

Avances en la genética del síndrome de ovario poliquístico

Advances in the genetics of polycystic ovary syndrome

Gisel Ovies Carballo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: govies@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los primeros estudios realizados en familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico demostraron un patrón de agregación familiar y por tanto, la posibilidad de un componente genético en su etiopatogenia. Desde entonces, mucho se ha investigado al respecto.

Objetivo: Realizar una actualización en las evidencias según la literatura de las bases genéticas del síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 10 años sobre aspectos de genética en el síndrome de ovario poliquístico en las bases Pubmed, Google Académico, EMBASE y MEDLINE.

Conclusiones: Se demostró que en este periodo se ha avanzado en el esclarecimiento y participación de múltiples genes y loci en la patogenia del síndrome. Existe una asociación importante en diferentes poblaciones y etnias del gen DENND1A y TADHA, los cuales se localizan en los cromosomas 9 y 2, respectivamente. Además, se han realizado estudios de asociación del genoma completo (GWAS) que han identificado otros genes en cromosomas como 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 19p13.3, 16q12.1, 20q13.2, 12q14.3 (C9orf3, YAP1, RAB5B, INSR, TOX3, SUMO1P1 y HMGA2). Esta revisión permite una actualización del tema y ampliar el conocimiento sobre aspectos relacionados con el origen genético del SOP, así como concluir que el SOP tiene un origen poligénico y es de las denominadas enfermedades complejas

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; genética; genes; loci; polimorfismos.

ABSTRACT

Introduction: Early studies in relatives of women with polycystic ovary syndrome demonstrated a pattern of familial aggregation and thus the possibility of a genetic component in its etiopathogenesis. Since then, much research has been done on this subject.

Objective: To update the evidence according to the literature on the genetic basis of polycystic ovary syndrome.

Methods: A literature review of the last 10 years on genetic aspects of polycystic ovary syndrome was performed in Pubmed, Google Scholar, EMBASE and MEDLINE databases.

Conclusions: It was shown that in this period progress has been made in the elucidation and involvement of multiple genes and loci in the pathogenesis of the syndrome. There is a significant association in different populations and ethnicities of the DENND1A and TADHA gene, which are located on chromosomes 9 and 2, respectively. In addition, genome-wide association studies (GWAS) have been performed and have identified other genes on chromosomes such as 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 19p13.3, 16q12.1, 20q13.2, 12q14.3 (C9orf3, YAP1, RAB5B, INSR, TOX3, SUMO1P1 and HMGA2). This review allows an update of the subject and to expand the knowledge on aspects related to the genetic origin of PCOS, as well as to conclude that PCOS has a polygenic origin and is one of the so-called complex diseases.

Keywords: polycystic ovary syndrome; genetics; genes; loci; polymorphisms.

Recibido: 23/01/2022

Aprobado: 24/08/2022

Introducción

Desde los primeros estudios realizados en familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP),^(1,2,3,4) que demostraron un patrón de agregación familiar y por tanto la posibilidad de un componente genético en su etiopatogenia, mucho se ha investigado al respecto. Aún más, con el advenimiento y desarrollo de la biología molecular en la

década de los 90 y primeros años del siglo XXI se descubrieron una serie de genes candidatos involucrados en ciertos aspectos de la fisiopatología del síndrome. Entre estos la resistencia a la insulina, la esteroidogénesis, el estado proinflamatorio y la respuesta a las gonadotropinas entre otros.^(5,6,7,8,9)

Sin embargo, la búsqueda por dilucidar aún más la base genética del síndrome no se ha detenido. Los investigadores en la última década han centrado su empeño en el estudio de otros posibles genes y polimorfismos implicados, sobre todo el estudio de asociación del genoma completo (GWAS), por sus siglas en inglés. Hasta la fecha se han realizado 5 de estos estudios, dos en población china,^(10,11) dos en mujeres coreanas^(12,13) y uno en población con ancestros europeos.⁽¹⁴⁾ Por tanto, nos propusimos como objetivo realizar una actualización en las evidencias según la literatura de las bases genéticas del SOP.

Métodos

Se realiza una revisión bibliográfica de los últimos 10 años (2010-2020) sobre aspectos de genética asociado al SOP. Para ello se obtuvieron artículos originales en inglés de las bases Pubmed, en Google académico, EMBASE y MEDLINE. Se priorizó el término que aparece en el MESH BROWSER de SOP. El resto de las palabras de búsqueda que se emplearon no son enfermedades, son términos asociados al tema que se revisó y se emplearon para limitar la búsqueda bibliográfica por la amplitud de publicaciones de SOP (genética, genes, locus, loci, polimorfismos).

Estudios de genoma completo en el SOP

El primero de los GWAS data de 2011,⁽¹⁰⁾ realizado en una cohorte china donde se identificaron tres loci en los cromosomas 2p16.3, 2p21 y 9q33.3 que se asociaron con el SOP. Estos loci de susceptibilidad se asignaron a las áreas genómicas de tres genes, LHCGR, THADA y DENND1A, respectivamente. El LHCGR codifica el receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina, que es el receptor de dos hormonas glicoproteicas, la hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG). El THADA codifica una proteína asociada al adenoma tiroideo, que se expresa en el páncreas, médula suprarrenal, tiroides, corteza suprarrenal, testículos, timo, intestino delgado y estómago. Los polimorfismos de simple nucleótido (SNP) dentro de

THADA también se han asociado con la diabetes tipo 2 (DM2) y parece relacionarse con el mayor riesgo de resistencia a la insulina y diabetes en estas mujeres.⁽¹⁵⁾ El DENND1A codifica una proteína denominada dominio DENN/MADD, miembro de la familia Connecdenn y desempeña un papel en el tráfico endocitótico activado por Rab35.

Un año después, en el 2012 se realizó otro GWAS⁽¹¹⁾ en una cohorte de chinos Han que incluyó 1510 casos de SOP y 2016 controles. Además de confirmar los tres loci del estudio anterior, identificaron ocho nuevas señales de asociación con el SOP en: 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 19p13.3, 16 q12.1, 20q13.2, 12q14.3 (C9orf3, YAP1, RAB5B, INSR, TOX3, SUMO1P1 y HMGA2) y una segunda señal independiente en 2p16.3 (el gen FSHR). Estas señales de asociación del SOP muestran evidencia de enriquecimiento de genes candidatos relacionados con la señalización de la insulina, la función de las gonadotropinas y la DM2.

Ese mismo año un grupo de investigadores realizaron un GWAS en mujeres coreanas.⁽¹²⁾ En esta ocasión para investigar el papel de la predisposición genética en la patogenia del SOP en relación con la obesidad estudiaron 1741 mujeres y se genotipificaron un total de 1881 muestras. Los pacientes con SOP se dividieron en dos subgrupos según los criterios de diagnóstico (Rotterdam e Instituto Nacional de Salud (NIH)) y confirmaron asociación significativa del gen GYS2 para el índice de masa corporal en el SOP. Además, replicaron asociaciones pleiotrópicas del GYS2 en un estudio de obesidad infantil (n=482) y en un estudio de diabetes gestacional (n=1710). Los autores plantearon que este gen identificado como factor predisponente del SOP podría ampliar la comprensión de las vías biológicas en la regulación metabólica y endocrina.

En el 2015, en ese mismo país se realizó otro GWAS en dos etapas.⁽¹³⁾ Una para la identificación inicial de los loci, que incluyó 976 casos de SOP y 946 controles, y la segunda etapa para la replicación en 249 casos y 778 controles. Ellos identificaron un nuevo locus con significado para todo el genoma y siete loci moderadamente asociados para el SOP.

La asociación más fuerte fue con el gen KHDRBS3, localizado en el cromosoma 8q24.2 (rs10505648, OR=0,52, P=5,46×10⁻⁸) el cual está relacionado con la actividad de las telomerasas, enzimas implicadas en mantener la longitud de los telómeros, la presencia de telómeros cortos se han relacionado con la resistencia a la insulina. En igual año se

realizó el GWAS en población con ancestros europeos⁽¹⁴⁾ y se reportaron tres genes relacionados con el SOP, dos nuevos GATA4/NEIL2 y FSHB (8p23.1 y 11p14.1 respectivamente), y uno ya encontrado en el estudio chino C9orf3 (9q22.32).

En 2018 Day y otros⁽¹⁶⁾ realizaron un metaanálisis que incluyó 10 074 casos de SOP y 103 164 controles de ascendencia europea. Se identificaron entonces 3 nuevos locus asociados al SOP en los cromosomas 9, 11 y 20, relacionados con los genes PLGRKT, ZBTB16 y MAPRE1, respectivamente y proporcionaron la replicación de 11 loci previamente informados (Tabla 1).

Tabla 1 - Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

Autor	Población	Genes	Loci relacionados con SOP
Chen y otros, 2011 China, GWAS 1	SOP- 744 Control- 859 (norte) SOP- 498 Control- 780 (sur)	DENND1A LHCGR THADA	rs2479106 rs13405728 rs13429458
Shi y otros, 2012 China, GWAS 2 y Metaanálisis GWAS 1 y 2	GWAS 1 SOP- 1510 Control- 2106 Metaanálisis SOP- 2254 Control- 3001	C9orf3 HMGA2 INSR LHCGR RAB5B SUMO1p1 TOX3 YAP1	rs3802457 rs2272046 rs2052080 rs2268361 rs705702 rs6022786 rs4784165 rs1894116
Hawang y otros, 2012 Corea, GWAS 3	SOP- 774 Control- 967	GYS2	rs6487237 rs7485509 rs10841843
Lee y otros, 2015 Corea, GWAS 4	Inicial SOP- 976 Control- 946 Replicación SOP- 774 Control- 967	KHDRBS3	rs10505648
Hayes y otros, 2015 Europa, GWAS 5	Inicial SOP- 984 Control- 964 Replicación SOP- 1799 Control- 1231	GATA4/NEIL2 FSHB C9orf3	rs804279 rs11031006 rs10993397

A pesar de todos los loci y genes identificados los relacionados con el DENND1A, THADA y LHCGR son en los que existe mayor evidencia de su asociación con el SOP e incluso en diferentes etnias.

DENND1A y TADHA

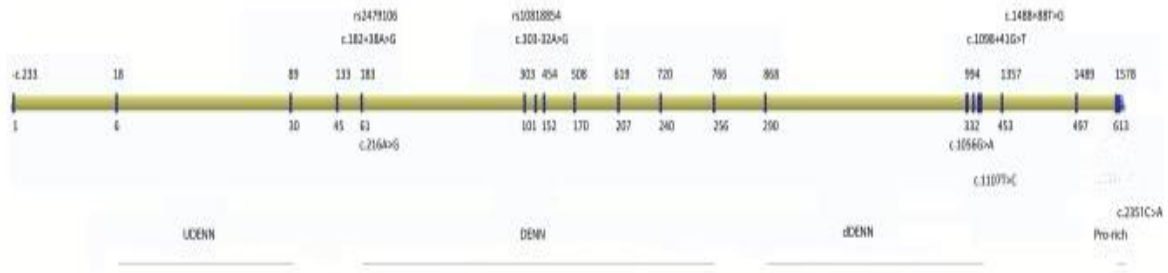
El gen DENND1A se localiza en el cromosoma 9q 33.3, codifica una proteína que contiene un dominio expresado diferencialmente en células normales y neoplásicas (DENN), localizado en el extremo N-terminal de la proteína. La proteína DENND1A se describió originalmente en relación con vesículas sinápticas recubiertas de clatrina en neuronas.⁽¹⁷⁾ La proteína está presente en niveles elevados en el cerebro y los testículos. Además del dominio DENN localizado N-terminal, DENND1A contiene motivos de unión para clatrina, la proteína adaptadora de clatrina-2 (AP-2) y dominios de homología 3 (SH3) de Src. El dominio DENN conservado de DENND1A actúa como factor de intercambio de nucleótidos para la GTPasa Rab35. El Rab35 se encuentra en la membrana plasmática y en los compartimentos endocíticos, y funciona regulando el reciclaje endosómico. Rab35 juega un papel importante en la citocinesis.⁽¹⁷⁾

En 2020 un grupo de investigadores chinos⁽¹⁸⁾ estudiaron 346 pacientes con SOP y 225 mujeres con ovulación normal e identificaron cinco SNP (rs2479106, rs2768819, rs2670139, rs2536951 y rs2479102) y concluyeron que los SNP rs2479106 y rs2468819 en el gen DENND1A están asociados al SOP en la población china estudiada, mientras que rs2670139, rs2536951 y rs2479102 no se correlacionan en la misma población.

Otros investigadores^(19,20,21) han tratado de demostrar si los SNP de los genes DENND1A, THADA, LHCGR reportados en el primer GWAS chino y confirmado en el segundo se encuentran en otras poblaciones.^(22,23,24)

Goodarzi y otros⁽¹⁹⁾ estudiaron la asociación entre el SOP y cuatro SNP en THADA y dos SNP en DENND1A en dos cohortes de 1 474 mujeres con SOP y 1 802 mujeres controles de ascendencia europea. El objetivo era replicar los mismos en una población de diferente origen étnico. El SNP DENND1A rs10818854 estuvo altamente asociado con el SOP. Tres SNP en el locus THADA, rs12468394, rs6544661 y rs11891936, se asociaron significativamente con SOP en niveles más bajos de significación. La magnitud y dirección de los efectos de los SNP de DENND1A y THADA asociados al SOP en mujeres de ascendencia europea fueron similares a los observados en el GWAS chino según este estudio.

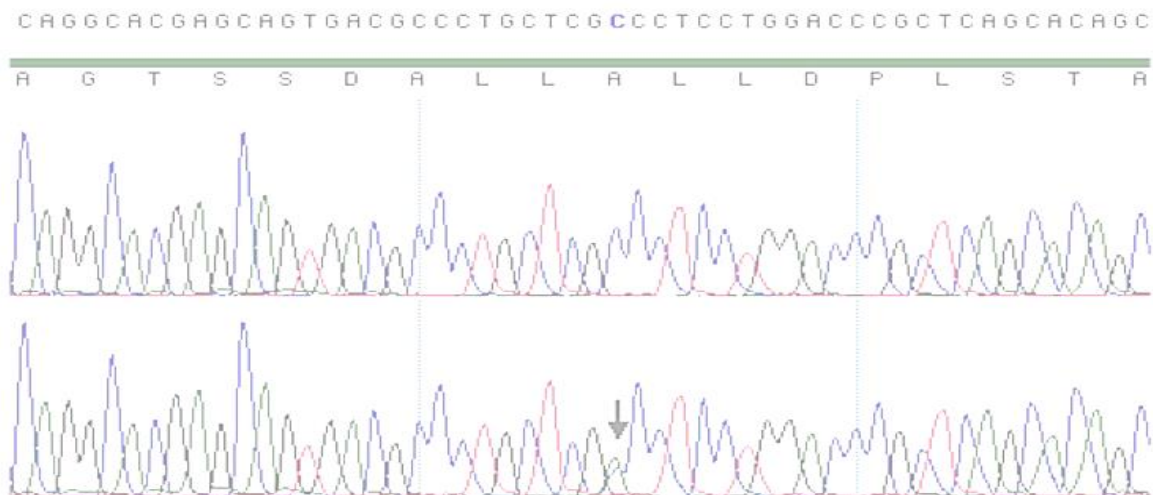
Eriksen y otros⁽²⁰⁾ realizaron un estudio con el objetivo de secuenciar el gen DENND1A y detectaron ocho SNP en los exones de DENND1A y en las secuencias límite exón-intrón (Fig. 1). Siete de los ocho SNP detectados eran variantes de intrones que no afectan la función de DENND1A.



Fuente: Eriksen M, Nielsen M, Brusgaard K, Tan Q, Andersen M, Glinborg D, *et al.* Genetic Alterations within the DENND1A Gene in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). PLoS One. 2013;8:e77186.

Fig. 1 - Polimorfismos detectados en secuenciación del gen DENND1A.

Un paciente tuvo un SNP sin sentido (c.2351C>A, p.Ala784Asp, rs189947178), donde se reemplazó alanina (Ala) por ácido aspártico (Asp), es decir en el que sí se produjo una afectación de la función de DENND1A. La figura 2 muestra el cromatograma del SNP sin sentido detectado, rs189947178.



Fuente: Eriksen M, Nielsen M, Brusgaard K, Tan Q, Andersen M, Glinborg D, *et al.* Genetic Alterations within the DENND1A Gene in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). PLoS One. 2013;8:e77186.

Fig. 2 - Cromatograma del SNP sin sentido detectado, rs189947178.

Por su parte, *Gammoh* y otros⁽²¹⁾ replicaron los SNP de DENND1A rs10818854, rs2479106 y rs10986105 en una población árabe de Bahrein sin encontrar asociación de los mismos en las mujeres con SOP estudiadas. Otro estudio⁽²²⁾ realizado igualmente en una población árabe comparó la frecuencia de los SNP DENND1A rs10818854 y rs10986105 en mujeres tunesinas y bahreiníes. Este demostró una asociación significativa en las mujeres tunesinas pero no bahreiníes.

En el 2020 *Alizzi y otros*⁽²³⁾ realizaron un estudio en una población iraquí para analizar la frecuencia del polimorfismo del gen DENND1a rs2479106 y el polimorfismo del gen THADA rs12478601 a niveles de genotipo y alélico. El polimorfismo del gen DENND1A rs2479106 tenía tres genotipos de AA, AG y GG. El genotipo homocigoto (GG) se relacionó considerablemente con la incidencia de SOP.

Ya con anterioridad se había publicado un metaanálisis sobre la asociación de polimorfismos del gen DENND1A en el SOP⁽²⁴⁾ que incluyó un total de 8 estudios sobre el polimorfismo rs2479106 (8185 casos y 28675 controles) y 5 estudios sobre el polimorfismo rs10818854 (6638 casos y 27443 controles) y concluyó que hubo un aumento significativo del riesgo de SOP entre DENND1A-rs10818854 y la susceptibilidad al SOP. También se halló un mayor riesgo de SOP en el modelo del alelo rs2479106 (Tabla 2).

Tabla 2 - Estudios que evaluaron diferentes loci de los genes DENND1A y TADHA en diversas poblaciones

Autor	Población	Genes	Locis relacionados con SOP
<i>Zhu y otros, 2020</i> China	SOP- 346 Control- 225	DENND1A	rs2479106 rs2468819
<i>Goodarzi y otros, 2012</i> Europa	SOP- 1474 Control-1802	DENND1A TADHA	rs10818854 rs12468394 rs6544661 rs11891936
<i>Eriksen y otros 2013</i> Dinamarca	SOP- 165 Control- 96	DENND1A	rs189947178
<i>Gammoh y otros, 2015</i> Árabe Bahrein	SOP- 191 Control- 202	DENND1A	rs10818854 rs2479106 rs10986105 No se asociaron
<i>Dallel y otros, 2018</i> Árabe Bahrein Tunicia	SOP- 320 Control- 446	DENND1A	rs10818854 rs10986105 No se asociaron en población de Bahrein, sí en la tunecina.
<i>Alizzi y otros, 2020</i> Iraq	SOP- 100 Control- 100	DENND1A TADHA	rs2479106 rs12478601
<i>Bao y otros, 2016</i> Metaanálisis	8 estudios SOP- 8185 Control- 28675 5 estudios SOP- 6638 Control- 27443	DENND1A	rs2479106 rs10818854

Estos polimorfismos del gen DENND1A se han vinculado con la posibilidad de disfunción ovárica con mayor síntesis de andrógenos y resistencia a la insulina. Los del gen TADHA con la resistencia a la insulina (RI), mayor riesgo de DM2 y dislipidemia.

LHCGR

Otros de los genes que se demostró estar asociado al SOP en los GWAS realizados en población China fue el LHCGR, que se encuentra en el cromosoma 2p 16.3. El mismo se expresa en las células de la teca del ovario y en las células de Leydig de los testículos, así como en el tejido adiposo. Este codifica el receptor que media la acción tanto de la LH como de la gonadotropina coriónica humana sobre la biosíntesis de esteroides. Es una proteína transmembrana, perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteína G y comprende 11 exones.⁽²⁵⁾ Este gen porta una gran cantidad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)⁽²⁶⁾ y los más frecuentes son una inserción en la posición 18 en el exón 1 de dos aminoácidos variables en la posición 291 y 312, respectivamente. Se encuentran ubicados en el exón 10 y se asocian con mayores niveles de LH y volumen ovárico.

Thathapudi y otros⁽²⁷⁾ evaluaron la asociación del polimorfismo LHCGR (rs2293275) que se encuentra en el exón 10 en mujeres con SOP y obtuvieron tres genotipos AA, AG y GG. El genotipo GG homocigótico se observó en el 28,92 % de las pacientes con SOP en comparación con el 10,78 % de los controles sanos y mostraron que el patrón de herencia del genotipo homocigótico recesivo exhibía una asociación significativa con el SOP (OR, 3,36; IC del 95 %: 1,96–5,75, $p < 0,0001$).

El segundo estudio de secuenciación del genoma realizado en China⁽¹¹⁾ describió otra serie de genes asociados al SOP sobre los cuales los investigadores han realizado estudios que detallaremos a continuación:

FSHR

El gen FSHR se encuentra en el cromosoma 2 p21-p16 y consta de 10 exones y 9 intrones. Los primeros 9 exones codifican el dominio extracelular del receptor, mientras que el exón 10 codifica el extremo C-terminal del dominio extracelular, todo el dominio transmembrana y el dominio intracelular de la FSHR. El exón 10 es fundamental para la transducción de señales, pero no es necesario para la unión del ligando.⁽²⁸⁾

Un estudio en China⁽²⁹⁾ que incluyó 377 mujeres con SOP y 388 sanas evaluó la asociación de dos SNP en el exón 10 de dicho gen, los cuales ocasionan un cambio de 2 aminoácidos en las posiciones A307T y N680S situados en el dominio extracelular del receptor para la FSH, lo que altera la señal de transducción y encontró una relación altamente significativa. En este mismo contexto otros autores investigaron la relación entre dichos polimorfismos y la morfología ovárica y encontraron una asociación positiva entre los mismos y el número de folículos preantales.⁽³⁰⁾ Sin embargo, en mujeres de Indonesia no se encontró asociación significativa del SNP N680S con la presencia de SOP.⁽³¹⁾

Subhi y otros⁽³²⁾ realizaron un estudio en mujeres iraquíes y demuestran un SNP en el gen FSHR, especialmente en los loci rs6165, rs6166 y SNP patógenos en la posición rs121909660, rs28928871, rs121909664, rs121909662, rs28928870, rs121909663, rs121909661. Otro estudio⁽³³⁾ realizado en el 2019, reporta una asociación entre estos polimorfismos y la aparición de SOP, así como se ha relacionado con una hiperestimulación en los tratamientos de reproducción asistida.

RAB5B

El gen RAB5B se encuentra en el cromosoma 12q 13.2 y codifica proteínas GTPasas implicadas en la fagocitosis celular, el transporte mucoso y la expresión de su receptor. Estas pequeñas GTPasas afectan principalmente a múltiples vías celulares en las células foliculares ováricas y amplifican estas señales. Además, la expresión del gen RAB5B en el músculo esquelético aumenta de 2-3 veces en sujetos con resistencia a la insulina. Consistentemente, el gen RAB5B podría incrementar la resistencia a la insulina al reducir la función del transportador de glucosa-4 (GLUT4) en la superficie de la mucosa plasmática.⁽³⁴⁾ Por lo tanto, el gen RAB5B podría provocar la aparición de SOP al afectar la función de la insulina y los niveles de andrógenos.

Yu y otros⁽³⁵⁾ realizaron una secuenciación directa de este gen para analizar los SNP en los loci rs1045435, rs11550558, rs34962186, rs705700, rs58717357, rs11171718, rs60028217, rs772920 en 300 pacientes con SOP y 300 controles sanos en China. Además, se midieron los niveles de micr oARN (miARN) -24y miR-320 en plasma mediante PCR cuantitativa fluorescente con transcripción inversa (RT-qPCR). Concluyeron que los SNP de los loci rs1045435, rs11550558, rs705700 y rs11171718 del gen RAB5B están asociados con el riesgo de SOP. El loci rs1045435 es

probablemente un sitio de unión a miR-24, mientras que los loci rs11550558, rs705700 y rs11171718 pueden ser sitios de unión a miR-320.

YAP1

El YAP 1 se encuentra en cromosoma 11q22.1. Fisiológicamente las hormonas sexuales esteroides estimulan el crecimiento de los folículos activando a YAP1. Sin embargo, la inhibición preovulatoria de la actividad de YAP1 en las células de la granulosa (CG) es un requisito previo para las acciones de la LH. Se sugiere que mutaciones en esta gen pudieran afectar esta inhibición y por tanto impedir la ovulación, vinculado a mecanismos de apoptosis, lo cual es característico del SOP.⁽³⁶⁾

Li y otros⁽³⁷⁾ realizaron una replicación del GWAS para determinar si el gen YAP1 (proteína 1 asociada a la levadura) está asociado con el SOP en 1 115 pacientes con SOP y 1 137 controles. Los SNP rs11225138, rs11225161 y rs11225166 de YAP1 se seleccionaron para el estudio y el metaanálisis mostró que la frecuencia alélica de rs11225161 (A/G) fue significativamente diferente entre el SOP y los controles de forma significativa. El estudio de correlación genotipo-fenotipo encontró que la glucosa de 30 min y 60 min de la prueba de tolerancia oral a la glucosa fue mayor en pacientes con SOP con el alelo de riesgo A rs11225161. El alelo G del SNP rs11225138 (G/C) fue un factor de riesgo adicional para un nivel más alto de hormona luteinizante en pacientes con SOP ($p=0,041$).

En 2017 otro grupo de investigadores⁽³⁸⁾ realizaron un estudio en ratones para determinar la función fisiológica de la proteína 1 asociada a Yap (Yap1) en las CG. Determinaron que YAP1 es necesario para la proliferación de las mismas pero está regulado negativamente por la LH a través de la cascada de quinasa extracelular (ERK1/2). Estos hallazgos no solo aclararon el papel de YAP1 en el mantenimiento de las funciones ováricas normales, sino que también relacionan la desregulación de YAP1 con la patología del SOP.

INSR

En los últimos años el papel de los polimorfismos del receptor de insulina (INSR) (19 p13.3-13) en la predisposición al SOP ha atraído mucha atención. Feng y otros⁽³⁹⁾ realizaron un metaanálisis para investigar la asociación entre los SNP de INSR y el SOP. Analizaron un total de 20 estudios de casos y controles que incluyeron 23 845

controles y 17 460 casos de SOP. Se investigaron 98 SNP distribuidos en 23 exones y en regiones no codificantes del receptor. Este metaanálisis no sugiere una correlación significativa entre los SNP rs1799817/rs2059806 y la susceptibilidad al SOP, mientras que rs2059807 sí podría ser un SNP candidato prometedor que podría estar involucrado en la susceptibilidad del SOP.

TOX 3

En el GWAS realizado por *Shi* y otros⁽¹¹⁾ se encontró una asociación significativa entre el SOP y un nuevo locus 16q12.1 (rs4784165) relacionado con el gen TOX3. Sin embargo, un estudio posterior realizado en igual población evaluó otros dos SNP (rs3743796 y rs3743797) en el exón 6 de dicho gen sin encontrar relación significativa con la presencia del síndrome.⁽⁴⁰⁾

Por su parte, *Ning* y otros⁽⁴¹⁾ realizaron un estudio con el propósito de examinar la relación entre la metilación anormal del gen TOX3 y la aparición de SOP en 30 pacientes con el síndrome y 30 controles. Demostraron que la metilación del promotor de TOX3 en suero y CG fue significativamente menor en el SOP que en el grupo de control. Los niveles de ARNm de TOX3 en suero fueron más bajos en el grupo con SOP. Los niveles de proteína TOX3 en suero y CG fueron significativamente más bajos en el grupo de SOP que en el grupo de control. Por tanto, los autores concluyen que la metilación anormal de TOX3 que posiblemente resulte en cambios en la expresión de la proteína TOX3 está estrechamente relacionada con la aparición del síndrome y puede desempeñar un papel en el desarrollo de esta condición relacionado con modificaciones en el ADN.

HMGA2

Hua y otros⁽⁴²⁾ exploraron el papel del microARN-33b-5p (miR-33b-5p) en la patogénesis del SOP con un enfoque particular en su papel en la regulación del transportador de glucosa 4 (GLUT4). Para ello, desarrollaron un modelo de rata con SOP mediante la inyección de insulina y HCG a ratas hembras. Examinaron la expresión de miR-33b-5p, GLUT4, proteína de unión a elementos reguladores de esterol 1 (SREBF1) y un grupo de alta movilidad A2 (HMGA2) en tejido ovárico. Este gen se encuentra localizado en 12q14.3. El efecto de una dosis alta de glucosa o insulina sobre la expresión de miR-33b-5p, GLUT4, SREBF1 y HMGA2 también se examinó en

adipocitos cultivados. Además, exploraron el papel de miR-33b-5p en la regulación de HMGA2, SREBF-1 y/o GLUT4 y detectaron niveles elevados de expresión de miR-33b-5p en los tejidos ováricos de ratas con SOP resistentes a la insulina. Esos niveles se correlacionaron negativamente con los de la expresión de GLUT4, HMGA2 y SREBF1 ($p < 0,05$). Los estudios de inmunohistoquímica revelaron que los niveles de expresión de GLUT4, SREBF1 y HMGA2 en los tejidos ováricos de ratas con SOP resistentes a la insulina eran significativamente más bajos que los de otros grupos. En los adipocitos cultivados el exceso de glucosa o insulina extracelular aumentó la expresión de miR-33b-5p pero redujo la expresión de GLUT4, SREBF1 y HMGA2, mientras que los niveles de GLUT4, SREBF1 y HMGA2 se elevaron por inhibición de miR-33b-5.

El HMGA2 podría unirse directamente a la región promotora 5' de GLUT4 y promover su expresión, y también podría promover la expresión de SREBF1. Además, SREBF1 podría unirse directamente a la región promotora 5' de GLUT4 y promover su expresión. Estos hallazgos revelaron que el miR-33b-5p está sobreexpresado en los tejidos ováricos de ratas con SOP resistente a la insulina y, por lo tanto, puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con SOP. El miR-33b-5p puede inhibir la producción de GLUT4 al dirigirse a HMGA2. HMGA2 y SREBF1 son moléculas importantes que participan en la modulación de GLUT4.⁽⁴²⁾

En la tabla 3 se resumen los genes identificados con sus respectivos SNP y la repercusión fisiopatológica de los mismos.

Tabla 3 - Resumen de los diferentes genes y loci relacionados con el SOP y su repercusión fisiopatológica

Gen	Cromosoma	Locis/ alteración génica	Repercusión fisiopatológica
DENND1A	9q33.2	rs2479106 rs10818854 rs189947178 rs10986105 rs2468819	Disfunción ovárica. Aumento síntesis de andrógenos. RI y DM2
THADA	2p21	rs13429458 rs12468394 rs6544661 rs11891936 rs12478601	RI DM2 Dislipidemia
LHCGR	2p16.3	rs10176989 rs2293275 rs1340572	Mayores niveles de LH
FSHR	2p21.16	rs2268361 rs2349415 rs6165 rs6166 rs121909660 rs28928871 rs121909664	Altera la señal de transducción, se altera la maduración folicular y aumenta el número de folículos preantrales.

		rs121909662 rs28928870 rs121909663 rs121909661	
RAB5B	12q13.2	rs705702 rs1045435 rs11550558 rs705700 rs11171718	RI DM2
YAP 1	11q22.1	rs1894116 rs11225161 rs11225138	Apoptosis. Disfunción ovulatoria.
INSR	19p13.3	rs2059807	RI DM2
TOX 3	16q12.1	rs4784165 metilación anormal	Modificaciones en el ADN
HMGGA2	12q14.3	sobreexpresión de micro ARN	RI

Conclusiones

Como se evidencia es mucho lo que se ha avanzado en lo referente a los aspectos genéticos del SOP. Cada vez existe más evidencia de que se trata de una condición poligénica, multifactorial, donde en cada aspecto fisiopatológico hay una alteración genética de trasfondo. Poder estudiar estos polimorfismos abre un campo importante desde el punto de vista científico, ya que permite esclarecer muchas de las manifestaciones y procesos fisiopatológicos que lo caracterizan. Además, desde el punto de vista asistencial tiene valor pronóstico y preventivo, ya que se pueden identificar aquellas mujeres, incluso con igual condición que tienen mayor riesgo de desarrollar comorbilidades y por tanto, realizar una labor profiláctica más intensa evitando complicaciones, así como consejos genéticos.

Referencias bibliográficas

1. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W. Hereditary factors in the Stein Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1968 [acceso: 05/01/2021];100(3):371-87. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper//fae9534f250d70a0602d2ec63ff667fe4a17924d>
2. Givens J. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med.* 1971 [acceso: 05/01/2021];285:691-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5563490/>
3. Wilroy R, Givens J, Wisner W, Coleman S, Andersen R, Summitt R. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects Orig Artic.* 1975 [acceso: 05/01/2021];11(4):81-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1156689/>

4. Ferriman D, Purdie A. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol.* 1979 [acceso: 05/01/2021];1(3):291-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/509743/>
5. Gharani N, Waterworth DM, Batty S. Association of the steroid synthesis gene CYP 11 α with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Gen.* 1997 [acceso: 05/01/2021];6(3):397-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9147642/>
6. Waterworth D, Bennett S, Gharani N, McCarthy M, Hague S, Batty S, *et al.* Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1997 [acceso: 05/01/2021];349(9057):386-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9100625/>
7. Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, *et al.* Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 [acceso: 05/01/2021];55:439-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11678825/>
8. Hara K, Boutin P, Mori Y. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2002 [acceso: 05/01/2021];1(2):536-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11812766/>
9. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke H, *et al.* Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2009 [acceso: 05/01/2021];26(4):205-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19387820/>
10. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, *et al.* Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet.* 2011 [acceso: 05/01/2021];43 (1): 55-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21151128/>
11. Shi Y, Zhao H, Cao Y, Yang D, Li Z. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat. Genet.* 2012 [acceso: 05/01/2021];44(9):1020-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885925/>
12. Hwang J, Lee J, Jin M, Sung A, Heon S, Jang C, *et al.* Genome-wide association study identifies GYS2 as a novel genetic factor for polycystic ovary syndrome through

- obesity-related condition. *J Hum Genet.* 2012 [acceso: 05/01/2021];57(10): 660–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951595/>
13. Lee H, Oh J, Sung Y, Chung H, Kim H, Kim G, *et al.* Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015 [acceso: 05/01/2021];30(3):723–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574032/>
14. Hayes M. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun.* 2015 [acceso: 05/01/2021];6:12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284813/>
15. Simonis-Bik M, Nijpels G, van Haeften W. Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/ CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic beta-cell function. *Diabetes.* 2010 [acceso: 05/01/2021];59(1):293-301. Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/59/1/293>
16. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, *et al.* Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet.* 2018;14(12):20. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>.
17. Kinoshita R, Homma Y, Fukuda M. Rab35- GEFs, DENND1A and folliculin differentially regulate podocalyxin trafficking in two and three dimensional epithelial cell cultures. *J Biol Chem.* 2020 [acceso: 05/01/2021];295(11):3652-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076212/>
18. Zhu Y, Zhang Y, Liu Q, Shen S, Zou X, Cao Y, *et al.* Association the risk of polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *BMC Medical Genetics* 2020 [acceso: 05/01/2021];21(4):3-13. Disponible en: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-019-0945>
19. Goodarzi M, Jones M, Li X, Chua A, Garcia O, Chen Y, *et al.* Replication of Association of DENND1A and THADA Variants with Polycystic Ovary Syndrome in European Cohorts. *J Med Genet.* 2012 [acceso: 05/01/2021];49(2):90–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180642/>
20. Eriksen M, Nielsen M, Brusgaard K, Tan Q, Andersen M, Glintborg D, *et al.* Genetic Alterations within the DENND1A Gene in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *PLoS One.* 2013 [acceso: 05/01/2021];8(9):7. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077186>

21. Gammoh E, Arekat M, Saldhana L, Madan S, Ebrahim B, Almawi W. DENND1A gene variants in Bahraini Arab women with polycystic ovary syndrome. *Gene* 2015 [acceso: 05/01/2021];560(1):30-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25626177/>
22. Dallel M, Sarray S, Douma Z, Hachani F, Al-Ansari A, Letaifa B, *et al.* Differential association of DENND1A genetic variants with polycystic ovary syndrome in Tunisian but not Bahraini Arab women. *Gene*. 2018 [acceso: 05/01/2021];647: 79-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325736/>
23. Alizzi F, Talab H, Al-Mayah Q. DENND1A and THADA Gene Polymorphism Among Iraqi Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Wom Health Reprod Sci-en.* 2020 [acceso: 05/01/2021];8(3):265-71. Disponible en: <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=775965>
24. Bao S, Cai JH, Yang S, Ren Y, Feng T, Jin T, *et al.* Association of DENND1A Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016 [acceso: 05/01/2021];8(2):135-43. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/5096467>
25. Capalbo A, Saqnella F, Apa R. The 312N variant of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) confers up to 2.7-fold increased risk of polycystic ovary syndrome in a Sardinian population. *Clin Endocrinol.* 2012 [acceso: 05/01/2021];77(11): 13–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356187/>
26. Themmen AP. Focus on gonadotropin signalling. An update of the pathophysiology of human gonadotrophin subunit and receptor gene mutations and polymorphisms. *Reproduction.*2005 [acceso: 05/01/2021];130(3):263–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123233/>
27. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Qurratulain H. Association of Luteinizing Hormone Chorionic Gonadotropin Receptor Gene Polymorphism (rs2293275) with Polycystic Ovarian Syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015 [acceso: 05/01/2021];19(3):128–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565299/>
28. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 1997 [acceso: 05/01/2021];18(6):739-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9408742/>

29. Kim J, Min Y, Hong A, Jin S, Ho S, Yup S, *et al.* FSH receptor gene p. Thr307Ala and p. Asn680Ser polymorphisms are associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2017 [acceso: 05/01/2021];34(8):1087-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533683/>
30. Du T, Duan Y, Li K, Zhao X, Ni R, Li Y, *et al.* Statistical genomic approach identifies association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary morphology in women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int.* 2015 [acceso: 05/01/2021];2015:7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/483726/>
31. Panghiyangani R, Kurniati M, Soeharso M, Andrijono A, Suryandari D, Wiweko B. FSH Receptor Gene Polymorphism in Indonesian Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Conf. Ser. The 1st International Seminar on Smart Molecule of Natural Resources*; 2019 July 11-12; Malang, Indonesia. *J Phys.* 2020 [acceso: 05/01/2021]. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1374/1/012045>
32. Subhi R. Molecular analysis of FSH receptor gene in Iraqi women with PCOS. *Middle East Fertil Society J.* 2018 [acceso: 05/01/2021];23(4): 404-8. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/325942487>
33. Laven J. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol.* 2019 [acceso: 05/01/2021];10:1-9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00023/full>
34. Tessneer K, Jackson R, Griesel B, Olson A. Rab5 activity regulates GLUT4 sorting into insulin-responsive and non-insulin-responsive endosomal compartments: a potential mechanism for development of insulin resistance. *Endocrinol.* 2014 [acceso: 05/01/2021];155(9):3315–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932807/>
35. Yu J, Ding C, Guan S, Wang S. Association of single nucleotide polymorphisms in the RAB5B gene 3'UTR region with polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *Biosci Rep.* 2019 [acceso: 05/01/2021];39(9):13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036605/>
36. Sun T, Díaz F. Ovulatory signals alter granulosa cell behavior through YAP1 signaling. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 [acceso: 05/01/2021];17(1): 14. Disponible en: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0552-1>

37. Li T, Zhao H, Zhao X, Zhang B. Identification of YAP1 as a novel susceptibility gene for polycystic ovary syndrome. *J Med Genet.* 2012 [acceso: 05/01/2021];49(4):254-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499345/>
38. Ji S, Liu X, Li B, Zhang L, Liu H, Zhang C, *et al.* The polycystic ovary syndrome-associated gene Yap1 is regulated by gonadotropins and sex steroid hormones in hyperandrogenism-induced oligo-ovulation in mouse. *Mol Hum Reprod.* 2017 [acceso: 05/01/2021];23(10):698-707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961951/>
39. Feng C, Lv P, Yu T, Jin M, Shen J, Wang S, Zhou F, *et al.* The Association between Polymorphism of INSR and Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2015 [acceso: 05/01/2021];16(2):2403–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346843/>
40. Cui Y, Zhao S, Zhao H, Lv Y, Wang M, Chen Z. Mutational analysis of TOX3 in Chinese Han women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed.* 2014. [acceso: 05/01/2021];29(6):752–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311971/>
41. Ning Z, Jiayi L, Jian R, Wanli X. Relationship between abnormal TOX3 gene methylation and polycystic ovarian syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 [acceso: 05/01/2021];21(9):2034-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537684/>
42. Yang Y, Jian H, Xiao L, Yang X. MicroRNA-33b-5p is overexpressed and inhibits GLUT4 by targeting HMGA2 in polycystic ovarian syndrome: An *in vivo* and *in vitro* study. *Oncol Rep.* 2018 [[acceso: 05/01/2021];39(6):3073-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693142/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.