

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

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

Matthew Dapas<sup>1</sup>, and Andrea Dunaif<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA

<sup>2</sup> 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.

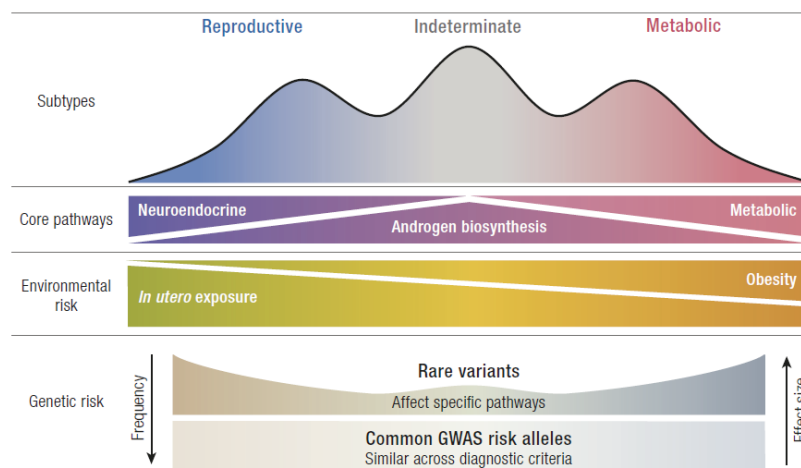
We provide a state-of-the-science review of genetic analyses of PCOS, including an overview of genomic methodologies aimed at a general audience of non-geneticists and clinicians. Applications in PCOS will be discussed, including strengths and limitations of

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 síndrome<sup>1</sup>.

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 desregulación 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 fetal<sup>2</sup>.

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 conductuales<sup>1</sup>.

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 codificantes<sup>1</sup>.

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 embarazo<sup>3</sup>.

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 crónicas<sup>4</sup>.

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 participantes<sup>4</sup>.

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

El patrón de herencia es habitualmente no mendeliano 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 SOP<sup>5</sup>.

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. *Biomedicines* 2022, 10, 1924.<https://doi.org/10.3390/biomedicines10081924>
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/enedrev/bnac001. PMID: 35026001; PMCID: PMC9695127.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NonCommercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

**COMENTARIO**

Dra. Gloria Edith Cerrone

Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Diabetes y metabolismo. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM, UBA-CONICET). Facultad de Farmacia y Bioquímica-Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires

**Resumen**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las principales alteraciones endócrinas y reproductivas que afecta hasta un 15% de las mujeres en edad reproductiva. Es una condición multifactorial compleja con orígenes genéticos y ambientales, influenciado por el estilo de vida.

El trabajo mencionado realiza una excelente y profunda investigación que brinda información actualizada para el conocimiento de las bases clínicas, bioquímicas y un enfoque exhaustivo sobre la arquitectura genética; así como, el entendimiento del impacto de los factores ambientales intrauterinos. Se describen directrices futuras a partir de los estudios genéticos del SOP.

En el presente trabajo se analizará la revisión de **Matthew Dapas y Andrea Dunaif: Deconstruyendo un síndrome: información genómica sobre el SOP. Mecanismos Causales y Clasificación**<sup>1</sup>.

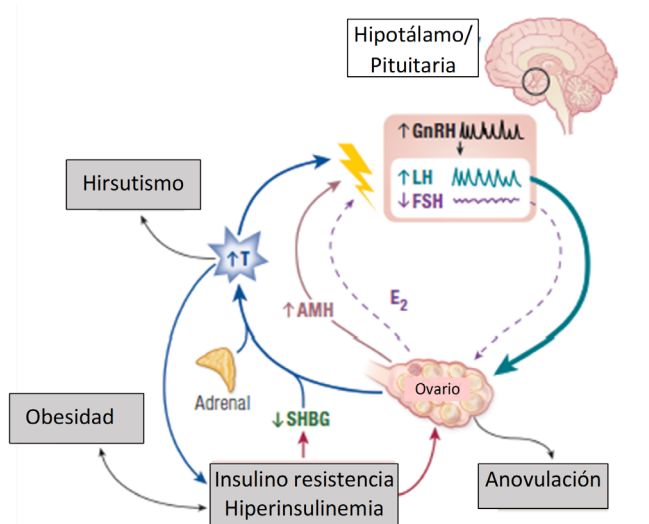
El primer abordaje del trabajo remarca detalladamente los aspectos de la Fisiopatología del SOP que caracterizan a los fenotipos reproductivo y metabólico. El SOP se caracteriza por una constelación de anomalías endócrinas y reproductivas

interrelacionadas, que incluye trastornos de la secreción de gonadotropina, aumento de la producción de andrógenos, anovulación crónica y morfología de ovario poliquístico<sup>2</sup>. El SOP es más que una patología reproductiva; se asocia con trastornos metabólicos como obesidad, resistencia a la insulina (RI) que contribuyen a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, además de infertilidad anovulatoria.

En el trabajo revisado se presenta una exhaustiva revisión de las características del fenotipo reproductivo como una constelación de alteraciones hormonales reproductivas interrelacionadas a modo de "círculo vicioso", y del fenotipo metabólico caracterizado por insulino-resistencia e hiperinsulinemia; que se pueden observar en el SOP (Figura 1). Con respecto a los aspectos metabólicos, se centran particularmente en la resistencia a la insulina como contribuyente principal, sin realizar la descripción de otros aspectos metabólicos que se observan en el síndrome como dislipemia, estrés oxidativo, síndrome metabólico, inflamación, etc.; si bien los mismos pueden ser consecuencia de su asociación a obesidad u otras patologías metabólicas concomitantes.

Un primer desafío que se presenta en la clínica es el adecuado **Diagnóstico de las pacientes con SOP**. Existen diferentes criterios de diagnóstico que pueden afectar la evaluación de los pacientes y, por otra parte, impactan en la prevalencia e incidencia del síndrome en diferentes poblaciones. El trabajo de Dapas y Dunaif<sup>2</sup> refleja un recorrido crítico sobre los diferentes criterios diagnósticos y evidencias científicas que los avalan. Los diferentes criterios de

**Figura 1.** Fisiopatología del SOP. El "círculo vicioso" del SOP, una constelación de anomalías reproductivas y metabólicas. Abreviaturas: AMH, hormona antimülleriana; E2, estradiol; FSH, hormona estimulante del foliculo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales; T, testosterona. Modificada del trabajo Dapas y Dunaif



diagnóstico para SOP incluyen distintos fenotipos, se encuentran bien presentados y luego resumidos en el cuadro de la Tabla 1 del trabajo<sup>2</sup>. Además, en los últimos años se han brindado recomendaciones basadas en evidencia, por un lado un taller de metodología basada en evidencia sobre SOP patrocinado por el NIH en 2012<sup>3</sup> que revisó el estado actual del tema mediante un panel de expertos y, 2 guías basadas en la evidencia para el diagnóstico y manejo de SOP: la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología en 2013<sup>4</sup> y la Directriz International basada en la evidencia del 2018<sup>5,6,7</sup>. La calidad de la evidencia en la que se basan estas guías en algunos aspectos es baja, siendo necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados que aporten evidencias. Al respecto, es clara la postura de los autores en defensa de los criterios basados en el rol principal del hiperandrogenismo sobre el desarrollo del síndrome.

Las recomendaciones actuales indican los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP en pacientes, al considerar la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico (HA), oligo o amenorrea (OA) y MOP. De acuerdo a su presencia, es posible identificar 4 fenotipos principales, fenotipo A: paciente que presenta todas las características del SOP (OA, HA y MOP); fenotipo B: paciente con alteraciones menstruales e HA (OA e HA); fenotipo C: paciente con HA e imagen de quistes ováricos por ultrasonido (HA y MOP), y fenotipo D: paciente con alteraciones menstruales e imágenes quísticas en ovario (OA y MOP). Estos criterios comprenden un fenotipo normo-androgénico (fenotipo D, no hiperandrogénico o NHA) que no ha sido considerado en los otros 2 consensos descriptos para el diagnóstico de SOP (NIH 1990 y AES 2006)<sup>8</sup>. Aun es controvertido si dicho fenotipo normoandrogénico presenta la misma etiopatogenia que los otros fenotipos y, por lo tanto, si debería formar parte del SOP como se refleja en el trabajo revisado.

En el trabajo se brindan aspectos críticos sobre los criterios diagnósticos de SOP en cuanto a la inclusión de la alteración de la morfología de ovarios poliquísticos (MOP) en debido a su alta prevalencia en mujeres con HA y alteraciones menstruales, aspectos genéticos en común entre los fenotipos, la precisión de los estudios y la expertise en la interpretación de las imágenes de ultrasonido; además de considerar relevante la precisión del estudio de andrógenos en el laboratorio. Cabe agregar también que existen ligeras diferencias para definir el hiperandrogenismo y la irregularidad menstrual entre las recomendaciones, por lo tanto, es una patología que en la práctica es diagnosticada eminentemente

por el fenotipo y que requiere de constante actualización y entrenamiento de los miembros del sistema de salud para identificar adecuadamente los diferentes fenotipos de SOP.

La variación fenotípica observada en las pacientes con SOP es consecuencia de factores genéticos, ambientales y aleatorios, que se pueden analizar para comprender sus contribuciones en el desarrollo y el manejo clínico del SOP. Para evaluar la **contribución genética en SOP** es importante estudiar el agrupamiento familiar de los casos de SOP. La contribución genética asociada a la presencia de oligomenorrea, acné e hirsutismo, estima una heredabilidad general de SOP de un 0,79<sup>9</sup>. Además, individualmente, los componentes hormonales y metabólicos del SOP son altamente hereditarios.

La predisposición genética resulta de la influencia acumulativa de múltiples variantes genéticas<sup>a</sup> (en general variantes de nucleótido simple o SNPs, actualmente denominados SNVs) que proporcionan un pequeño efecto individual e interactúan de manera compleja entre sí y con factores ambientales. El trabajo de Dapas y Dunaif<sup>2</sup> puede considerarse una guía de entrenamiento para clínicos y especialistas endocrinólogos. Recomiendo su lectura minuciosa ya que brinda información fundamental, actualizada y de gran utilidad sobre los estudios genéticos.

En el trabajo, se presentan los diferentes métodos para detectar una variante genética y los enfoques analíticos que permiten probar asociaciones genéticas con rasgos en particular o con SOP. Los **estudios de ligamiento** en familias con múltiples casos permiten identificar locus en el genoma que cosegregan (están ligados) con la presencia de la patología. SOP, como patología de rasgos complejos, presenta una gran variación en el número de genes implicados (poligenicidad), bajo tamaño del efecto alélico y alta heterogeneidad genética (presenta múltiples alelos de predisposición), por lo cual los estudios de ligamiento resultan ineficientes para identificar locus asociados con la patología. Los estudios de ligamiento y asociación han predicho la relación entre las variantes genéticas y el riesgo de SOP entre familias o poblaciones.

Las **Pruebas de asociación genética en cohortes casos-control**, generalmente estuvieron limitadas a los genes candidatos con posible implicancia en una vía particular de la enfermedad, hasta el advenimiento de las tecnologías que permitieron reconocer (genotipar) eficientemente cientos de miles de marcadores simultáneamente. Han permitido identificar una gran cantidad de locus de predisposición con tamaños de efecto modesto que resultan extremadamente sensibles a las diferencias de ascendencia genética entre casos y controles, por

<sup>a</sup> Variante genética: cambios de información genética en una posición del genoma o locus, con respecto a una secuencia de referencia.

lo que muchas veces no han podido ser replicados exitosamente. A pesar de la heterogeneidad del SOP, los estudios de genes candidatos constituyeron la metodología más ampliamente utilizada para delinear las variantes genéticas y analizar la correlación entre la vía de biosíntesis de andrógenos, las que afectan la secreción o acción de la insulina y la etiología del síndrome.

Las **Pruebas de asociación basadas en familias** han permitido encontrar variantes raras causales. La prueba de **desequilibrio de transmisión (TDT)**, basada en tríos compuestos por padres y su descendencia afectada, permite identificar la asociación de un alelo con la enfermedad al observarse un exceso de transmisión entre padres- descendencia afectada. Se puede ampliar a estudios de transmisión familiar (la **prueba de asociación basada en la familia (FBAT)**), para aumentar el poder de detección genética de asociaciones al enriquecer las frecuencias de variantes raras causales en la población de estudio. La **Regresión de puntuación de LD** permite lograr una cuantificación de efectos genéticos aditivos compartidos entre rasgos.

Un gran avance en el conocimiento de la genética implicada en SOP lo impulsaron los **Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS)**, mediante matrices comerciales de genotipado<sup>b</sup> de SNVs que permitieron estudiar simultáneamente cientos de miles de variantes frecuentes (comunes) distribuidas a lo largo de todo el ADN genómico. Los GWAS han logrado la identificación eficiente de regiones génicas candidatas facilitando en gran medida el descubrimiento de nuevos genes y luego de un mapeo fino, la identificación de alelos causales relacionados con SOP.

Es decir que los **GWAS han sido primordiales en la definición de la arquitectura genética de los rasgos complejos** como entidades altamente poligénicas, donde las variantes de un solo gen a menudo confieren múltiples efectos fenotípicos (un fenómeno llamado pleiotropía) y que la mayor parte de la heredabilidad de las enfermedades comunes puede explicarse por los efectos acumulativos de la variación genética común (SNVs).

Los GWAS han permitido la predicción del riesgo genético individual para enfermedades complejas. Es de considerar la importancia de las **puntuaciones de riesgo genético** que facilitarían la estratificación del riesgo para una enfermedad en un rastreo poblacional para encarar una intervención temprana, si bien aún no alcanzan un poder predictivo adecuado y no siempre son extrapolable a todas las poblaciones.

Los **Estudios de asociación del fenotipo completo (PheWAS)** resultan de la integración de los

datos genéticos con los registros electrónicos de salud (RES). En este caso, el paradigma se invierte en PheWAS de tal manera que un catálogo de fenotipos se prueba sistemáticamente para la asociación con un SNV dado. Los PheWAS han permitido comprender mejor las vías implicadas en el desarrollo de la enfermedad incluida la posible identificación de nuevos tratamientos con fármacos o efectos farmacológicos fuera del objetivo.

Las variantes genéticas también pueden servir para inferir el grado en que una enfermedad es causada por una exposición ambiental en un enfoque llamado **Aleatorización mendeliana**. Además, se puede utilizar para determinar si los efectos de las variantes asociadas a la enfermedad influyen de forma independiente al riesgo de la enfermedad o si están mediados a través de determinados factores de riesgo intermediarios. Los GWAS son susceptibles a confusores debidos a la estratificación de la población y la relación críptica entre muestras. Se puede estimar el sesgo de confusión neto de estos efectos utilizando la **regresión de puntuación LD** (desequilibrio de ligamiento) para la cuantificación de los efectos genéticos aditivos compartidos entre los rasgos.

Por último, la **Secuenciación de nueva generación (NGS)** que permite secuenciar (“leer”) millones de secuencia simultáneamente, llevó a una reducción dramática en el tiempo y el costo asociado a la secuenciación genómica. El NGS puede directamente detectar casi todas las posiciones en el genoma, debido al previo conocimiento e identificación de haplotipos en el genoma que comprenden enormes bloques de secuencia genómica “ligada” por lo cual se puede inferir (genotipar) el mismo a partir de un **SNV TAG** (SNV etiqueta). De esta manera permite identificar a todo el bloque sin necesidad de genotipar todos los SNVs del mismo. Al posibilitar detectar todo el genoma en simultáneo permite genotipificar variantes raras y/o mutaciones privadas en ciertos individuos.

Existen diferentes abordajes NGS, a nivel genómico que incluye la medición de la variación genética en todo el genoma llamado **secuenciación del genoma completo (WGS)**, de regiones de codificación de proteínas utilizando **secuenciación del exoma completo (WES)** o en regiones específicas con secuenciación dirigida a ciertos genes a través de **Paneles génicos**; también existen abordajes transcriptómicos y epigenéticos que están descritos en forma clara en la Tabla 2 del trabajo de Dapas y Dunaif<sup>2</sup>.

Los **GWAS** han facilitado grandes avances en la comprensión colectiva en torno a la genética de las poblaciones humanas y de los rasgos complejos del

<sup>b</sup> Identificación de variantes genéticas en ambos cromosomas para un mismo locus o posición en el genoma

SOP. Existen numerosas herramientas de software de código abierto para procesar los datos de secuenciación, clasificar las variantes genéticas según su impacto fenotípico, pero se requiere formación avanzada en bioinformática para garantizar que dichos análisis se realicen correctamente. Este es un detalle no menor a la hora de encarar estudios de patologías complejas y además, como se refleja en esta lectura, también son necesarios estudios genéticos avanzados.

Los estudios genéticos sobre SOP previos a los GWAS utilizaron enfoques de asociación casos-control analizando frecuencias de variantes dentro o cerca de genes candidatos elegidos en función del papel hipotético en vías relacionadas con la enfermedad. Los primeros genes candidatos para SOP incluyeron los implicados en la esteroideogénesis (p. ej., *CYP11A1*, *CYP17A1*, *STAR*), acción de andrógenos y gonadotropinas (p. ej., *FSHR*, *LHCGR*, *SHBG*, *AR*) y resistencia a la insulina (p. ej., *INSR*, *INSVNTR*, *IGF1*, *IGF1R*, *IRS1*, *PPARG*), entre otros. Es destacable que, si bien se encontraron cientos de asociaciones, pocas fueron replicadas debido a una heterogénea estratificación de la población entre casos y controles, no tener en cuenta comorbilidades, pequeños tamaños muestrales y la utilización de diferentes criterios diagnósticos. Un reciente metanálisis sistemático de genes candidatos<sup>10</sup> observó una baja consistencia en los mismos por falta de información sobre los criterios de inclusión de los controles y falta de exclusión de trabajos con inadecuadas distribuciones estadísticas de alelos.

Los GWAS brindaron la capacidad de estudiar en miles de individuos, las variantes genéticas a lo largo de todo el genoma en simultáneo mediante un modelo libre de hipótesis funcional para identificar alelos asociados con la enfermedad o algún rasgo de interés del SOP.

Los 2 primeros GWAS se realizaron con cohortes de chinos Han<sup>11,12</sup> y los casos de SOP definidos según los criterios de Rotterdam. Se identificaron, en conjunto, 11 ubicaciones genómicas con asociaciones significativas (genes implicados: *LHCGR*, *FSHR*, *THADA*, *C9orf3*, *DENND1A*, *YAP1*, *RAB5B/SUOX/ERBB3*, *HMG2*, *TOX3*, *INSR*, *SUMO1P1*). Otros 2 GWAS se realizaron en mujeres de ascendencia europea, el primero usando la definición NIH para los casos SOP<sup>13</sup>; el segundo utilizando casos de SOP autoinformados<sup>14</sup> y luego fueron validados por replicación en cohortes adicionales de casos definidos con criterios Rotterdam y fenotipo NIH. Estos GWAS europeos identificaron 5 asociaciones novedosas *ERBB4*, *IRF1/RAD50*, *GATA4/NEIL2*, *FSHB*, *KRR1*) y replicaron 3 señales de asociación observadas en la población china Han (genes implica-

dos: *THADA*, *C9orf3*, *YAP1*). Dos GWAS de mujeres coreanas<sup>15,16</sup> utilizaron los criterios de Rotterdam, pero no lograron identificar loci asociados significativamente con SOP, probablemente debido a los limitados tamaños muestrales y la presencia de hiperandrogenemia en los controles. En estos estudios toma relevancia el diseño experimental para la elección de controles adecuados y los criterios SOP utilizados para las cohortes de casos.

Un reciente metanálisis de estudios GWAS a gran escala en mujeres con SOP de ascendencia europea<sup>17</sup>, identificó 3 nuevos loci (cerca de *PLGRKT*, *ZBTB16* y *MAPRE1*) y replicó 11 de los loci previamente informados. Este trabajo merece especial atención ya que encontró una arquitectura genética similar para todos los criterios de diagnóstico. Por otra parte, los análisis de aleatorización sugirieron que variantes asociadas con el índice de masa corporal, la insulina en ayunas, el momento de la menopausia, la depresión y la calvicie de patrón masculino juegan un papel causal en el SOP.

Finalmente, un nuevo metanálisis de GWAS<sup>18</sup> que utilizó un diseño novedoso al estudiar casos de SOP algorítmicamente definidos como Rotterdam a partir de RES, provenientes de múltiples biobancos con ascendencias mixtas; identificó un nuevo locus asociado. De esta manera, se abrió un nuevo panorama para el estudio de SOP ya que los casos podrían ser identificados a partir de algoritmos aplicados sobre las RES de biobancos. Actualmente los valores predictivos positivos fueron superiores al 90% en poblaciones enriquecidas para SOP pero será necesario lograr un aumento de la sensibilidad de los mismos (50%).

En total, a través de los GWAS, se han asociado significativamente 20 loci con el riesgo de desarrollar SOP y se han replicado para diferentes ascendencias en estudios más pequeños. Resulta interesante que se comparten variantes de riesgo entre poblaciones chinas y europeas mostrando un origen ancestral de la patología previa a la migración fuera de África<sup>19</sup>.

Cabe destacar que una serie de ubicaciones genómicas de riesgo para SOP identificados por GWAS contienen genes previamente reconocidos como candidatos. Por ejemplo, los genes que codifican los receptores de la hormona luteinizante (*LHCGR*), FSH (*FSHR*) e insulina (*INSR*), lo cual refuerza su impacto funcional e implicación en la patogénesis del SOP. *LHCGR*, gen candidato debido a su papel en la acción de las gonadotropinas presentó una significativa desmetilación y mayor expresión en células de la teca y granulosa de ovarios poliquísticos. La expresión elevada de *FSHR* fue descrita en mujeres con SOP y se identificaron haplotipos asociados

a SOP. El gen que codifica la subunidad beta de FSH, *FSHB*, se ha replicado en GWAS como locus de riesgo. La variante de riesgo principal se encuentra en una región potenciadora de la transcripción de *FSHB*. Además, las variantes de *FSHB* se asociaron significativamente con niveles de *LH* y *FSH* en mujeres de ascendencia europea, y con niveles de *LH* en mujeres de ascendencia china Han.

Otros loci de GWAS incluyen genes que no se habían considerado previamente como candidatos para SOP. Dos alelos de riesgo asociados al desarrollo de T2D que contienen los genes *THADA* y *HMG2* se han relacionado con vías de la enfermedad, como regulador de la termogénesis y como promotor de la adipogénesis y la proliferación de células de la granulosa, respectivamente. Por otra parte, se observó asociación en la zona del gen *DENND1A*, un importante regulador de la biosíntesis de andrógenos en las células de la teca, con expresión regulada aumentada en SOP. El gen *YAP1* que desempeña un papel clave en el desarrollo del folículo ovárico. El locus GWAS que abarca los genes *RAB5B*, *SUOX*, y los genes *ERBB3* se identificaron previamente como alelos de riesgo para la diabetes tipo 1 (T1D). *ERBB4*, que también está en un locus de riesgo para el IMC, al igual que *ERBB3* codifican receptores de la superfamilia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). *ERBB3* ha sido implicado en la apoptosis de las células  $\beta$  y *ERBB4* en la regulación del ambiente del ovocito durante la foliculogénesis, por lo tanto, contribuirían al riesgo de SOP a través de vías reproductivas y metabólicas. *RAD50* está involucrado en la señalización de la respuesta al daño del ADN que probablemente se adquiere por la edad.

En un trabajo reciente se exploró la influencia de variantes genéticas en el SOP en los llamados genes GWAS, mediante un análisis computacional (*in silico*) identificó los SNVs y su impacto en las secuencias codificantes y no codificantes del genoma<sup>20</sup>. Se describieron las interacciones génicas y las vías implicadas en la patología.

Un recurso interesante para conocer SOP es la base PCOSKB<sup>21</sup> que brinda conocimientos curados sobre las variantes genéticas asociadas, interrelacionada con bases de datos moleculares, bioquímicos y clínicos. Varias herramientas están integradas en la base de datos: el análisis de comorbilidad para estimar el riesgo de enfermedades coexistentes con el SOP, análisis de red para identificar rutas enriquecidas y genes centrales; y análisis de Venn para encontrar ontologías, rutas y genes comunes y únicos.

Los GWAS han mejorado sustancialmente la comprensión de la fisiopatología del SOP me-

dante la identificación de variantes de riesgo en nuevos genes candidatos implicados en varias vías causales, incluida la secreción de la gonadotropina (*FSHB*) y su acción (*LHCGR*, *FSHR*), la biosíntesis de andrógenos (*DENND1A*), regulación metabólica (*THADA*, *INSR*, *HMG2*), desarrollo de folículos (*HMG2*, *YAP1*) y la edad de la menopausia (*FSHB*, *RAD50*).

Los GWAS para rasgos cuantitativos relacionados con la patología también ayudaron a comprender y delinear las vías biológicas implicadas en SOP. Estos abordajes permitieron constatar que algunos alelos de riesgo para SOP afectan a reguladores generales de niveles hormonales circulantes como testosterona, *LH*, *FSH*, *DHEAS*, y *SHBG*. Los SOP-GWAS han identificado muchos loci de riesgo, pero es importante enfatizar que los SNP de GWAS rara vez son las variantes que causan enfermedades, sino que están etiquetando regiones del genoma que contienen las variantes causales reales.

Los estudios de aleatorización mendeliana han permitido la investigación de caminos causales putativos y complementar los conocimientos proporcionados por GWAS para entender las interrelaciones entre las anomalías reproductivas y metabólicas del SOP. Por un lado, estos estudios han aclarado vías causales metabólicas que relacionaron al IMC determinado genéticamente con un aumento significativo del riesgo para SOP (OR: 1,90 a 4,89 por aumento de la desviación estándar en el IMC), así como los niveles más altos de insulina y más bajos de *SHBG* que tienen efectos causales de la patología. Por otro lado, los estudios de aleatorización mendeliana han aclarado vías causales reproductivas asociadas a determinantes genéticos relacionados con los niveles de testosterona total y no unida a *SHBG*, los niveles más altos de sulfato de epi androsterona, la edad tardía de la menopausia (variantes en *FSHB* y/o *RAD50*) y la calvicie de patrón masculino.

La regresión de la puntuación de LD sugiere correlaciones genéticas entre SOP e IMC, obesidad infantil, insulina en ayunas, niveles de triglicéridos, niveles de lipoproteínas de alta densidad y una arquitectura genética compartida sustancial con T2D, trastornos cardiometabólicos, inicio más temprano de la pubertad, edad de quebranto de voz en los hombres y depresión (en este caso influenciado por IMC). Los estudios de PheWAS confirmaron la relación comórbida del IMC con SOP.

Las variantes genéticas comunes explican solo alrededor del 10 % de la heredabilidad<sup>22</sup>. Por lo tanto, las variantes raras con tamaños de efecto más grandes pueden contribuir a la heredabilidad del SOP<sup>2</sup>. En este camino de identificación de la heredabilidad aún no hallada Un nuevo impulso en

el conocimiento de la contribución genética surgió a partir de los estudios de **Secuenciación NGS en SOP**. En los últimos años, el uso de tecnologías NGS se ha vuelto más común en la investigación SOP, produciendo nuevos conocimientos sobre la genética de la enfermedad. Los alelos comunes asociados con SOP que fueron identificados en los GWAS explicaban una fracción pequeña de la heredabilidad general del SOP. Las variantes raras (muy baja frecuencia en la población: frecuencia de alelo menor [MAF]  $\leq 1\%$ ) al ser genotipificadas mediante NGS, ¿aportan a la heredabilidad de SOP? Se observa en general que las variantes raras están implicadas en mecanismos causales y vías clave de la patología, por lo general relacionadas con la expresión génica.

Para estudiar variantes raras en PCOS, se usó un enfoque de gen candidato para estudiar variantes raras individuales y un análisis basado en la familia para estudiar variantes raras en todo el genoma a nivel de gen.

Los autores del trabajo han participado de estudios de secuenciación dirigida de los genes candidatos *AMH* y su receptor tipo 2 (*AMHR2*) de una cohorte de casos-control y luego se midió el impacto funcional de las variantes raras para confirmar la relevancia biológica de las variantes genéticas. *AMH* juega un papel central en la foliculogénesis y típicamente se sobreexpresa en mujeres con SOP. Las variantes raras halladas sólo en los casos SOP disminuyeron la capacidad de señalización mediada por *AMH*, mientras que ninguna de las variantes raras presentes en los controles afectó la señalización por *AMH*. En total, se identificaron 37 variantes raras específicas del SOP que alteraban significativamente la actividad de señalización de *AMH/AMHR2*, lo cual redimensiona el rol de *AMH* en mujeres con SOP.

También realizaron una secuenciación masiva del genoma en 261 individuos de 62 familias con una o más hijas con SOP lo cual permitió identificar una colección de variantes raras en el gen *DENND1A* que se asociaron significativamente con niveles alterados de rasgos cuantitativos relacionados con funciones reproductivas y metabólicas (testosterona, DHEAS, insulina, glucosa, LH, FSH, SHBG).

En conjunto, los estudios de secuenciación genómica refuerzan el papel putativo que juegan estos genes en la patogénesis del SOP y sugieren que las variantes patogénicas específicas de la familia del paciente que afectan a genes clave pueden ser en gran parte responsables del riesgo de SOP. Es decir que la **secuenciación NGS permitirá un**

**conocimiento individualizado que redundará en un tratamiento personalizado de la paciente con SOP.** En este sentido la presencia de variantes raras en ciertas familias que estén implicadas en el desarrollo de complicaciones o de presentaciones particulares podrán ser identificadas y realizar un tratamiento de las pacientes en forma personalizada, predictiva y preventiva.

**¿Qué otros estudios se pueden realizar para entender el comportamiento genético en el desarrollo del SOP?** Numerosos estudios han permitido conocer la expresión génica en las vías relacionadas con el SOP (en varios tejidos) usando RNA-seq. Estos estudios han identificado diferentes **redes y vías de genes que se interrumpen en SOP, incluyendo señalización MAPK, receptor de andrógenos señalización, procesos metabólicos, inflamación y respuestas inmunitarias.**

Un trabajo muy interesante proporcionó un mecanismo molecular detallado para la progresión del SOP, información detallada sobre los posibles biomarcadores y dianas terapéuticas a través de un estudio bioinformático integral de expresión génica. Se encontraron una serie de genes cruciales junto con las vías que estaban más estrechamente relacionadas con el inicio y el avance del SOP. Es decir que se está avanzando no solo en el conocimiento del SOP sino también en posibles tratamientos individualizados<sup>23</sup>.

Es decir que se están realizando contribuciones fundamentales para conocer y definir la **Arquitectura genética del SOP**. Los estudios genéticos del SOP indican que las variantes comunes y las raras, tanto codificantes como no codificantes, contribuyen a la patogénesis del SOP. Aunque sus contribuciones relativas a la heredabilidad del SOP todavía no se han cuantificado con precisión, la mayor parte de la heredabilidad probablemente proviene de una red altamente poligénica de variantes comunes con de efecto pequeños, con una contribución de variantes menos frecuentes encontradas en genes centrales con efectos mayores en el desarrollo de la enfermedad. La identificación de las variantes raras asociadas a la enfermedad apuntaría más directamente a mecanismos causales en vías clave de la enfermedad. Las variantes causales “marcadas” por SNVs identificados en los GWAS influirían en la expresión de uno o más transcritos de genes cercanos en uno o más tejidos específicos, aunque algunos pueden afectar genes más distantes a través de efectos “trans” a través de dominios TAD<sup>c</sup>.

**En resumen, la contribución genética en un individuo está dada por la suma de variantes de secuencia comunes (muy frecuentes en la pobla-**

<sup>c</sup> Dominios topológicamente asociados: región genómica que comprende genes y secuencias reguladoras que interactúan físicamente

ción) en múltiples genes (poligénica), cada una de ellas lleva implicada un pequeño riesgo para el desarrollo de la patología y además, en ciertas familias, se pueden presentar variantes genéticas específicas (raras en la población) en genes de vías centrales (mayor efecto) que también contribuyen al desarrollo de la misma.

Por todo lo expuesto, teniendo en cuenta los resultados de estudios genéticos de ligamiento, asociación y secuenciación, los estudios futuros en PCOS probablemente deberían considerar variantes comunes y raras en sus modelos estadísticos para comprender mejor la etiología del SOP.

¿Es posible definir una Arquitectura genética diferencial para los fenotipos SOP definidos por criterios NIH y Rotterdam? A partir de un metanálisis de GWAS<sup>17</sup> se compararon objetivamente las variantes genéticas entre los fenotipos de SOP definidos por NIH en comparación con los criterios de Rotterdam (10,074 casos y 103,164 controles). Específicamente, los casos definidos por los criterios NIH: HA+OA ± MOP, se compararon con los casos HA+MOP y OA+MOP de Rotterdam y en casos SOP autorreportados. Solo un locus, cerca de *GATA4/NEIL2*, mostró evidencia significativa de heterogeneidad entre los diferentes grupos de criterios diagnósticos, siendo más fuertemente asociado con el fenotipo NIH con implicancia en las vías que regulan la sensibilidad a la insulina. La ausencia de heterogeneidad entre los fenotipos para los otros 13 loci sugieren que la arquitectura genética de estos fenotipos es generalmente similar. Estos hallazgos implican que los criterios diagnósticos actuales no identifican fenotipos biológicamente distintos. Se examinaron también las asociaciones entre cada una de las principales variantes de susceptibilidad al SOP con las características de diagnóstico individuales (MOP, OA, HA) y con rasgos reproductivos relacionados con el SOP (volumen ovárico, niveles de testosterona, LH y FSH). Los resultados sugieren que la arquitectura genética de MOP y OA son similares ya que presentaban prácticamente las mismas asociaciones.

Recientes enfoques de análisis genéticos definen nuevos subtipos de PCOS. La variación fenotípica observada en el SOP sugiere una heterogeneidad genética subyacente. Mediante análisis de conglomerados para rasgos cuantitativos del SOP, se observó que la identificación y exclusión del grupo de mujeres con PCOM de los controles mejoró el poder diagnóstico del nivel sérico de hormona antimülleriana (*AMH*) y el número de folículos por ovario (*FNPO*) para discriminar entre mujeres con o sin SOP<sup>24</sup>, estudio que no llevó validación funcional.

Dapas y Dunaif<sup>2</sup> detallan un agrupamiento no supervisado que realizaron con datos antropométricos, reproductivos y metabólicos de múltiples, en cohortes independientes de PCOS, identificando 2 subtipos reproducibles con diferentes características fenotípicas: un grupo “reproductivo” (23%) caracterizado por mayor LH y niveles de SHBG con IMC y niveles de insulina relativamente bajos, y un grupo “metabólico” (37%) caracterizado por alto IMC, glucosa, y niveles de insulina con niveles más bajos de LH y SHBG. Los casos restantes fueron designados como “indeterminados” (40%). GWAS posteriores, revelaron nuevos loci significativamente asociados con cada subtipo, conteniendo genes con supuestas funciones en vías relevantes para SOP. Un locus significativamente asociado con el subtipo reproductivo estaba ubicado en el receptor de *AMH tipo I BMPRI1B* (receptor de proteína tipo 1B de hueso morfogenético) producido en las células de la granulosa y neuronas GnRH con funciones múltiples funciones reproductivas. También se asoció con *PRDM2* (coactivador del receptor de estrógeno) altamente expresado en la glándula pituitaria y el ovario conocido por su papel en el desarrollo de las células de la granulosa ovárica. El único lugar que fue significativamente asociado con el subtipo metabólico incluye un número de posibles genes en la región circundante (*GRB14*, *FIGN* y *KCNH7*). El subtipo indeterminado replica la asociación de locus FSHB del SOP GWAS original.

Se definieron dos subgrupos fenotípicos, reproductivos y metabólicos, con diferentes arquitecturas genéticas. Por superposición con la fisiopatología del SOP, se concluyó que el subtipo reproductivo se alinea con la producción de andrógeno dependiente de LH resultante de aberraciones en el hipotálamo-hipófisis-eje gonadal, mientras que el subtipo metabólico es consistente con hiperandrogenemia impulsada principalmente por resistencia a la insulina.

Es importante definir el rol de medio ambiente en la patología. En este sentido se plantea a la obesidad como una condición putativa evidentemente determinada por el medio ambiente colaboradora y altamente frecuente en el desarrollo de SOP. Las tasas de prevalencia del SOP son similares en diversas poblaciones con diferentes tasas de prevalencia de obesidad. Además, a pesar del aumento de las tasas de prevalencia obesidad en todo el mundo, la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico se ha mantenido relativamente estable. Se observa que la obesidad exacerba los síntomas androgénicos, anovulación crónica, resistencia a la insulina y disglucemia. Desde el punto de vista genético, variantes en el gen del *FTO* como el mayor contribuyente

al desarrollo de obesidad y otros alelos de predisposición que aumentan el IMC, no se encontraron asociados con SOP independientemente del IMC.

¿Cuál es el origen del desarrollo del SOP? Actualmente se reconoce que los factores ambientales que actúan en la vida temprana pueden contribuir al desarrollo de un número de enfermedades crónicas del adulto, conocido como orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD). Efectos parentales relacionados con el aumento de andrógenos y la producción suprarrenal y ovárica de andrógenos intraútero en fetos femeninos sugiere que el entorno intrauterino puede desempeñar un papel en el SOP. **Variantes raras en el gen candidato GWAS, DENND1A, como regulador clave de biosíntesis de andrógenos y su alta frecuencia en las familias con SOP, avalan el rol de la alteración de la biosíntesis de andrógenos en el desarrollo de SOP, aunque la evidencia de exposición prenatal a andrógenos ha proporcionado resultados contradictorios.**

¿Existe una herencia epigenética relacionada con el desarrollo de SOP? Las experiencias de la vida temprana pueden conducir a cambios fenotípicos en la edad adulta a través de modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN, o las modificaciones químicas y remodelación de la cromatina. Los investigadores también han comenzado a mapear la metilación del ADN implicados en los cambios de expresión génica en SOP, que permiten entender el impacto de las exposiciones ambientales sobre los cambios transcripcionales.

Por otra parte, cabe mencionar que también son relevantes los aspectos de regulación génica que implican ADN no codificantes como miRNA, ARN circulares, ARNlnc, etc. también están siendo abordados y se traducirán en un mejor conocimiento de la fisiopatología del síndrome. **Las modificaciones epigenéticas pueden persistir a través de múlti-**

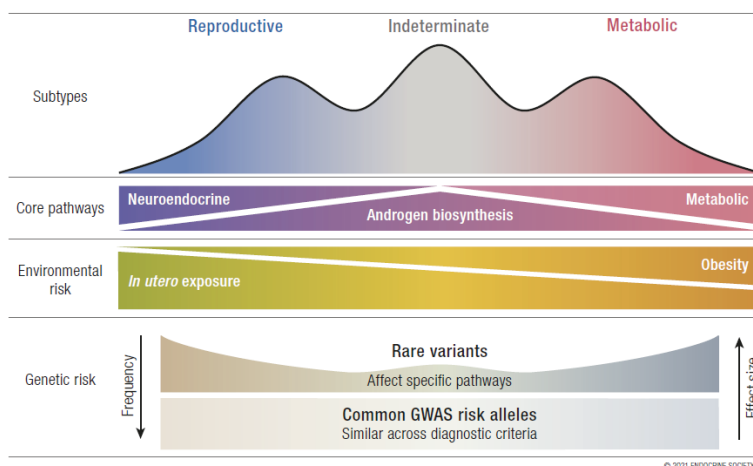
ples generaciones, ya sea a través de una reprogramación del desarrollo incompleta o mediante programación fetal transgeneracional, lo cual podría explicar en parte la heredabilidad no explicada en SOP. Varios estudios han proporcionado evidencia de cambios epigenéticos fisiológicamente relevantes en mujeres con SOP demostrando alteraciones en la expresión génica asociadas con cambios de metilación en las células de la granulosa, tejido adiposo tejido y músculo esquelético.

Por otra parte, estudios identificaron efectos transgeneracionales persistentes similares al SOP en la tercera generación de crías de ratones, androgenizados prenatalmente por dihidrotestosterona o expuesto a AMH. En este sentido, un trabajo reciente sumamente relevante en ratones muestra la herencia epigenética transgeneracional de rasgos similares al SOP<sup>25</sup> mediante la hipometilación del ADN que regula genes clave asociados con el SOP. Los estudios en humanos respaldaron estos hallazgos al demostrar que algunos de los genes fueron metilados diferencialmente o expresados en cohortes transversales de casos y controles de SOP y en hijas de mujeres con SOP. Por otro lado, el modelo de ratón con SOP tratado con el donante de grupo metilo S-adenosilmetionina corrigió sus defectos transcriptómicos, neuroendócrinos y metabólicos, restableciendo la ovulación y mejorando significativamente sus alteraciones metabólicas.

**Es probable que rutas centrales genéticamente determinadas, por ejemplo, de la biosíntesis de testosterona actúen en concierto con acciones epigenéticas de estos andrógenos para producir fenotipos de PCOS.**

**Resumen y direcciones futuras.** En menos de 10 años, los análisis genéticos modernos han confirmado una importante contribución de la variación genética a la patología de SOP.

**Resumen y direcciones futuras.** En menos de 10 años, los análisis genéticos modernos han confirmado una importante contribución de la variación genética a la patología de SOP



A modo de resumen como se observa en la Figura 2, es posible realizar una deconstrucción del síndrome en sus componentes:

- SOP es un rasgo complejo altamente heredable con alrededor de 20 variantes comunes que brindan susceptibilidad identificadas en estudios de asociación del genoma completo (GWAS), y variantes raras en algunos genes como DENND1A, AMH y AMHR2 descubiertos por secuenciación masiva de nueva generación.
- SOP presenta una red altamente poligénica de variantes comunes (alta frecuencia) con efectos pequeños, y una contribución de variantes menos frecuentes encontradas en genes centrales con efectos mayores en el desarrollo de la enfermedad. La identificación de las variantes raras asociadas a la enfermedad apuntaría más directamente a mecanismos causales en vías clave de la enfermedad.
- Factores ambientales, como el exceso de los andrógenos intrauterinos, pueden actuar a través de mecanismos epigenéticos en concierto con variantes de susceptibilidad para producir fenotipos SOP. La obesidad exagera los síntomas androgénicos, anovulación crónica, resistencia a la insulina y disglucemia.
- Los GWAS han identificado numerosos comunes alelos de riesgo, lo que implica varias vías etiológicas plausibles relacionadas con la función neuroendocrina, reproductiva y metabólica.
- Los estudios de aleatorización mendeliana han utilizado datos genéticos para respaldar los hallazgos epidemiológicos que vinculan el IMC, la insulina, la edad de menopausia, depresión, SHBG y calvicie de patrón masculino al riesgo de SOP.
- Los análisis de regresión de la puntuación de LD han indicado que PCOS comparte arquitectura genética con T2D, arteria coronaria enfermedad, IMC, niveles de insulina, niveles de HDL, niveles de triglicéridos, depresión, y la edad de la menarquia.
- La arquitectura genética del SOP clasificado según los diferentes criterios diagnósticos e incluso el SOP autoinformado generalmente es similar, lo que sugiere que estos criterios de diagnóstico no identifican fenotipos de SOP biológicamente distintos.
- El análisis de agrupamiento no supervisado ha identificado Subtipos de SOP con diferentes presentaciones metabólicas y reproductivas con evidencia preliminar basada en distintas arquitecturas genéticas.
- La variación genética conduciría a un exceso de andrógenos intrauterinos lo cual contribuye al desarrollo del SOP a través de los efectos epigenéticos en el útero.
- Los análisis genéticos en curso prometen dilucidar las distintas etiologías del SOP, lo que permite la transición hacia una medicina de precisión. Los estudios han arrojado ideas importantes que impactarán en futuras direcciones de investigación.
- **Determinar el significado biológico de la variación genética seguirá siendo un tema central**, será un desafío poder realizar un mapeo fino extensivo que sumado a estudios con análisis funcionales posteriores permitirá determinar cómo la variación genética dentro de estos loci contribuye al desarrollo del SOP.
- Ampliar los análisis genéticos para Cohortes de PCOS de diversos orígenes raciales y étnicos. Aquí me permito poner en consideración que nuestra población antes denominada caucásica, de ascendencia europea, una mezcla de razas, que los términos latino e hispano conllevan una enorme diversidad genética y por lo tanto es prioritario definir nuestro acervo genético.
- La secuenciación de genes candidatos puede ser una opción más rentable y un enfoque confiable para identificar variantes patogénicas raras.
- Utilizar información de grandes bases de datos que combinan resultados de estudios de asociación y funcional para predecir los efectos relativos de diferentes variantes.
- Seleccionar células específicas dentro de los tejidos Demayor importancia fisiopatológica para el SOP, (por ejemplo, células de la teca en el ovario, gonadotropos en la hipófisis o neuronas GnRH en el núcleo arcuato del hipotálamo). En este sentido, la expresión génica de tejido completo puede no ser suficientemente sensible para detectar cambios a nivel celular. La secuenciación de ARN de una sola célula podría usarse para distinguir el tipo de célula y sus efectos específicos, si bien requiere equipamiento específico para el aislamiento y también expertise en el aislamiento, estudio e interpretación de los resultados.
- Reevaluar objetivamente los criterios diagnósticos del SOP, en particular con respecto a la evaluación de MOP para el diagnóstico de PCOS.
- Nuevas clasificaciones de subfenotipos basadas en diferencias biológicas.
- Riesgo integrado de los modelos que consideran factores genéticos y clínicos pueden resultar más eficaces para la estratificación del riesgo.
- Los estudios futuros deberían esforzarse por identificar variantes de riesgo que se asocien con los cambios epigenéticos observados en el SOP.

Se puede proponer un modelo actualizado de Patogénesis del SOP que incorpora hallazgos de los estudios genéticos revisados en el trabajo. El SOP presenta un ciclo de retroalimentación a lo largo del eje hipotálamo-pituitario-gonadal (Fig. 1), por lo cual, las causas subyacentes de este síndrome pueden variar en sus tejidos, vías de origen; y sin embargo, dan como resultado el mismo Fenotipo SOP. Esta noción ha sido apoyada empíricamente por PCOS GWAS, que han implicado variantes en genes neuroendocrinos, vías metabólicas y reproductivas.

Los diferentes fenotipos descritos con los criterios diagnósticos de SOP no parecen capturar esta heterogeneidad genética, pero al caracterizar a las mujeres por sus perfiles hormonales utilizando métodos de aprendizaje automático, se pueden identificar subconjuntos de mujeres (reproductivo y metabólico) con asociaciones genéticas únicas.

Las variantes genéticas raras en DENND1A, AMH y AMHR2 implican biosíntesis de andrógenos y señalización de AMH como 2 de las vías reproductivas centrales en la patogénesis del SOP. Similarmente, es probable que ciertos factores de riesgo ambientales sean más o menos relevantes para estas diferentes formas de SOP, como lo demuestran los fenotipos específicos resultantes de diferentes exposiciones en el útero.

En última instancia, las contribuciones de estos

cambios genéticos y ambientales relativos ocurren a lo largo de un espectro. Es probable que muchas mujeres con SOP presenten alelos de riesgo genético en múltiples vías principales que trascienden los subtipos.

La heterogeneidad fenotípica y genética indican claramente la necesidad de alejarse de un diagnóstico de SOP basado en la opinión de expertos a criterios basados en evidencia sobre los mecanismos biológicos. **Al deconstruir el síndrome en sus componentes centrales, la genómica está liderando la transición hacia medicina de precisión para el SOP que permitirán el desarrollo de terapias dirigidas para revertir, predecir, tratar y prevenir el SOP.**

De esta forma estamos ante una **medicina de las 4P: Personalizada, Predictiva, Preventiva y Participativa** que se anticipe al desarrollo de futuras enfermedades de manera individualizada, establezca la predisposición o riesgo de una persona a padecer la enfermedad o la posible evolución de complicaciones, identificar alteraciones (comunes y raras) para diagnosticar de manera más precisa y temprana, realizar terapias dirigidas en función de la alteración genética en ciertos casos y, reducir toxicidades o efectos secundarios de algunos fármacos en ciertos pacientes gracias al ajuste de dosis en función de las características genéticas de cada paciente.

## Bibliografía

1. Dapas M, & Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification. *Endocrine reviews*. 2002; 43(6), 927-965.
2. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, y col. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16057.
3. National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome - Final Report. Dec 3-5, 2012. <https://prevention.nih.gov/researchpriorities/research-needs-and-gaps/pathways-prevention/evidencebased-methodology-workshop-polycystic-ovary-syndrome-pcos>
4. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, y col.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592.
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, y col.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):251-268.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, y col.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379.
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, y col.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-1618.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, y col. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91, 4237-4245.
9. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100-2104.
10. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, y col. The genetics of polycystic ovary syndrome: an overview of candidate gene systematic reviews and genome-wide association studies. *J Clin Med*. 2019;8(10):1606.

11. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet.* 2011;43(1):55-59.
12. Shi Y, Zhao H, Shi Y, y col. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(9):1020-1025.
13. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al.; Reproductive Medicine Network. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun.* 2015;6:7502.
14. Day FR, Hinds DA, Tung JY, y col. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun.* 2015;6:8464.
15. Hwang JY, Lee EJ, Jin Go M, y col. Genome-wide association study identifies GYS2 as a novel genetic factor for polycystic ovary syndrome through obesity-related condition. *J Hum Genet.* 2012;57(10):660-664.
16. Lee H, Oh JY, Sung YA, y col. Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015;30(3):723-731.
17. Day F, Karaderi T, Jones MR, y col.; 23andMe Research Team. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *Plos Genet.* 2018;14(12):e1007813.
18. Zhang Y, Ho K, Keaton JM, y col. A genome-wide association study of polycystic ovary syndrome identified from electronic health records. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):559.e1-559.e21.
19. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril.* 2011;95(5):1544-1548.
20. Prabhu, B.N., Kanchamreddy, S.H., Sharma, A.R. y col. Conceptualization of functional single nucleotide polymorphisms of polycystic ovarian syndrome genes: an in silico approach. *J Endocrinol Invest* 44, 1783–1793 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01498-4>
21. Sharma, M., Barai, R.S., Kundu, I., Bhaye S., Pokar K., Idicula-Thomas S. PCOSKBR2: a database of genes, diseases, pathways, and networks associated with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2020; 10, 14738.
22. Azziz R. Introduction: determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016;106:4–5.
23. Devarbhavi, P., Telang, L., Vastrad, B. y col. Identification of key pathways and genes in polycystic ovary syndrome via integrated bioinformatics analysis and prediction of small therapeutic molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 19, 31 (2021).
24. Dewailly D, Alebić MŠ, Duhamel A, Stojanović N. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of nonhyperandrogenic women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2536-2543.
25. Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, Timzoura FE, Plassard D, Le Gras S, Ternier G, Pigny P, y col. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab.* 2021 Mar 2;33(3):513-530.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.004. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33539777; PMCID: PMC7928942.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.