

Deconstruyendo un síndrome: información genómica sobre el SOP. Mecanismos Causales y Clasificación.

Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification

Matthew Dapas¹, and Andrea Dunaif².

¹ Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA

² Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is among the most common disorders in women of reproductive age, affecting up to 15% worldwide, depending on the diagnostic criteria. PCOS is characterized by a constellation of interrelated reproductive abnormalities, including disordered gonadotropin secretion, increased androgen production, chronic anovulation, and polycystic ovarian morphology. It is frequently associated with insulin resistance and obesity. These reproductive and metabolic derangements cause major morbidities across the lifespan, including anovulatory infertility and type 2 diabetes (T2D).

Despite decades of investigative effort, the etiology of PCOS remains unknown. Familial clustering of PCOS cases has indicated a genetic contribution to PCOS. There are rare Mendelian forms of PCOS associated with extreme phenotypes, but PCOS typically follows a non-Mendelian pattern of inheritance consistent with a complex genetic architecture, analogous to T2D and obesity, that reflects the interaction of susceptibility genes and environmental factors. Genomic studies of PCOS have provided important insights into disease pathways and have indicated that current diagnostic criteria do not capture underlying differences in biology associated with different forms of PCOS.

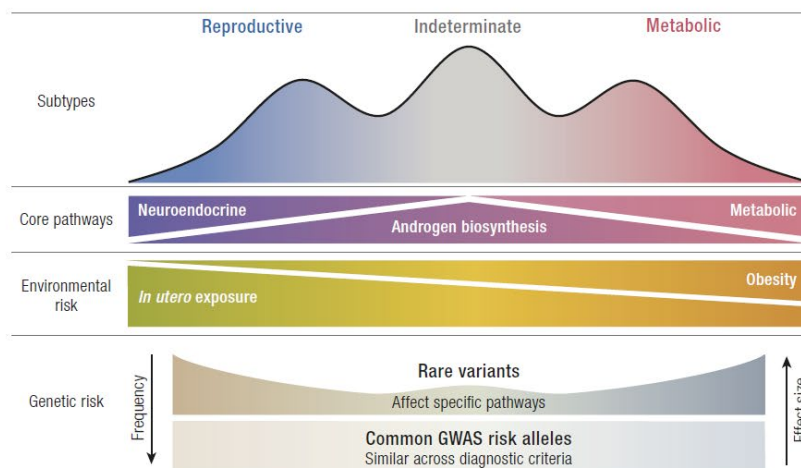
We provide a state-of-the-science review of genetic analyses of PCOS, including an overview of genomic methodologies aimed at a general audience of non-geneticists and clinicians. Applications in PCOS will be discussed, including strengths and limitations of

each study. The contributions of environmental factors, including developmental origins, will be reviewed. Insights into the pathogenesis and genetic architecture of PCOS will be summarized. Future directions for PCOS genetic studies will be outlined.

Key Words: polycystic ovary syndrome, PCOS, androgen excess, genetics, genomics, epigenetics

Abbreviations: AES, Androgen Excess Society; AMH, anti-Müllerian hormone; BMI, body mass index; ChIP-seq, chromatin immunoprecipitation followed by NGS; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; DZ, dizygotic; EHR, electronic health record; FSH, follicle-stimulating hormone; FSHR, follicle-stimulating hormone receptor; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; GWAS, genome-wide association studies; HA, hyperandrogenism; LD, linkage disequilibrium; LH, luteinizing hormone; LHCGR, luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor; MAF, minor allele frequency; MZ, monozygotic; NGS, nextgeneration sequencing; NICHD, National Institute of Child Health and Human Development; NIH, National Institutes of Health; OD, ovulatory dysfunction; PCO, polycystic ovaries; PCOM, polycystic ovary morphology; PCOS, polycystic ovary syndrome; PheWAS, phenome-wide association study; RCT, randomized controlled trial; SHBG, sex hormone-binding globulin; SNP, single-nucleotide polymorphism; T2D, type 2 diabetes; TDT, transmission disequilibrium test; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing.

Graphical Abstract



COMENTARIO

Dra. Sandra Demayo

Especialista en Ginecológica y Obstetricia. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Especialista en Psiconeuroinmunoendocrinología. Fellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Member of the European Society of Gynecology. Jefa del Área de Endocrinología Ginecológica del Hospital Argerich de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE). Directora Académica de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE).

El presente artículo grafica de manera clara y precisa los mecanismos fisiopatológicos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), sus manifestaciones clínicas, el recorrido histórico de las dificultades diagnósticas y los criterios diagnósticos vigentes. También ahonda en los factores ambientales, epigenéticos y ofrece una revisión del estado del arte de los análisis genéticos del SOP, incluida una descripción general de las metodologías genómicas y dilucida el cambio de paradigma diagnóstico que podría alcanzarse a futuro con el avance de esta línea de investigación.

Se ofrece a continuación una apretada síntesis de los puntos relevantes que caracterizan al SOP abordados en este trabajo.

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente en mujeres en edad reproductiva con una prevalencia mundial que oscila entre el 4% y el 20%.

Las manifestaciones clínicas primarias del SOP derivan del exceso de andrógenos son anovulación, alteraciones del ciclo menstrual, morfología de ovario poliquístico (MOP), acné e hirsutismo, mientras que las manifestaciones secundarias incluyen múltiples trastornos metabólicos, cardiovasculares y psicológicos. El SOP probablemente incluya un grupo de diferentes enfermedades con fenotipos clínicos similares pero distintos procesos fisiopatológicos subyacentes. En el SOP los trastornos reproductivos y metabólicos se superponen y potencian de manera tal que no puede ser determinado el punto de partida del círculo vicioso que caracteriza al síndrome¹.

El diagnóstico de SOP se basa en los criterios de Rotterdam (2003), que requiere al menos dos de tres criterios: anovulación crónica, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímicos y la MOP. Esta última definida como la imagen ovárica ecográfica con la presencia de un número de 20 folículos por ovario y/o un volumen ovárico 10 mL en cualquiera de los ovarios.

Un diagnóstico formal de SOP requiere que las condiciones de disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, síndrome de Cushing y los tumores secretores de andrógenos de ovario y glándulas suprarrenal sean excluidos.

Aunque no se hace mención en estos criterios a las alteraciones del metabolismo de la insulina en las últimas décadas se ha considerado a la resistencia a la insulina (IR) como una característica clave en la etiopatología del SOP.

La IR y la consiguiente hiperinsulinemia compensatoria contribuyen a la disregulación endocrina aumentando el riesgo de enfermedad cardiometabólica, como la tolerancia a la glucosa alterada, DBT tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico y los trastornos del ánimo, y también contribuye a los signos clínicos típicos del hiperandrogenismo, como acné, hirsutismo y tiene un rol central en las dificultades reproductivas afectando la ovulación, el desarrollo endometrial, la supervivencia del blastocisto promoviendo complicaciones del embarazo y determinando programación fetal².

A pesar de su alta incidencia, la etiología del SOP aún no se ha sido completamente dilucidada. La naturaleza heterogénea de este complejo trastorno resulta de la concurrencia combinada de factores genéticos, ambientales, endocrinos, psicológicos y conductuales¹.

La participación de mecanismos epigenéticos en la etiopatología de SOP atrae cada vez más la atención de los investigadores a partir del estudio de la programación fetal. Los mecanismos epigenéticos proporcionan un margen adaptativo de control en la modulación de la expresión genética. De esta manera, los órganos y sistemas pueden adaptarse a un entorno cambiante para asegurar su supervivencia. Los mecanismos epigenéticos relevantes incluyen la metilación del ADN, la modificación de histona, la fosforilación de proteínas y el ARN no codificantes¹.

El SOP resulta ser un modelo ostensible de epigenética no obstante la interacción entre los factores genéticos y ambientales posnatales resultan cruciales. La exposición al exceso de esteroides (glucocorticoides y/o andrógenos) durante los períodos críticos fetales genera modificaciones epigenéticas. La programación fetal determinaría la variante fenotípica según la etapa durante la cual el feto se expuso al exceso de esteroides resultando en mayor trastorno reproductivo si la exposición se produjo durante la conformación de los mecanismo de control neuroendócrino del eje gonadal o mayor desorden metabólico en caso de exposición durante la señalización de adipocitos viscerales.

La hipoxia Fetal por restricción nutricional y/o por alteración placentaria resulta en un retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y en un recién nacido de bajo peso para la edad gestacional (SGA) Para asegurar la supervivencia y reducir el gasto se genera un fenotipo fetal ahorrador con hiperactividad

del eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal con aumento de glucocorticoides para la redistribución del flujo sanguíneo fetal hacia los órganos vitales. Este exceso de glucocorticoides es responsable de las modificaciones epigenéticas. Las mujeres que nacieron con SGA presentan mayor riesgo de desarrollar SOP y trastorno metabólico cuando se expone al superávit nutricional. La programación fetal por el exceso de andrógenos se produce por distintas condiciones que aumenten los niveles de andrógenos durante la gestación como obesidad, DBT tipo 2, SOP, IR o por aumento de peso excesivo durante el embarazo³.

Es extremadamente difícil proporcionar un informe completo y preciso sobre la genética de un trastorno altamente poligénico y multifactorial como el SOP debido a su compleja etiología.

La mayoría de los genes que tienen cualquier impacto en el funcionamiento de los ovarios puede estar involucrado en el desarrollo del SOP. Además, la existencia de diferentes fenotipos de SOP hace que la investigación genómica sea más compleja y difícil de dilucidar.

Los diferentes tipos de genes involucrados se dividen en varios grupos: genes involucrados en la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal, genes implicados en acciones de hormonas esteroides, acción y regulación de gonadotropinas, genes implicados en acción y secreción de insulina, genes con impacto en la homeostasis energética y genes implicados en enfermedades inflamatorias crónicas⁴.

Investigaciones recientes realizadas en modelos animales indican un mayor riesgo de desarrollar el fenotipo SOP entre las crías femeninas de mujeres con síndrome SOP destacando la importancia de lograr una comprensión completa de los mecanismos moleculares involucrados y de los genes participantes⁴.

El agrupamiento familiar de casos de SOP ha indicado una contribución genética.

El patrón de herencia es habitualmente no men-

deliano consistente con una arquitectura genética compleja, análoga a la DBT Tipo 2 y la obesidad, que refleja la interacción de la susceptibilidad genética y factores ambientales. Los estudios genómicos del SOP han brindado información importante sobre las vías de la enfermedad y han indicado que los criterios de diagnóstico actuales no captan las diferencias subyacentes en la biología asociadas con las diferentes formas del SOP.

En los últimos años los análisis genéticos modernos han confirmado una importante contribución de la variación genética a la patogenia de SOP. Se han identificado numerosos alelos comunes de riesgo, lo que implica varias vías etiológicas plausibles relacionado con la función neuroendocrina, reproductiva y metabólica.

Mientras tanto, estudios en animales han demostrado que los cambios epigenéticos por las exposiciones en el medioambiente uterino pueden perpetuar los fenotipos del SOP en múltiples generaciones, ofreciendo un posible mecanismo de riesgo de SOP familiar no genético.

Serán necesarios estudios con análisis funcionales posteriores para determinar el significado biológico de la variación genética y su contribución al desarrollo del SOP.

La heterogeneidad fenotípica y genética del SOP indica claramente la necesidad de alejarse de diagnóstico de SOP basado en la opinión de expertos e implementar criterios basados en mecanismos biológicos. Al deconstruir el síndrome en sus componentes centrales, la genómica está liderando la transición hacia medicina de precisión para el SOP⁵.

Los análisis genéticos en curso prometen dilucidar los distintos etiologías del SOP, lo que permitirá la transición hacia medicina de precisión y el desarrollo de terapias dirigidas para revertir y eventualmente prevenir el desarrollo de esta enfermedad crónica con implicaciones para la salud a lo largo de toda la vida de la mujer.

Referencias

1. Szukiewicz, D.;Trojanowski, S.; Kociszewska, A.;Szewczyk, G. Modulation of the Inflammatory Response in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)—Searching for Epigenetic Factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 14663. <https://doi.org/10.3390/ijms232314663>
2. Petrillo, T.; Semprini, E.;Tomatis, V.; Arnesano, M.;Ambrosetti, F.; Battipaglia, C.; Sponzilli, A.; Ricciardiello, F.; Genazzani, A.R.; Genazzani, A.D. Putative Complementary Compounds to Counteract Insulin-Resistance in PCOS Patients. *Biomedicine* 2022, 10, 1924.<https://doi.org/10.3390/biomedicine10081924>
3. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, García-Velasco J, Fontes J, Álvarez M, Álvarez C, Acevedo B; Group of interest in Reproductive Endocrinology (GIER) of the Spanish Fertility Society (SEF). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jan;35(1):25-39. doi: 10.1007/s10815-017-1047-7. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28951977; PMCID: PMC5758469.
4. Wawrzkiwicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, Madej P. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 25; 21(19):7054. doi: 10.3390/ijms21197054. PMID: 32992734; PMCID: PMC7582580.
5. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev.* 2022 Nov 25;43(6):927-965. doi: 10.1210/edrv/bnac001. PMID: 35026001; PMCID: PMC9695127.