



---

## **Disruptores endocrinos y el Síndrome de Ovario Poliquístico**

Nicolás Rama, Florencia Pamparato, Carolina Muttoni, Mauro Justo, Mateo Pamparato.

Orientadora: Rebeca Chávez Genaro.

Departamento de Histología y Embriología. Facultad de Medicina,  
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

**Ciclo de Metodología Científica II**

## Índice de contenidos

1. Resumen .....	3
2. Disruptores endocrinos.....	3
3. Síndrome de ovario poliquístico .....	6
4. Desarrollo y función del ovario.....	6
5. Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Situación de Uruguay .....	8
6. Factores asociados a la etiopatogénesis.....	9
7. Modelos de estudio en animales y seres humanos .....	15
8. Conclusiones y perspectivas.....	16
9. Bibliografía.....	17

## **1. Resumen**

La presente revisión informa acerca de los disruptores endocrinos más comunes en nuestro medio, y su implicancia en el Síndrome de ovario Poliquístico (SOP). El SOP es una patología que afecta aproximadamente al 10% de la población femenina en edad reproductiva. Su diagnóstico presenta una composición heterogénea y criterios de evaluación clínica variables. El síndrome se comenzó a estudiar hace más de 80 años y aún hoy en día la información acerca de su etiología se considera limitada, su abordaje requiere de una visión multidisciplinaria e integral. Para lograr esta revisión se realizaron búsquedas bibliográficas en la base de datos Pubmed, Medscape y Medlineplus, entre otros.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico, Disruptores endocrinos, Obesidad, Hiperandrogenismo, Hiperinsulinemia, Epigenética

## **2. Disruptores endocrinos**

En una era donde la sustentabilidad del medio ambiente y su preservación son una preocupación internacional, una cantidad significativa de contaminantes son liberados al ambiente, estos son conocidos como “químicos orgánicos emergentes” que interaccionan con el ecosistema y sus componentes, causando efectos nocivos. Se les conoce como Químicos Disruptores Endocrinos (EDCs) [1].

Se postula que los EDCs pueden estar vinculados a la alta tasa de prevalencia de algunas enfermedades tales como diabetes, infertilidad, distiroidismos y algunos tipos de cáncer. Potencialmente interfieren con la producción, secreción, metabolismo y transporte de hormonas endógenas y su receptor, ejerciendo dos tipos de acciones: imitando los efectos hormonales (actuando como agonistas) o bloqueando el sitio de fijación a la hormona natural (actuando como antagonistas) [1].

La Agencia de Protección del Medio Ambiente de las Naciones Unidas, propone una definición para los disruptores endocrinos describiéndolos como “toda sustancia exógena o endógena o ambas que altera una o más funciones del sistema endocrino, así como su estructura, causando efectos adversos tanto a expuestos como a su descendencia”[1]. Su mecanismo de acción consiste en imitar hormonas y/o potenciar o bloquear su función frente a sus receptores, así como interferir en vías de señalización y metabolismo hormonal, alterando el mantenimiento de la homeostasis.

Una gran variedad de compuestos químicos que actúan como desreguladores del sistema endocrino, han sido reconocidos alrededor del mundo, incluyendo productos usados en la manufacturación de plásticos, pesticidas, organoclorados, sustancias naturales y agentes farmacológicos [1].

### **Productos usados en la manufacturación de plásticos y pesticidas**

El bajo costo de la producción de plásticos, su variedad, durabilidad, y uso en la vida moderna provoca que su producción mundial exceda las 300 millones de toneladas [2]. A pesar de su importancia comercial, existen controversias sobre el uso de los plásticos y su repercusión en la salud humana debido al uso de compuestos aditivos en su producción ej: bisfenol A (BPA). El BPA es un monómero, utilizado en la producción de plásticos policarbonados y en resinas epoxi, que cubren la superficie interna de las latas de comida. Luego de su polimerización, el BPA se transforma en una molécula libre y puede migrar y actuar como contaminante de comidas y bebidas, exponiendo así a las personas que lo consumen. La presencia de BPA se identificó en alrededor de 95% de muestras de orina en la población de América, así como en el suero de mujeres embarazadas, en el líquido amniótico y en fluidos del cordón umbilical al momento del nacimiento, indicando que su exposición en periodos ventana podría aumentar la susceptibilidad a diversas enfermedades [2]. El efecto disruptivo endocrino más conocido del BPA es sobre las hormonas tiroideas, los estrógenos y la actividad adipogénica. Varios estudios encontraron una asociación positiva entre los niveles séricos y urinarios de BPA con la prevalencia de hipotiroidismo, infertilidad, enfermedad cardiovascular y diabetes [2].

Los ftalatos son otro tipo de sustancias que se usan para manufacturar plásticos con acción suavizante, confieren flexibilidad y elasticidad a polímeros rígidos como el PVC. Se producen desde 1930, y se hallan en pinturas industriales, solventes, juguetes, cosméticos y bolsas de

transfusión. Dentro de los ftalatos, el que resulta inquietante es el Di 2- etilhexilftalato (DEHP), el cual excede los 2 millones de toneladas en su producción anual. Diversos estudios muestran que ésta sustancia causa toxicidad al sistema reproductor; en bajas dosis incrementa la proliferación y diferenciación de adipocitos, los cuales predisponen a obesidad visceral. Estudios epidemiológicos realizados en humanos sugieren una correlación entre la concentración de ftalatos en el cordón umbilical y baja edad gestacional en el momento del parto. Las principales vías de contaminación humana ocurren a través de la comida, la absorción de la piel, la exposición a través de la placenta y el amamantamiento.

Las dioxinas comprenden un grupo de compuestos organoclorados que se forman en el proceso de combustión, como resultado de la incineración en la fundición y refinado de metales; son liposolubles y fácilmente contaminan la comida acumulándose en el tejido adiposo. La principal fuente de exposición humana es la comida de origen animal. Las dioxinas provocan incremento de la prevalencia de enfermedades como desórdenes sexuales, enfermedades del tiroides y degenerativas del sistema nervioso central en humanos. Además mostraron tener efectos deletéreos sobre la función reproductora tanto anti androgénica, como anti estrogénica y carcinogénica en animales.

### **Sustancias naturales y agentes farmacológicos**

Si bien las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) son responsables de diversos procesos biológicos normales y programados, su inadecuada exposición en periodos críticos del desarrollo puede disturbar la normalidad de dichos procesos, siendo considerados como disturbadores endócrinos. Diversos estudios muestran que la exposición de hembras prepúberes a hormonas esteroides, son capaces de provocar cambios en la edad a la que ocurre la pubertad y sobre la propia función del ovario. Al actuar como perturbadores endócrinos, interfieren con las vías de señalización de andrógenos y estrógenos normales, alterando los mecanismos de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada [1]. Así por ejemplo: cualquier factor que interfiera con la migración de células germinales en el primer trimestre de gestación, o la diferenciación de dichas células a ovocitos, o aún en la formación y diferenciación del folículo ovárico puede provocar una función anormal en los tejidos con consecuencias significativas en la reproducción. La clave está en conocer donde los EDCs desarrollan los desórdenes, principalmente aquellos que manipulan periodos “ventana” o (críticos), tales como: la vida intrauterina, el periodo neonatal, la niñez, la pubertad, etc. Cada vez un mayor número de

estudios, muestran el papel de los EDCs en la patogénesis de muchas enfermedades asociadas al tracto femenino [3]. Una de las patologías en la que fisiología ovárica que podría ser el resultado de influencias provocadas por factores disturbadores que afecten el sistema hipotálamo-hipofisiario y endócrino, es el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

### **3. Síndrome de Ovario Poliquístico**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología endocrino-metabólica que afecta aproximadamente al 10% de la población femenina en edad reproductiva [4]. En la etiología de la enfermedad se ha postulado la participación de factores endocrinos, metabólicos, genéticos y ambientales. El síndrome se caracteriza por una variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio, siendo las tres más importantes: ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria.

Su conocimiento data desde tiempos muy antiguos, ya Hipócrates (460 a.C. hasta 377 a.C.), describía que “...*mujeres robustas, que menstrúan menos de 3 días, con apariencia masculina, no están preocupadas por tener niños ni tampoco quedar embarazadas...*” y Soranus de Ephesus (siglo II d.C) informaba que “*Algunas veces es natural no menstruar para nada, así como es natural que pase en mujeres cuyos cuerpos parecen masculinos*” [5]. La primera descripción contemporánea fue realizada por los doctores Irvin Stein y Michael Leventhal en el año 1935, quienes informaron de siete pacientes con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios con presencia de múltiples quistes. Dado que algunas de las manifestaciones del síndrome se relacionan directamente con la función del ovario y la regulación del crecimiento folicular, antes de continuar con otros aspectos del SOP, se expondrá una breve reseña sobre el desarrollo y función ovárica.

### **4. Desarrollo y función del ovario**

La función primordial del ovario consiste en la foliculogénesis y la liberación de ovocitos capaces de ser fecundados. Se encarga además de producir hormonas esteroideas que permiten el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas y el mantenimiento del

embarazo. La función ovárica está regulada por el sistema neuroendocrino y por mecanismos de retroalimentación intraováricos del eje hipotálamo-hipófisis-ovario [6]. La unidad funcional del ovario es el folículo, el cual está formado por células somáticas y un ovocito en desarrollo [7]. Un pool de folículos primordiales es formado durante el desarrollo gonadal y conformarán la dotación de gametos femeninos de una hembra [8]. Solo una pequeña fracción de estos gametos sobrevive para ser ovulados en algún momento durante la edad reproductiva, mientras que el resto será eliminado, en muchos casos por presentar apoptosis.

### **Desarrollo folicular**

La gónada fetal contiene dos tipos de poblaciones celulares: las somáticas y las germinales. Las células somáticas derivan de la línea genital embrionaria, mientras que las células germinales provienen de las células germinales primordiales que derivan de tejidos extragonadales [9]. Las células germinales primordiales que ingresan a la gónada se denominan ovogonias. Rápidamente estas proliferan vía mitosis para alcanzar un número aproximado de seis millones en la vigésima semana de gestación. Durante las últimas mitosis las ovogonias se hallan en sincitios entre los que se forman puentes, que unen las membranas celulares de las ovogonias entre sí. Mientras que algunas células proliferan otras degeneran a través de un proceso denominado atresia folicular, tanto el proceso de mitosis como el de atresia son determinantes para la formación de la reserva ovárica. De un millón de células germinales con las que cuenta un recién nacido, solo 3000-4000 alcanzarán la etapa de pubertad de esa mujer [10]. Una vez que estos puentes se terminan de formar, comienza la meiosis y las células germinales femeninas se denominan ovocitos [10]. Los ovocitos son detenidos durante la profase 1 de la meiosis en etapa temprana de diploteno. Luego de la detención de la meiosis ocurren dos procesos subsecuentes: el ensamblado de los folículos primordiales y la transición de los folículos primordiales a folículos primarios [7]. Durante el ensamblado de los folículos, los “nidos” donde descansan los ovocitos se rompen. Así cada ovocito se separa del resto por la formación de células de la pre granulosa y cada folículo primordial queda determinado por un ovocito rodeado de dichas células [8]. En el humano, los folículos primordiales se forman en el periodo de la 15<sup>ta</sup> semana de gestación hasta el 6<sup>to</sup> mes luego del nacimiento, los ovarios de un recién nacido ya no presentan ovogonias [10]. El ovocito parece ser el organizador central en el inicio del ensamblado folicular mediante los factores de transcripción ovocito-específicos [11-17]. Una vez ensamblados, la mayoría de los folículos se mantienen quiescentes hasta iniciar el ciclo reproductivo, y sólo algunos son reclutados inmediatamente para comenzar el crecimiento. Multitud de factores de crecimiento, diferenciación y citoquinas han sido implicados en la

regulación de este proceso. Una cohorte de folículos comienza a crecer, con cambios en el ovocito y morfogénesis y proliferación de las células de la granulosa de tejido escamoso a cuboidal. En la transición de folículo primordial a folículo primario intervienen factores de crecimiento intraováricos mientras que las gonadotrofinas (FSH y LH) juegan un papel preponderante en el desarrollo del folículo preantral. Iniciado el proceso de crecimiento de los folículos, estos pueden seguir sólo dos caminos: ovulación o muerte por apoptosis [8]. El ó los folículos seleccionados continúan creciendo, bajo la acción de las gonadotrofinas su cavidad antral se llena de fluido y las células de la granulosa y de la teca adyacentes siguen proliferando [8]. Las células de la granulosa y en las células de la teca sintetizan hormonas esteroides a partir de colesterol por dos vías diferentes. Las granulosas sintetizan progesterona, andrógenos y estradiol bajo la estimulación de la FSH, y las células de la teca progesterona y andrógenos bajo el estímulo de la LH. Durante la fase avanzada del folículo antral se produce un aumento en la producción de estradiol lo que genera una retroalimentación positiva sobre la secreción de gonadotrofinas y el comienzo de luteinización del folículo seleccionado [8]. Luego de la ovulación, el cuerpo lúteo será esencial para el mantenimiento de las primeras etapas del embarazo.

Resulta obvio que si alguno de los factores que regula el proceso de selección y crecimiento folicular es alterado, se provocarán modificaciones sobre la ovulación y por ende sobre la fertilidad femenina. Una de las hipótesis más reciente acerca de la etiopatogénesis del SOP, señala al hiperandrogenismo fetal y perinatal como principal causante del síndrome en la edad adulta.

## **5. SOP Manifestaciones clínicas y diagnóstico**

El SOP se caracteriza por una variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio, entre ellas ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria. A estas se suman: irregularidades menstruales, infertilidad, anomalías en la secreción de gonadotrofinas, obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes tipo II, dislipemia y patologías cardiovasculares [18,19]. Si bien los desórdenes reproductivos son constantes en el SOP, las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen de la etnia y ubicación geográfica de las mujeres, entre otros factores [20]. El diagnóstico se realiza (según los criterios de Rotterdam)

por la presencia de 2 o 3 de los siguientes signos: ovarios poliquísticos, oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, en ausencia de patologías como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y disfunción tiroidea [21].

## **6. Factores asociados a la etiopatogénesis del Síndrome de ovario poliquístico**

Los mecanismos exactos por los cuales se desarrollan y expresan los diversos fenotipos que engloba este síndrome son poco conocidos. Al parecer su origen es multifactorial y se asocia con aspectos genéticos, epigenéticos y ambientales [22]. Dado este escenario se exponen algunos puntos en los cuales se ha encontrado asociación en la manifestación del SOP.

### **Factores ambientales**

Los factores ambientales pueden ser divididos en prenatales (aquellos involucrados en el desarrollo y la programación fetal), y en posnatales (dieta, obesidad, sedentarismo, toxinas ambientales, fármacos, etc.). La evidencia sugiere que los estímulos ambientales pueden mimetizar acciones hormonales y activar factores pre-existentes o factores predisponentes que disparan la actividad endocrina característica del SOP. La dieta, el sedentarismo, factores culturales, económicos y sociales intervienen en la exposición ambiental que experimenta un individuo. La prevalencia de las condiciones metabólicas observadas en el PCOS (obesidad, síndrome metabólico, desórdenes del metabolismo de la glucosa, hiperandrogenismo) varían en función de qué tipo de exposición presenta un individuo dado, y en adición, a su terreno genético que varía en función a su raza, descendencia y región geográfica. Diversos estudios describen a la obesidad presente en al menos al 30% de las pacientes con SOP y puede llegar a un 75% en algunas poblaciones (las mujeres en Estados Unidos tienen por lo general un mayor peso que las europeas). La obesidad, y más específicamente la obesidad central (perímetro de cintura >88 cm), se asocia con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipemia [23]. Un 30-40% de las mujeres con SOP presentan tolerancia alterada a la glucosa (TAG), y cerca de un 10% presenta diabetes tipo 2 en la cuarta década de vida. Las mujeres que tienen SOP, presentan mayor resistencia a la insulina que las que las sanas, emparejadas por índice de masa corporal, masa corporal libre de grasa, y la distribución de

grasa corporal. Aparentemente existe un defecto en la vía de señalización de la insulina en adipocitos y células musculares esqueléticas. En pacientes con tolerancia normal a la glucosa, la resistencia a la insulina se ve compensada por una mayor secreción de la misma por las células  $\beta$  del páncreas; pero cuando las células  $\beta$  no son capaces de compensar suficientemente, la tolerancia a la glucosa se deteriora [23].

Con respecto a enfermedades cardiovasculares se ha descrito una predisposición a macroangiopatía y trombosis en mujeres con SOP. La resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo contribuyen a desarrollar un perfil lipídico aterogénico [23]. La prevalencia de Apnea obstructiva del sueño (en mujeres con SOP es mayor a la esperada y no se puede explicar únicamente por la obesidad). La resistencia a la insulina parece ser el predictor más importante de AOS, por encima de la edad, IMC y testosterona circulante [23].

Las mujeres con SOP presentan además una elevada prevalencia de hiperplasia y carcinoma endometrial, lo que se atribuye a aumento en la estimulación persistente del tejido endometrial por estrógenos, sin inhibición de la proliferación y diferenciación inducida por progesterona. El carcinoma endometrial se ha asociado también a la obesidad y diabetes tipo 2. Se ha asociado SOP a cáncer de mama y ovario, pero la obesidad, anovulación, infertilidad y el tratamiento hormonal de la infertilidad son tan frecuentes en el SOP que la condición es difícil aislar como un factor de riesgo independiente para estos tipos de cáncer [23].

Los puntos destacados dificultan la investigación del síndrome en mujeres, ya que se hace difícil la estandarización tanto del sujeto de estudio, como de los eventos de exposición ambiental [20].

Otro factor a considerar es la existencia de un posible patrón de herencia no genético en poblaciones con malos estilos de vida (dieta con elevado consumo de grasas saturadas, sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo). Se sabe que en este tipo de poblaciones aumenta el riesgo de eventos prenatales, tales como la presencia de anomalías en la unidad feto-placenta, restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer [20]. La obesidad e hiperinsulinemia se establece de forma más frecuente en la niñez y puede culminar con una alta tasa en el desarrollo de resistencia a la insulina (IR), hipertensión arterial e hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva. Durante el embarazo, las mujeres que nacieron con bajo peso al nacer también presentan riesgo de presentar complicaciones placentarias o tener hijos con menor peso al nacimiento, lo que sugiere un patrón repetitivo. El riesgo de estos eventos puede ser disminuido con cambios que promuevan un estilo de vida

saludable en la niñez y etapa reproductiva, lo cual resultaría en mayor proporción de embarazos normales [20].

La importancia de los factores ambientales en el SOP es obvia al observar el efecto que producen los cambios de estilo de vida sobre la obesidad (una de las comorbilidades más frecuentes presente en las mujeres con SOP). Estas medidas pueden modificar el fenotipo de expresión del SOP. El tratamiento de primera línea para estas mujeres comienza con la disminución del peso corporal. Una reducción del 2-5% reduce la hiperinsulinemia, aumenta los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), reduce los andrógenos libres, mejora el ciclo ovárico, el hiperandrogenismo clínico y desórdenes metabólicos como la dislipemia. En contraste, un mal estilo de vida con una dieta rica en grasas saturadas y sedentarismo está asociado con la aparición de SOP y sus consecuencias metabólicas, principalmente la obesidad [20].

Otro factor de recomendación incluye la reducción en la exposición de toxinas ambientales que actúan como disruptores endocrinos y potencialmente interfieren en la función reproductiva de la población de mujeres expuestas a productos del día a día, (cosméticos, plásticos, etc.). Estos productos han sido estudiados y evidenciado en ellos la presencias de sustancias que ejercen efectos deletéreos a nivel del sistema reproductivo.

### **Evidencias genéticas asociadas con PCOS**

Investigar y dilucidar el papel de la genética en el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico presenta varias dificultades. Los estudios dirigidos a ello por lo general presentan metodologías muy variadas, la mayoría no son reproducibles por estas diferencias, hay una gran variabilidad genética y ambiental en las poblaciones de estudio, entre otros elementos, que condicionan que muchos resultados tengan poca validez interna y externa. No obstante hay algunos datos que sugieren pistas del papel de numerosos componentes genéticos que podrían estar involucrados en la manifestación de esta patología [20].

Muchas variantes de cientos de genes codificantes asociados con las características clínicas y paraclínicas del SOP (genes relacionados al hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, SHBG, gonadotrofinas, marcadores metabólicos e inflamatorios, obesidad, entre otros) han sido demostradas en ciertas poblaciones específicas, pero todos estos datos presentan baja validez externa [20]. Por ejemplo, se ha demostrado la existencia de un gen FTO en el cromosoma

16q12.2 relacionado con la obesidad, siendo de particular interés porque los SNPs (polimorfismos de nucleótido simple) en esta región han sido asociados fuertemente con índice de masa corporal (IMC) elevado, peso elevado y con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Un meta análisis demostró la comparación de un SNP, rs9939609, en un grupo de mujeres con PCOS y controles. Se halló que, en concordancia con otros estudios previos, con cada alelo presente se asociaba un mayor IMC. Se evidenció un mayor efecto de la presencia del gen FTO en mujeres con PCOS las cuales presentaban mayor IMC que en las mujeres con el gen normales, sugiriendo algún mecanismo genético relacionado en esta enfermedad. La obesidad es una comorbilidad muy frecuente en el PCOS por lo tanto es preciso dilucidar a futuro la relación en la patogenia del mismo [22]. En una revisión bibliográfica reciente se exponen datos recopilados de varios estudios por el método de estudio de asociación del genoma completo (GWAS). (Véase Tabla 1)

**Tabla 1. Resultados de estudios GWAS en mujeres con SOP.** Tomado de Sanches, A. Vilan, S. Carvalho, R. Cunha, V. Bettiol, H. Barbieri, M. Ferriani, R y Sales, C. (2015). Pathogenesis of polycysticovarysyndrome: multifactorial assessmentfromthefoetalstagetomenopause. *Reproduction*, 150, R11–R24.[20].

Author	Population	Genes	Loci
Chen <i>et al.</i> (2011) (China) (GWAS1)	PCOS: 744 vs control: 895 Replication 1 (North China) PCOS: 2840 vs control: 5012 Replication 2 (South China) PCOS: 498 vs control: 780	<i>DENND1A</i> (9q33.3) <i>LHCGR</i> (2p16.3) <i>THADA</i> (2p21)	rs2479106 rs13405728 rs13429458
Shi <i>et al.</i> (2012) (China) (GWAS2) and (Meta-analysis GWAS1 and 2)	GWAS2 PCOS: 1510 vs control: 2106  Meta-analysis (GWAS1 and 2) PCOS: 2254 vs control: 3001	<i>C9orf3</i> (9q22.32) <i>HMG2</i> (12q14.3) <i>INSR</i> (19p13.3) <i>LHCGR</i> (2p16.3) <i>RAB5B</i> and <i>SUOX</i> (12q13.2) <i>SUMO1P1</i> and <i>ZNF217</i> (20q13.2) <i>TOX3</i> (16q12.1) <i>YAP1</i> (11q22.1)	rs3802457 rs2272046 rs205980 rs2268361 rs705702 rs6022786 rs4784165 rs1894116
Jones <i>et al.</i> (2012) (USA)	PCOS: 443 vs control: 193	None	None
Hwang <i>et al.</i> (2012) (Korea)	PCOS: 774 vs control: 967	<i>GYS2</i>	rs6487237, rs7485509, rs10841843
Louwers <i>et al.</i> (2013) (The Netherlands/Dutch study) and (Meta-analysis of the population of USA, China and The Netherlands)	Dutch study PCOS: 703 vs control: 2164  Meta-analysis (USA, China and The Netherlands) PCOS: 2254 vs control: 3001	<i>C9orf3</i> <i>DENND1A</i> <i>THADA</i> <i>YAP1</i> Meta-analysis <i>C9orf3</i> <i>DENND1A</i> <i>FSHR</i> <i>LHCGR</i> <i>RAB5B</i> and <i>SUOX</i> <i>SUMO1P1</i> <i>THADA</i> <i>YAP1</i>	rs4385527 rs10986105 rs12468395, rs12478601 rs1894116  rs2349415, rs4385527 rs10818854, rs10986105 rs2268361 rs13405728 rs1894116 rs705702, rs6022786 rs12468394, rs12478601 rs3802457

GWAS, genome-wide association study; *LHCGR*, luteinising hormone/human chorionic gonadotrophin receptor gene; *THADA*, thyroid adenoma-associated gene; *DENND1A*, gene modifier of guanine; *C9orf3*, chromosome 9 open reading frame 3; *YAP1*, yes-associated protein1; *RAB5B*, oncogene family; *SUOX*, sulphite oxidase gene; *HMG2*, high-mobility group AT-hook2; *TOX3*, TOX high-mobility group box family member3; *INSR*, insulin receptor gene; *ZNF217*, zinc finger protein 217; *GYS2*, glycogen synthase 2 (liver); *FSHR*, follicle-stimulating hormone receptor gene. <sup>a</sup>All of the studies mentioned were case-control studies. This table includes only the genome-wide association studies on women with PCOS.

En los primeros estudios GWAS (20) en mujeres con PCOS en China se encontraron mayor frecuencia de SNPs, relacionados con genes de: LHCGR (gen receptor LH/hCG, asociado con incremento de hormona luteinizante (LH), aumento del volumen ovárico, oligomenorrea, resistencia a LH o gonadotropina coriónica humana (hCG), infertilidad), DENND1A (gen que codifica para un modificador de guanina y asociado con disfunción orgánica múltiple, incluyendo disfunción ovárica, hipotalámica, pituitaria y de glándulas suprarrenales y con respuestas específicas de los tejidos a la insulina, DM2 y obesidad) y THADA (gen de adenoma tiroideo asociado con desordenes del metabolismo de la glucosa, morfología de ovario poliquístico, hipersecreción de LH, hiperandrogenismo y dislipemia). No obstante, los resultados de la evaluación fueron insuficientes para determinar susceptibilidad genética, lo que requiere el estudio de más polimorfismos en un grupo de mayor cantidad de individuos. En estudios subsecuentes en China, EEUU y Europa se identificaron nuevos loci asociados. Algunos de estos son C9orf3 (relacionado con el hiperandrogenismo), YAP1 (gen asociado con proliferación celular y apoptosis), RAB5B y SUOX (gen asociado con DM1), HMGA2 (gen asociado con infertilidad), TOX3 (gen asociado con modificación del ADN), INSR (gen asociado con IR), SUMO1P1 y ZNF217 (genes asociados con disfunción telomérica) [20]. Estos resultados ofrecen algunos datos nuevos sobre la predisposición y vulnerabilidad genética que pueden presentar algunas mujeres. Muchos de estos genes fueron identificados en China y confirmados posteriormente algunos en EEUU y Europa, mientras que en otras regiones como Corea no pudieron establecer dichas asociaciones. Esto puede resaltar la diferencia entre el terreno genético y la variabilidad de las diferentes poblaciones [20]. Un estudio piloto realizado con mujeres uruguayas correlaciona la incidencia de SOP con la presencia de polimorfismo en genes de moléculas relacionadas con procesos inflamatorios [24].

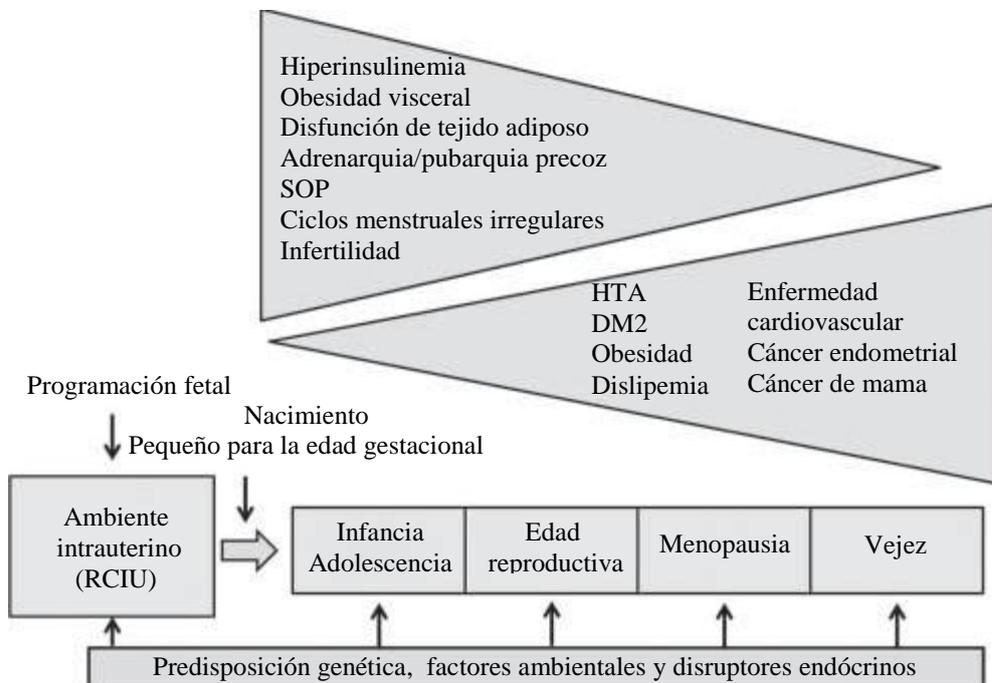
### **Evidencias epigenéticas asociadas con PCOS**

La epigenética es el estudio de los cambios mitóticos y meióticos heredables en la expresión de genes sin cambios en la secuencia de ADN, que también varían de acuerdo a las poblaciones y al terreno genético. Existen tres principales mecanismos epigenéticos como son: metilación de ADN, modificación de histonas, ARN no codificado. La exposición a los EDCs puede alterar estos mecanismos a nivel del ovario y varios órganos, cambiando la expresión de los genes [25-27]. Un clásico ejemplo de los efectos epigenéticos secundario a la acción de EDCs fue demostrado en mujeres embarazadas que estuvieron expuesta a dietilbestrol (DES), para

prevenir abortos involuntarios, se observó que mujeres expuestas en el primer trimestre de gestación, presentaban una mayor incidencia de infertilidad en la vida adulta, y aumento de predisposición de carcinoma de células clara vaginales. Pero sin duda el mayor riesgo de desórdenes a nivel del aparato reproductor se vio en la descendencia de las mujeres expuestas (segunda generación), sugiriendo que los cambios epigenéticos pueden ser transmitidos a generaciones subsecuentes [1].

A modo de resumen se expone en la figura 1 un modelo esquemático de la interacción de los diversos factores asociados a la patogenia del SOP

**Figura 1. Factores asociados en la patogenia del SOP.** Modificado de Sanches, A. Vilan, S. Carvalho, R. Cunha, V. Bettioli, H. Barbieri, M. Ferriani, R y Sales, C. (2015). Pathogenesis of polycysticovarysyndrome: multifactorial assessmentfromthefoetalstagetomenopause. *Reproduction*, 150, R11–R24 [20]



## **Situación en Uruguay**

En un estudio realizado por Close y col. en el año 2010 en la Cátedra de Endocrinología del Hospital de Clínicas (com. personal), se analizaron los datos de un grupo de pacientes con diagnóstico o sospecha de SOP con el fin de estudiar los criterios diagnósticos, las alteraciones metabólicas presentadas por estas pacientes y el tratamiento planteado para esta patología.

Se estudiaron los datos retrospectivamente 107 historias clínicas de mujeres en etapa reproductiva. El síntoma más frecuente al momento de consultar fue el de alteraciones menstruales, con presencia de obesidad (81%), dislipemia (71,42%) y síndrome metabólico, sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Como conclusión general del estudio, se estableció la necesidad de estudiar los distintos fenotipos del SOP y su relación con las diversas alteraciones metabólicas, con el fin de establecer en cada uno de ellos el pronóstico reproductivo, cardiovascular y neoplásico.

La escasez de estudios en Uruguay dificulta conocer la situación real, diagnóstico y manejo de la patología en la población femenina.

## **7. Modelos de estudios de PCOS en Animales y Seres Humanos.**

Como se ha visto, a pesar de la prevalencia y del impacto de SOP sobre la salud, poco se entiende sobre su etiología, las hipótesis acerca de su etiopatogenia incluyen cambios en el balance de la regulación hormonal, de epigenética en la etapa fetal, genes anormales y factores ambientales con efectos nocivos.

La heterogeneidad de SOP y la falta de consenso hacen que las pautas de tratamiento sean difíciles e individuales, además de los problemas éticos y limitaciones que acarrear las pruebas en humanos, encontrar modelos animales que puedan imitar hormonas resulta un desafío [17]. Algunas evidencias recabadas de estudios en modelos animales e *in vitro* muestran que los disruptores endocrinos ambientales afectan entre otros, la actividad de enzimas asociadas a la producción de hormonas esteroides (la aromatasa), el crecimiento folicular y la ovulación, por lo tanto tienen un impacto negativo sobre la función reproductiva [28, 29] y pueden ser considerados como modelo de estudio de acción hormonal.

## **8. Conclusiones y perspectivas**

El SOP es un síndrome que presenta una variedad considerable de fenotipos, por lo que ha resultado difícil crear un consenso diagnóstico unánime. Dadas las dificultades técnicas y limitaciones éticas en estudios en seres humanos se ha intentado reproducir modelos de estudio de la enfermedad en animales.

Los disruptores endocrinos juegan un papel fundamental en la regulación hormonal desde edades tempranas, incluyendo la vida intrauterina, lo que puede condicionar precozmente a los individuos a desarrollar el SOP. El uso y la falta de información sobre productos que contienen EDCs y se utilizan en la vida cotidiana, pueden influir en la predisposición a desarrollar SOP en individuos susceptibles genéticamente.

Una de las consultas más frecuentes en mujeres con SOP sin diagnóstico son los problemas de infertilidad. En la mayoría de estas mujeres la intervención médica se centra en resolver el problema de la concepción, dejando de lado la patología de base. Los estudios en nuestro país son escasos y poco conocidos.

El SOP es un síndrome heterogéneo que debe ser visto desde múltiples puntos de vista, endocrinológico, ambiental y genético.

A pesar de los nuevos conocimientos sobre el síndrome, se necesitan más estudios para dilucidar muchos de los mecanismos de este desorden, en adición con estudios de prevalencia y epidemiológicos que avalen la confección de guías de abordaje terapéutico.

## 9. Bibliografía

1. Costa EM, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TA. Effects of endocrinedisruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia y Metabologia*. 2014; 58:2
2. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: Gonadal effects and role in female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*. 2012; 47: 338–347.
3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Andrea C. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2009; 30: 293–342.
4. Kirsty A. Walters, Charles M. Allan, David J. Handelsman. Rodent Models for Human Polycystic Ovary Syndrome. *Biology of reproduction*. 2012; 85:1-12.
5. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and Sterility*. 2011; 95: 1544–1548.
6. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*. 2000; 21:200–14.
7. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reproduction Update*. 2005; 11:461-71
8. Uzumcu M, Zachow R. Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: Consequences within the ovary and on female reproductive function. *Reproductive Toxicology*. 2007; 23:337-352.
9. Saitou M, Barton SC, Surani MA. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature*. 2002; 418:293-300.
10. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. *Human Reproduction*. 2010; 60:1-11.
11. Pangas SA, Rajkovic A. Transcriptional regulation of early oogenesis: in search of masters. *Human Reproductive Update*. 2006; 12:65–76.
12. Morrison LJ, Marcinkiewicz JL. Tumor necrosis factor alpha enhances oocyte/follicle apoptosis in the neonatal rat ovary. *Biology of Reproduction*. 2002; 66:450–7.
13. Dissen GA, Hirshfield AN, Malamed S, Ojeda SR. Expression of neurotrophins and their receptors in the mammalian ovary is developmentally regulated: changes at the time of folliculogenesis. *Endocrinology*. 1995; 136:4681–92.

14. Billiar RB, Zachos NC, Burch MG, Albrecht ED, Pepe GJ. Up-regulation of alpha-inhibin expression in the fetal ovary of estrogen-suppressed baboons is associated with impaired fetal ovarian folliculogenesis. *Biology of Reproduction*. 2003; 68:1989–96.
15. Wang C, Roy SK. Expression of growth differentiation factor 9 in the oocytes is essential for the development of primordial follicles in the hamster ovary. *Endocrinology*. 2006; 147:1725–34.
16. Kezele P, Skinner MK. Regulation of ovarian primordial follicle assembly and development by estrogen and progesterone: endocrine model of follicle assembly. *Endocrinology*. 2003; 144:3329–37.
17. Chen Y, Pepling M. Estradiol inhibits cyst breakdown in neonatal mouse ovary organ culture. *Biology of Reproduction*. 2007; 77:91.
18. Livadas S, Pappas C, Karachalios A, Marinakis E, Tolia N, Drakou M, Kaldrymides P, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. 2014; 47:631-8.
19. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers Bioscience*. 2014; 6:104-19.
20. Sanches de Melo A, Vilan Dias S, De Carvalho Cavalli R, Cunha Cardoso V, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriano RA, Sales Vieira C. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* 2015; 150:11-24.
21. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91:786-9.
22. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012; 78:269-78.
23. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352:1223-1236.
24. Mas de Ayala J, Pereira S, Sapiro R, Chávez R. TLR4 genetic variations in Uruguayan women with Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ovarian Club III The Inverse Pyramid: Regulating Follicle Number and Oocyte Quality*. Francia 2013; 15-16.
25. Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology*. 2009; 150:4681-91.
26. Bredfeldt TG, Greathouse KL, Safe SH, Hung MC, Bedford MT, Walker CL. Xenoestrogen-induced regulation of EZH2 and histone methylation via estrogen receptor signaling to PI3K/AKT. *Molecular Endocrinology*. 2010; 24:993-1006.

27. Luense LJ, Veiga-Lopez A, Padmanabhan V, Christenson LK. Developmental programming: gestational testosterone treatment alters fetal ovarian gene expression. *Endocrinology*. 2011; 152:4974-83.
28. Mills LJ, Gutjahr-Gobell RE, Zaroogiana GE, Horowitz DB, Laws SC. Modulation of aromatase activity as a mode of action for endocrine disrupting chemicals in a marine fish. *Aquatic Toxicology*. 2004; 147:140–150.
29. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012; 77:300–305.