de PCOs.⁹

El mayor estudio realizado en PCOs buscando asociación con el VNTR del gen de la insulina fue realizado por Powel BL y colaboradores donde se analizaron 3500 pacientes. Ellos no encontraron una asociación positiva entre la presencia del alelo III y PCOs, aunque los datos no excluyen un rol menor del VNTR del gen de la insulina en el desarrollo de la patología.

Sustrato del receptor de la Insulina (IRS-1): La insulina, como se mencionó previamente, ejerce su acción a través de su receptor ampliamente distribuido en los diferentes tejidos, y a partir de allí, se produce una cascada de fosforilaciones donde el IRS-1 tiene un papel fundamental principalmente en tejido adiposo y esquelético y el IRS-2 en ovario.^{10,11} También es importante destacar la fundamental acción de la molécula de IRS-1 en el correcto funcionamiento de la célula β pancreática. Hay numerosos estudios que indican que el polimorfismo más frecuente y el más ampliamente estudiado en IRS-1: Gly972Arg, tiene una marcada acción sobre la secreción de la insulina y la señalización de la misma en los distintos tejidos.^{12,13}

La presencia de la variante Arg en la posición 972 dificulta el correcto acoplamiento del IRS-1 con la subunidad p 85 de la Fosfatidil Inositol 3 Kinasa (PI3K), segunda molécula involucrada en la cascada de señalización de la insulina.

Numerosos estudios muestran que la presencia de variantes alélicas (Arg972) en este gen ubicado en el cromosoma 2 (2q36) jugaría un rol en el desarrollo de insulino-resistencia en PCOs. La relación entre el polimorfismo del gen IRS-1 y el nivel de andrógenos surge de la hipótesis que la insulina actúa como factor de crecimiento en el ovario a través de su receptor y del receptor de IGF II. La cascada de señalización en este tejido está a cargo del IRS-2 por lo tanto la acción de dicha hormona en el ovario no se ve afectada por la presencia de la variante alélica mencionada, fenómeno que se traduce en un exceso de producción de andrógenos a nivel de ovario. Si bien los resultados publicados son controvertidos, hay autores como Sir Peterman¹⁴ que ha reportado una mayor frecuencia de la variante alélica mencionada en las mujeres con PCOs que en el grupo control, pero otros no han hallado dicha relación.^{15, 16}

Genes involucrados en otros caminos metabólicos: tejido adiposo

PPAR γ (Receptor activado de proliferador de peroxisomas tipo γ) es un receptor nuclear que tiene varios ligandos sintéticos y naturales. El mismo actúa como un factor de transcripción y su función es estimular la expresión de genes responsables del crecimiento y diferenciación de adipocitos, además de estimular la expresión de genes que aumentan la sensibilidad periférica a la insulina.¹⁷

El PPAR γ es el receptor para las tiazolidinonas (TZDs), drogas sensibilizadoras a la insulina, las cuales se emplean en el tratamiento de la resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2.

En este gen ubicado en el cromosoma 3 (3p25), se ha hallado un polimorfismo frecuente (Pro12 Ala) en el segundo exón del gen, la presencia del alelo Ala se asocia con un aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución del riesgo de aparición de diabetes tipo 2.

De acuerdo a los estudios publicados, el polimorfismo Pro12Ala en diferentes poblaciones, se asoció con un bajo riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, y una incrementada insulino-sensibilidad.^{18, 19}

Con respecto a estudios realizados con pacientes con PCOs, los resultados publicados, en general asocian la presencia del alelo Ala con una mayor insulino-sensibilidad y un bajo nivel de andrógenos circulantes.^{20, 21, 22}

Estos hallazgos indican que el PPAR γ desempeña un papel crucial en la biología de la célula adiposa y en la fisiopatología de la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina.

Varios genes implicados en la adipogénesis y en el metabolismo energético están bajo la regulación positiva del PPAR γ , es a través de estas moléculas que

se produce la acción sensibilizadora a la insulina, entre estas moléculas se puede mencionar la lipoproteína lipasa, la proteína transportadora de ácidos grasos y la Acil CoA sintetasa.

ADRB3 (receptor β 3 adrenérgico): El receptor adrenérgico β 3 está codificado por el gen ADRB3 localizado en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12-p11.2). Este receptor pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G, y todos sus miembros se caracterizan por poseer un extremo amino terminal glicosilado extracelular y un extremo carboxilo terminal intracelular. Posee siete dominios transmembrana unidos por 3 loops intracelulares y 3 extracelulares.²³

Este gen, fundamentalmente se expresa en tejido adiposo y juega un importante rol en la estimulación de la termogénesis y movilización de lípidos mediada por catecolaminas. En la última década, han sido numerosas las investigaciones dirigidas a entender el rol de los polimorfismos en el receptor adrenérgico β 3 y su asociación con los desórdenes metabólicos.

La mayoría de las mujeres que padecen este desorden endócrino-metabólico (PCOs) desarrolla obesidad, la cual presenta factores de riesgo genético, uno de ellos es el polimorfismo Trp64Arg en el gen ADRB3 que codifica para el receptor adrenérgico β 3, el cual predispone a los sujetos al desarrollo de insulino-resistencia y posterior obesidad. La importancia clínica de este defecto, reside en que disminuye tanto la lipólisis como la tasa metabólica, ya que se asocia a una señal alterada del receptor adrenérgico β 3.

Si bien, existen resultados controvertidos de la relación entre la presencia del polimorfismo y el desarrollo de PCOs, hay numerosos estudios que avalan dicha relación.^{24, 25}

ADRB2 (receptor β 2 adrenérgico): El receptor β 2 adrenérgico, (β 2AR) está codificado por el gen ADRB2 ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31.32), también involucrado en la lipólisis mediada por catecolaminas y en la tasa metabólica.

Se han identificado un número de variantes polimórficas en este gen que dan origen a 12 diferentes haplotipos, de los cuales 3 son los más frecuentes. Las variantes genéticas que dan origen a estos 3 haplotipos más frecuentes son los polimorfismos: Arg16Glu; Gln27Glu; ubicados en la zona codificante y dos SNPs (single nucleotide polymorphism) en las posiciones -20 (T/C) y -47 (T/C) en la región del péptido BUP (β 2AR *upstream peptide*) Este péptido llamado BUP de 19 aminoácidos, no forma parte de la proteína y es el responsable de modular la expresión celular del receptor.²⁶

Muchos autores han investigado el rol de los distintos polimorfismos en la función del receptor $\beta 2$ y su asociación a distintas patologías, entre ellas obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemias ²⁷.

En tejido adiposo se expresan ambos receptores $\beta 2$ y $\beta 3$, por lo que se podría pensar que ambos interactúan y compensan si hay alguna anomalía en uno de ellos. De esta manera una variante disfuncional de uno de ellos podría ser enmascarada por la actividad del otro; solo cuando ambos presenten polimorfismos que deterioren su actividad, sería fácilmente detectable. El rol del $\beta 2AR$ en la etiología de la obesidad ha sido estudiado por diversos grupos que obtuvieron resultados controvertidos ^{28, 29, 30}. Los haplotipos mencionados contribuyen en forma directa a la predisposición genética para el desarrollo del fenotipo de PCOs, condición a la cual aportan cada uno de los SNPs incluidos en los referidos haplotipos.

La relación de los haplotipos de este gen, y la patología está dada por el claro desorden metabólico que presentan estas pacientes, con un eje central de insulino-resistencia ³¹.

Se ha descrito una lipólisis defectuosa en el tejido adiposo visceral en pacientes con PCOs, esta situación, podría deberse entre otras causas a la presencia de los distintos SNPs en los receptores adrenérgicos.

Genes relacionados con la esteroideogénesis en el ovario:

CYP11 α : este gen localizado en el cromosoma 15, codifica para la enzima P450_{scc} (colesterol side chain cleavage). Esta enzima cataliza el paso limitante en la esteroideogénesis como lo es la conversión de colesterol en pregnenolona. En investigaciones realizadas en cultivo de células de la teca del ovario de pacientes con PCOs, se observó un mayor grado de expresión de este gen en estas células provenientes de pacientes con PCOs, con respecto a los cultivos de células provenientes de controles sanos. ³².

El promotor de este gen, contiene un microsatélite que consiste en la repetición de un pentanucleótido (TTTTA) de 4, 6, 8, y 9 veces y se ubica a -528 pares de bases del sitio de iniciación.

El alelo más frecuente tiene un número de repeticiones igual a 4, y mayores números de repeticiones, n con valores de 6, 8 ó 9; fueron asociados a fenotipos hiper-androgénicos.

Gharani y colaboradores, reportaron en 1997 la ausencia de 4 repeticiones de este microsatélite en pacientes con PCOs³³ y también se asoció a este alelo n distinto a 4 con elevados niveles de testosterona plasmática^{34, 35}.

Estos resultados no fueron confirmados por otros grupos de investigadores como Daneshmand.^{36, 37, 38}

Se postuló que este microsatélite en la región promotora del gen participaría en la regulación de la expresión de dicho gen, provocando anomalías en la síntesis de andrógenos tanto en ovario como en glándula adrenal, ya que como se mencionó, esta enzima es el paso limitante en dicha síntesis en ambos órganos.

De esta manera se puede considerar al gen CYP11 α como uno de los genes cuyo polimorfismo sería uno de los responsables del desarrollo de hiperandrogenemia, y por esto considerarlo como marcador de riesgo para el desarrollo de tal fenotipo.

El hecho que el microsatélite de la región promotora actúa regulando la expresión del gen, fue postulado por autores que encontraron una alta similitud con mecanismos de regulación propuestos para otros VNTR en genes como la apolipoproteína (a) ³⁹.

Si bien la desregulación en la síntesis de andrógenos observada en las pacientes con PCOs, sugiere la presencia de algún defecto intrínseco en esta vía metabólica responsable de la producción de andrógenos, también se debe considerar el estímulo sostenido por parte de la LH sobre las células de la teca y la acción sinérgica de la insulina en las mismas células.

CYP17 α : codifica para la enzima 17-20 α hidroxilasa 17-20 liasa. El gen CYP17 se localiza en el cromosoma 10(10q24.3) y en la región promotora contiene un polimorfismo (T/C) a -34 pares de bases del sitio de iniciación, que modularía la expresión de la enzima. Esta enzima cataliza un paso clave en la síntesis de andrógenos tanto en glándula adrenal como en ovario. Rosenfield y colaboradores, en 1990⁴⁰ describieron el concepto de una exagerada respuesta por parte de la glándula adrenal y del ovario y nombraron a la enzima 17-20 α hidroxilasa como la responsable de esta incrementada síntesis y secreción de andrógenos en las pacientes con PCOs.

Muchos autores han asociado la presencia del alelo C con el aumento de testosterona plasmática en las pacientes con PCOs^{35, 41, 42}. Otros autores, sin embargo, han fallado en la búsqueda de esta asociación, y lo han descrito como un polimorfismo sin consecuencias funcionales. ⁴³

El polimorfismo T/C en la región promotora del gen, crea un nuevo sitio de unión para el factor de transcripción Sp-1; algunos autores sostienen que este sitio es funcional y aumentaría la expresión del gen, y consecuentemente aumentaría la producción de andrógenos en las células de la teca del ovario. ⁴² También fue confirmado por otros autores que los niveles de ARNm de CYP11

y CIYP17 en células de la teca del ovario estaban aumentados en muestras provenientes de pacientes con PCOs con respecto a muestras de un grupo de mujeres sanas. El mecanismo propuesto para explicar el incremento en la expresión de estos genes reside en las diferencias genéticas de los promotores de dichos genes^{32,44}.

Por otro lado autores como Daneshmand S, no consideran funcional a este nuevo sitio de unión al factor Sp-1 y adjudican las diferencias en el grado de expresión de este gen a variables de otra índole.³⁷

Si bien se ha excluido como causa principal del hiperandrogenismo a este polimorfismo, no se descarta a este gen como uno de los genes candidatos cuyo SNP contribuiría a aumentar la síntesis y secreción de andrógenos en las células del ovario.

Genes involucrados en otros caminos metabólicos: inflamación crónica

Se ha descrito una correlación directa entre los marcadores de inflamación crónica y el grado de insulino-resistencia, que refleja el hecho que la inflamación crónica es uno de los mecanismos involucrados en la obesidad asociada a insulino-resistencia. Dentro de estos marcadores, están TNF α (tumor necrosis factor α), IL-6 (interleukina 6), R IL-6 (receptor de la IL-6), PCR (proteína C reactiva), homocisteína entre otros.

TNF α : Es una adipocitokina que media la respuesta inmune e inflamatoria. Se expresa en tejido adiposo y músculo. Esta citokina, induce la lipólisis en tejido adiposo y estimula la respuesta de fase aguda a través de la estimulación de la producción hepática de PCR. Esta citoquina secretada por el tejido adiposo visceral presenta una relación directa de concentración con el grado de obesidad. En pacientes obesos está sobre expresado. Produce insulino-resistencia por inhibir la auto-fosforilación del receptor de insulina. Por otro lado también estimula la esteroideogénesis, al fosforilar los residuos de Ser de la enzima 17 α hidroxilasa.⁴⁵ El gen que codifica para esta citokina su localiza en el cromosoma 6 (6p21.3) y presenta un SNP en la posición -308 G/A. Este SNP se relaciona con el nivel de expresión del gen. Algunos estudios han reportado altos niveles de esta citoquina en pacientes con PCOs, pero otros autores han refutado estos resultados.^{46,47}

Finalmente un gen que merece ser mencionado es el gen que codifica para la proteína transportadora **SHBG** (sex hormone-binding globulin), la cual regula la cantidad de andrógenos libres disponibles. Está descrito en este gen la delección de una base en el exón 8, que produce un codón de stop prematuro. Se trató de asociar esta mutación al rasgo hiperandrogénico de las pacientes

con PCOs pero no se encontró correlación. Otros autores estudiaron un repetitivo de 5 bases (TAAAAT)_n en la región promotora del gen que fue asociado a la presencia de hirsutismo, PCOs y menarca retardada^{48,49,50}.

Conclusiones

Por todo lo expuesto se debe considerar como dos pilares fundamentales del síndrome de ovarios poliquísticos a la presencia de insulino-resistencia e hiperandrogenismo, y plantear como mecanismos moleculares de dicha patología a la sumatoria de factores genéticos de riesgo que favorecen el desarrollo de este desbalance endocrino-metabólico que presentan las pacientes, en interacción con un factor ambiental desencadenante que contribuye a la aparición del síndrome, siendo el fenotipo resultante la sumatoria del impacto de cada uno de los SNPs en los distintos genes involucrados.

Finalmente, la posibilidad de entender las bases moleculares del síndrome permite arribar a una terapéutica dirigida a los puntos clave del desorden endocrino-metabólico, no solo para mejorar la sintomatología de las pacientes sino también para evitar las probables complicaciones posteriores.

Bibliografía

- 1-Dunaif A. Insulin in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):341-59
- 2-Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6
- 3-Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without PCOS: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72(1):32-40
- 4-Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):2027-31
- 5-Urbaneck M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(15):8573-8
- 6-Kennedy G, German M, Rutter W. The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM regulates insulin transcription. *Nature Genet* 1995;9:293-8
- 7- Paquette J, Giannoukakis N, Polychronakos C, Vafiadis P, Deal C. The INS 5' variable number of tandem repeats is associated with IGF2 expression in humans. *J Biol Chem* 1998;273:14158-64

- 8-Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997;349:986-90
- 9-Urbanek M. The genetic of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 Feb;3(2):103-11
- 10-Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, Terauchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature (London)* 1994;372:182-6
- 11-Pederson T, Rondione CM. Regulation of proteins involved in insulin signaling pathways in differentiating human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:162-8
- 12-Federici M, Hribal ML, Rannalli M, Marselli L, Porzio O, Lauro D, Borboni P, Lauro R, Marchetti P, Melino G, Sesti G. The common Arg⁹⁷² polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes apoptosis of human pancreatic islets. *FASEB J* 2001;15:22-4
- 13-Stumvoll M, Fritsche A, Volk A, Stefan N, Madaus A, Maerker E, Teigeler A, Koch M, Machicao F, Häring H. The Gly972Arg polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene contributes to variation in insulin secretion in normal glucose-tolerant humans. *Diabetes* 2001;50:882-5
- 14-Sir-Peterman T, Perez Bravo F, Angel B, Maliqueo M, Calvillan M, Palomino A. G972R polymorphism of IRS-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2001;44:1200-1
- 15-El Mkaem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefèbvre P, Renard E, Gris JC, Cros G, Daurès JP, Bringer J, White MF, Grigorescu F. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2001;50:2164-8
- 16-Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI. Relationship of insulin receptor substrate-1 and-2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4297-300
- 17-Celi F, Schuldiner A. El papel del receptor activado de proliferador de peroxisomas tipo gamma en la diabetes y la obesidad. *Current Diabetes Reports Latin America*. 2002, I: 410-6
- 18-Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Hansen L, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Drivsholm T, Berglund L, Hansen T, Lithell H, Pedersen O. Studies of the Pro 12Ala polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant caucasians. *Diabetologia* 2001;44:1170-6
- 19-Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genet* 2000;26:76-80
- 20-Hahn S, Fingerhut A, Khomtsov U, Khomtsov L, Tan S, Quadbeck B, Herrmann BL, Knebel B, Muller-Wieland D, Mann K, Janssen OE. The peroxisome proliferators activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 May;62(5):573-9
- 21-Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M, Helisalmi S, Hippelainen M, Koivunen R, Tapanainen JS, Laakso M. Polymorphism in the peroxisome proliferators-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 Mar;18(3):540-3
- 22-Hara M, Alcoser SY, Qadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with Pro(12) Ala polymorphism in the PPAR γ gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):772-5
- 23-Strosberg AD. Structure, function and regulation of the three β -adrenergic receptors. *Obes Res* 1995;3:501S-505S
- 24-Witchel SF, Fagerli J, Siegel J, Smith R, Mitwally MF, Lewy V, Arslanian S, Lee PA. No association between body mass index and β 3-adrenergic receptor variant (W64R) in children with premature pubarche and adolescent girls with hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000;73:509-15
- 25-Perez Bravo F, Echiburua B, Maliqueo M, Santos JL, Sir-Petermann T. Tryptophan 64-arginine polymorphism of β 3-adrenergic receptor in Chilean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:126-31
- 26-Green SA, Turki J, Hall IP, Liggett SB. Implications of genetic variability of human β 2-adrenergic receptor structure. *Pulm pharmacol* 1995;8:1-10
- 27-Hallman DM, Srinivasan SR, Chen W, Boerwinkle E, Berenson G. The β 2-adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism and interactions involving β 2 y β 3-adrenergic receptor polymorphisms are associated with variations in longitudinal serum lipid profiles: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2004;53(9):1184-91
- 28-Mori Y, Kim-Motoyama H, Ito Y, Katakura T, Yasuda K, Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Akanuma Y, Ohashi Y, Kimura S, Yazaki Y, Kadowaki T. The Gln27Glu beta2-adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258:138-40

- 29-Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, Ichikawa F, Nonaka K. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:98-101
- 30-Malczewska-Malec M, Wybranska I, Leszczynska-Golabek I, Niedbal S, Kwasniak M, Hartwich J, Kiec-Wilk B, Motyka M, Szopa M, Dembinska-Klec A. An analysis of the link between polymorphisms of the beta 2 and beta 3 adrenergic receptor gene and metabolic parameters among polish Caucasians with familial obesity. *Med Sci Monit* 2003;9(6):CR277-86
- 31-Ek I, Arner P, Ryden M, Holm C, Thorne A, Hoffstedt J, Wahrenberg H. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92
- 32-Nelson VL, Legro RS, Strauss III JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999;13:946-57
- 33-Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Gen* 1997;6:397-402
- 34-Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianatelli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (tttta)_n at -528base pairs of gene CYP11 α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fert Steril* 2000;73:735-41
- 35-Perez MS, Cerrone GE, Benencia H, Marques N, De Piano E, Frechtel GD. Polymorphism in CYP11alpha and CYP17 genes and the etiology of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(2):129-34
- 36-Tan L, Zhu G. Relationship between the microsatellite polymorphism of CYP11 alpha gene and the pathogenesis of hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005 Apr;22(2):216-8
- 37-Daneshmand S, Weitsman SR, Navab A, Jakimiuk AJ, Magoffin DA. Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side chain cleavage and 17alpha hydroxylase/C (17-20) lyase promoters. *Fert Steril* 2002;77:274-80
- 38-San Millan JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar Morreale HF. Role the pentanucleotide (tttta)_n polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fert Steril* 2001;75:797-802
- 39-Mooser V, Mancini FP, Bopp S, Pethö-Schramm A, Guerra R, Boerwinkle E, Müller HJ, Hobbs HH. Sequence polymorphisms in the apo(a) gene associated with specific levels of Lp(a) in plasma. *Hum Mol Genet* 1995;4:173-81
- 40-Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 α as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-91
- 41-Franks S, White D, Gilling-Smith C, Carey A, Waterworth D, Williamson R. Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries: the role of genetic factors in the regulation of cytochrome P450c17 α . *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:193-203
- 42-Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, Spina GG, Filandrea FA, Tsianateli TC, Bergiele AT, Kouli CR. Polymorphism T/C(-34bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:431-5
- 43-Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 5' Polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4174
- 44-Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17 α hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;58:2304-11
- 45-Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-8
- 46-Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF- α and hyperandrogenism: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3761-7
- 47-Milner CR, Craig JE, Hussey ND, Norman RJ. No association between the -308 polymorphism in the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) promoter region and polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod* 1999;5:5-9
- 48-Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002;109:973-81
- 49-Xita N, Tsatsoulis A, Chatzkyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)_n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5976-80
- 50- Xita N, Tsatsoulis A, Stavrou I, Georgiou I. Association of SHBG gene polymorphism with menarche. *Mol Hum Reprod* 2005;11:459-62