بررسی عوامل ژنتیکی مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

یودیت اوهب [۱](B.Sc)، مژگان اسدی [۲*](M.D)، نگار سرهنگی [۳](M.Sc)، مهسا محمدآملی [۴](Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پزشکی فردی ، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات اختلات متابولیک، پژوهشکده علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۱۸۳۲۷۳۹ asadim@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۲۴

چکیده

هدف: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از رایج‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز و عامل ۷۵ درصد ناباروری ناشی از اختلالات تخمک‌گذاری در سنین باروری به‌شمار می‌رود. زنان مبتلا به PCOS با الیگومنوره و عوارض ازدیاد آندوژن‌ها مواجه هستند که بر روی کیفیت زندگی و باروری آن‌ها به‌طور هم‌زمان اثرگذار است. این سندرم سال‌هاست که به یکی از بحث برانگیزترین مباحث در در رابطه با غدد درون‌ریز تبدیل شده است. تحقیقات امروزه حاکی از آن است که این سندرم یک بیماری وراثتی است و ژن‌هایی در آن دخیل هستند که به نسل بعد انتقال میابند. نتیجه‌ی این تحقیقات که در سراسر جهان بر روی هزاران زن انجام شده است، نشان می‌دهد که بیان برخی از ژن‌ها تغییر یافته است. ژن‌هایی که مورد بررسی قرار گرفته‌اند مسئول سنتز هورمون‌های استروئیدی و تنظیم عملکرد آن‌ها، تنظیم گنادوتروپین‌ها، سنتز و عملکرد انسولین هستند. اگرچه هنوز علت اساسی بیماری‌زایی PCOS مشخص نیست اما شواهد مبتنی بر نقش عوامل ژنتیکی، سبک زندگی، تغذیه و آلودگی‌های محیطی در شکل‌گیری این بیماری وجود دارد. از این‌رو امید است درمان این سندرم ناهمگون با کمک پزشکی فردمحور بهبود یابد. مطالعات تکمیلی بیش‌تری باید انجام شود تا ارتباط بین عوامل مختلفی که ممکن است دارای نقش فعال بیماری‌زایی در PCOS باشند را دریابند.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ژنتیک، غدد درون‌ریز، پزشکی فردمحور

مقدمه

تخمدان پلی‌کیستیک سندرمی شایع و یکی از علل ناباروری زنان در سن باروری محسوب می‌شود [۱]. اساس تعریف انستیتو ملی سلامت (NIH) در جهان ۵-۸ درصد [۲] و در ایران ۱۱/۷ درصد [۳] و بر اساس معیار روتردام ۱۴/۴ درصد [۴] از زنان ایرانی در سنین باروری مبتلا به این بیماری می‌شوند. از مهم‌ترین تظاهرات بالینی آن در سنین نوجوانی می‌توان به اختلالات قاعدگی، بیماری‌های پوستی ناشی از ازدیاد آندوژن‌ها از جمله آکنه، هیرسوتیسم و ریزش مو، نواحی قهوه‌ای رنگ روی گردن و بازوها به علت مقاومت به انسولین و در سنین باروری علاوه بر تداوم این عوارض مشکلاتی از جمله تخمک‌گذاری نامنظم و ناباروری و در صورت بارداری به سقط مکرر اشاره کرد [۵]. در بررسی آزمایش‌های سرمی افراد مبتلا به PCOS سطوح پایین‌تری از هورمون رشد محرک فولیکولی (FSH)، گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی(SHGB) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، هم‌چنین سطوح بالاتری از هورمون لوتیئه‌کننده (LH)، تستوسترون، انسولین، کلسترول و تری‌گلیسیرید نسبت به افراد سالم مشاهده شد [۶،۷]. این عوامل باعث چاقی، مقاومت به انسولین و افزایش فشار خون شده که در دراز مدت خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد [۸]. امروزه علم ژنتیک به بررسی بنیادی‌ترین علل بیماری‌ها می‌پردازد. بی‌شک کشف ژن یا ژن‌های مربوط به اختلالات غدد درون‌ریز نقطه عطفی در پیشگیری و درمان با کمک روش‌های نوین پزشکی محسوب می‌شود. در طول دو دهه گذشته، بیش از ۷۰ ژن کاندید موثر در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارزیابی شده‌اند. با این حال، به دلیل ناهمگنی ژنتیکی و فنوتیپی، نتایج بسیاری از این مطالعات بی‌نتیجه مانده است [۹]. مطالعات بر روی دوقلوها نشان می‌دهد که اتیولوژی این سندرم به شدت وراثتی است [۱۰]. برخی از مطالعات ژنتیکی بالینی به وجود وراثت اتوزومی غالب اشاره

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

دارد، در حالی که عده‌ای معتقدند که این سندرم یک صفت پیچیده با پایه‌ی الیگوژنیک می‌باشد [۱۱]. گرچه دسته‌بندی خانواده‌ها به شدت از نقش عوامل ژنتیکی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پشتیبانی می‌کند اما ناهمگونی ویژگی‌های فنوتیپی در خانواده‌های مختلف و حتی یک خانواده اهمیت سهم عوامل محیطی را متذکر می‌شود [۱۲]. هدف از این مطالعه جمع‌بندی تحقیقات انجام شده بر روی ارگان‌های مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از جمله تخمدان‌ها و غدد فوق کلیه، گنادوتروپین‌ها و پانکراس و بررسی ارتباط آن با پزشکی فردمحور می‌باشد. در طی این بررسی ژن‌های دخیل در سنتز و عملکرد هورمون‌های استروئیدی، ساختار مولکولی گنادوتروپین‌ها و هم‌چنین ژن انسولین و گیرنده‌های آن همگی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. پزشکی فردمحور به عنوان جدیدترین و پیش‌رفته‌ترین روش تشخیص و درمان، امروزه به بحث اصلی در مباحث مولکولی بدل شده است. در این سبک نوین پزشکی، با استفاده از مشخصات مولکولی هر فرد، درمان و روش زندگی مناسب برای آن فرد ارائه می‌شود. امید است بتوانیم با استفاده از فن‌آوری‌های مولکولی و سلولی پیشرفته، عوامل ژنتیکی دخیل در ایجاد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را کشف و با کمک پزشکی فردمحور درمان بنیادی را برای این بیماری ناهمگون در پیش بگیریم.

ژن‌های دخیل در تولید هورمون‌های استروئیدی توسط تخمدان و غدد فوق کلیه

شایع‌ترین ناهنجاری بیوشیمیایی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، هیپرآندروژنمی است. به همین دلیل، محققان مدت‌ها در تلاش بودند تا ارتباط یا ارتباطاتی بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ژن‌های دخیل در مسیر بیوسنتز آندروژن پیدا کنند. مرتبط‌ترین ژن‌های دخیل در استروئیدوژنز، CYP11a، CYP17، CYP19 و CYP21 می‌باشند [۱۳]. که در این میان ارتباط دو ژن CYP11a و CYP19 با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را بررسی خواهیم کرد. اولین مرحله در استروئیدوژنز، تبدیل کلسترول به پروژسترون است که توسط آنزیم شکاف زنجیره جانبی سیتوکروم P450 که توسط ژن CYP11 کدگذاری شده است در ناحیه 15q24 کاتالیز می‌شود [۱۴]. این تبدیل یک مرحله محدودکننده میزان استروئیدوژنز است. قرانی و همکاران یک مطالعه بر روی ۹۷ زن مبتلا به PCOS انجام داد و ارتباط معنی‌داری بین سطح تستوسترون سرم و آلل‌های CYP11A با منطقه ۵' بدون ترجمه (UTR)، متشکل از تکرارهای n (TTTTA) پنتانوکلئوتید پلی‌مورفیسم توالی‌های متنوع تکراری (VNTR)، نشان داد [۱۵]. دو مطالعه مورد- شاهد مستقل دیگر یکی در یونان [۱۶] و دیگری در چین [۱۷] در حمایت از این یافته‌ها ارتباط بین CYP11a و PCOS تأیید کردند. با این حال، مطالعات بعدی در انگلستان و فنلاند با وجود تعداد نمونه قابل توجه موفق به یافتن ارتباط معنی‌داری بین این منبع ژنی و آلل‌های VNTR و PCOS نشده‌اند [۱۹،۱۸]. به دلیل این نتایج متفاوت، تحقیقات بیش‌تر برای تأیید نقش این ژن در اتیولوژی PCOS مورد نیاز است. کمپلکس آنزیمی آروماتاز، استروئیدهای C19 (آندروژن‌ها) را به استروئیدهای C18(استروژن‌ها) تبدیل می‌کند. این مجموعه‌ی آنزیمی از سیتوکروم P450 آروماتاز و NADPH سیتوکروم P450 ردوکتاز تشکیل شده است [۲۰] و P450arom توسط CYP19 واقع در 15 P21.1 کدگذاری شده است [۲۱]. کمبود آروماتاز در برخی از بیماران مبتلا به هیپرآندروژنیک گزارش شده است. این کمبود باعث ازدیاد آندوژن و کمبود استروژن می‌شود [۲۳،۲۲]. مطالعات ایمونوهیستوشیمی تخمدان پلی‌کیستیک نتوانست هیچ‌گونه فعالیت آروماتاز را در فولیکول‌های آنترال در اندازه‌های مختلف نشان دهد [۲۴]. اریکسو و همکاران ثابت کردند که سلول‌های گرانولوزای به‌دست آمده از فولیکول‌هایی با سایز متوسط، در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فعالیت کمی آروماتاز دارند [۲۵]. به طور مشابه، یاکیمیوک و همکارانش نشان داده‌اند که در مقایسه با فولیکول‌های کنترل، تمام فولیکول‌های افراد دارای تخمدان پلی‌کیستیک حاوی مقادیر کم P450arom mRNA، استرادیول و فعالیت زیستی تحریک‌کننده آروماتاز کم‌تر هستند [۲۶]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت آروماتاز ممکن است در فولیکول‌های بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاهش یابد و ممکن است مقدار بیش از حد آندروژن ناشی از این کاهش فعالیت به رشد غیر طبیعی فولیکول‌ها کمک کند. این که آیاCYP19 یک ژن کاندید برای بیماری‌زایی سندرم تخمدان پلی‌کستیک است یا هیپرآندروژنیسم، مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات غربالگری هیچ شواهدی را نشان نداد که واریانت‌های CYP19 در علت‌شناسی PCOS نقش دارد [۲۷]. با این حال، مطالعات مرتبط با استفاده ازچند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) و هاپلوتیپ‌ها نشان دادند که علائمPCOS با سطح تستوسترون سرم ارتباط دارند [۲۸].

ژن‌های دخیل در عملکرد هورمون‌های استروئیدی

گلوبولین متصل به هورمون جنسی سرم (SHBG) دسترسی آندروژن‌ها را به بافت‌های هدف تنظیم می‌کند. اتصال آندوژن‌ها به این گلوبولین باعث کاهش تخریب متابولیکی این هورمون‌ها و تنظیم تعادل بین مقدار آزاد و متصل هورمون می‌شود. سطوح سرمی SHBG معمولاً در بیماران مبتلا به هیپرآندروژنیسم پایین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

است، به‌ویژه در ارتباط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، که به افزایش در دسترس بودن آندوژن‌های بافتی کمک می‌کند [۲۹].

SHBGانسان از یک گلیکوپروتئین همودایمریک تولید شده توسط سلول‌های کبدی تشکیل شده و توسط یک ژن ۴ هزار جفت بازی در p12-p13۱۷ رمزگذاری می‌شود [۳۰]. یک چندشکلی تکراری پنتانوکلئوتیدی، n (TAAAA)، در پروموتر ژن SHBG که بر فعالیت رونویسی این ژن موثر است، وجود دارد [۳۱]. با توجه به این داده‌ها، بررسی شده است که آیا این چندشکلی‌ها باPCOS در ارتباط هستند و آیا چندشکلی‌های عملکردی می‌تواند به تنوع فردی در سطوح SHBG سرمی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کمک کند و در نتیجه دسترسی آندوژن‌ها به بافت‌های هدف را تحت تاثیر قرار دهد. طی مطالعات انجام شده در جمعیت یونانی ارتباط معنی‌داری بین این چندشکلی‌ها و PCOS پیدا کردند. در این مطالعه، بیماران مبتلا به PCOS اغلب دارای بیش از ۸ بار تکرار هستند در حالی که در گروه‌های کنترل هیپراندروژنیک آلل‌ها، کم‌تر از ۸ تکرار را دارا بودند. علاوه بر این، بیماران مبتلا به PCOS که ژنوتیپ آلل طولانی‌تری دارند و دارای سطوح SHBG کم‌تری نسبت به افراد کنترل هستند [۳۲]. طبق مطالعه اخیر در زنان مبتلا به هیرسوتیسم نشان داده شده است که آلل‌های طولانی‌تر n (TAAAA)، باعث کاهش سطح SHBG سرم در مقایسه با شش آلل تکراری می‌شود [۳۳]. اگرچه اوربانک و همکاران با توجه به شواهد موجود، نتیجه گرفتند که ژن SHBG یک ژن کاندید بالقوه در پاتوژنز PCOS است [۳۴]، اما هیچ ارتباط بین پروموتر نزدیک به محل ژن SHBG و PCOS پیدا نکرند [۱۳].

ژن‌های دخیل در تنظیم و عملکرد گنادوتروپین

هورمون لوتئینه‌کننده (LH) یک گلیکوپروتئین است که از دو زیرواحد α و β تشکیل شده و از بخش پیشین هیپوفیز آزاد می‌شود. افزایش سطح LH و تغییر عملکرد LH غالباً در بیماران PCOS مشاهده می‌شود و این ناهنجاری‌ها با عدم تخمک‌گذاری از طریق حداقل بخشی از تأثیر نامطلوب LH بر بلوغ تخمک همراه است [۳۵]. بنابراین، ژن رمزگذار زیرواحد-β LH که مسئول ویژگی LH است در بیماران PCOS بررسی شده است [۱۳]. در ابتدا، یک شکل غیر طبیعی از LH با جهش‌های دو نقطه‌ای، Trp8Arg و Ilg15Thr، در ژن زیرواحد β-LH شناسایی شد [۳۶]. علاوه بر این، این جهش‌ها تغییرات ساختاری در انواع مولکول‌های هورمون لوتئینی (Variant-LH) ایجاد کرده‌اند [۳۷]. حال پیامد v-LH در زنان سالم و بیماران دارای تخمدان پلی‌کیستیک مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که وقوع این جهش‌ها در ژن زیرواحد-β LH در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم بیش‌تر نیست. از سوی دیگر، تجزیه و تحلیل زیرگروه‌های این مطالعه نشان داد که بیماران PCOS چاق دارای فراوانی بالاتر ژنوتیپ هتروزیگوت در v-LH در مقایسه با گروه کنترل چاقی هستند [۳۸،۱۳]. با این حال، مطالعات دیگر نتوانستند ارتباطی با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پیدا کنند [۳۹–۴۱]. به طور کلی، نقش عملکردی v-LHها مشخص نیست اما به نظر می‌رسد در پاتوژنز PCOS یا ناباروری زنان حیاتی نباشد. فولیستاتین (Follistatin)، یک گلیکوپروتئین مونومر رمزگذاری شده تک ژنی می‌باشد که توسط ژن FST بیان می‌گردد و با نقش متصل‌شونده با میل بالا به اکتیوین (Activine) باعث مهار این پروتئین می‌شود. اکتیوین یک گلیکوپروتئین دایمر است که متعلق به ابرخانواده -TGF β می‌باشد، و باعث ترشح FSH و انسولین، بلوغ فولیکول تخمدان و مهار تولید آندروژن توسط تخمدان تحریک‌شده با LH، می‌شود [۴۲]. در واقع، بیان بیش از حد فولیستاتین در موش‌های تراریخته منجر به سرکوب سطح سرمی FSH و بازداشتن فولیکولوژنز تخمدان می‌شود [۴۳]. بنابراین خنثی‌سازی اکتیوین به دلیل افزایش فولیستاتین غلظت FSH را کاهش می‌دهد، مانع بلوغ فولیکول شده، تولید آندروژن را افزایش می‌دهد و ترشح انسولین را مختل می‌سازد. از آن‌جا که همه این تغییرات از ویژگی‌های معمولی PCOS هستند، ژن کدکننده فولیستاتین به‌عنوان یک ژن کاندید درPCOS مورد بررسی قرار گرفت [۴۴]. در ابتدا، اوربانک و همکاران در مجموع ۳۷ ژن کاندید بالقوه را در ۱۵۰ خانواده مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بررسی کردند و فقط ارتباط آماری معنی‌داری را بین ژن کدکننده فولیستاتین و PCOS گزارش کردند [۳۴]، با این حال، مطالعات بعدی جامع‌تر در رابطه با ژن کدکننده فولیستاتین هیچ ارتباط قابل توجهی به دست نیاورده است [۴۶،۴۵].

ژن‌های دخیل در تولید و عملکرد انسولین

تقریباً دو دهه پیش، نشان داده شد که اکثر زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک چاق یا غیر چاق، در مقایسه با زنان عادی، درجات متفاوتی از مقاومت به انسولین و هایپراینسولینمی (Hyperinsulinemia) جبرانی را نشان می‌دهند [۴۷]. پس از آن شواهد قانع‌کننده‌ای جمع‌آوری شد و در حال حاضر، اثبات شده است که هایپرسولینمی و مقاومت به انسولین از ویژگی‌های مشترک بیماران مبتلا به PCOS محسوب می‌شود [۴۸]. بنابراین، بسیاری از ژن‌های دخیل در عملکرد و ترشح انسولین به عنوان ژن‌های کاندید در پاتوژنزPCOS مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ژن انسولین (INS) و ژن گیرنده انسولین (INSR) به عنوان مرتبط‌ترین ژن‌های دخیل در ترشح و عمل انسولین مورد بحث قرار گرفته است. ژن انسولین (INS)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

در ۱۱ p15.5 بین ژن‌های تیروزین هیدروکسیلاز (Tyrosine Hydroxylase, TH)و IGF-II قرار دارد و شامل تکرارهای پشت سرهم متغیر (VNTR) واقع در منطقه ۵' تنظیم‌کننده ژن INSاست [۴۹]. چندشکلی VNTR میزان رونویسی ژن INS [۵۰] و احتمالاً ژن کدکننده IGF-II را تنظیم می‌کند [۵۱]. تعداد تکرارهای VNTR ژن انسولین از ۲۶ تا ۲۰۰ می‌باشد و به دلیل همین ویژگی چند شکل بودنVNTR ، ژن INS دارای سه کلاس است. آلل‌های کلاس I که دارای کوتاه‌ترین چندشکلی VNTRمی‌باشند شامل ۴۰ تکرار است. آلل‌های کلاس II معمولاً از ۸۰ تکرار تشکیل شده‌اند و در قفقازها غیر معمول هستند. آلل‌های کلاس III طولانی‌ترین منطقه پلی‌مورفیسم را تشکیل می‌دهند که به طور متوسط ۱۵۷ تکرار دارند [۵۲]. فعالیت رونویسی ناحیه دارای چندشکلی طولانی‌تر بیش‌تر از منطقه کوتاه‌تر است [۵۰]. علاوه بر تأثیر آن‌ها در تنظیم بیان ژن INS ، در بسیاری از مطالعات در پاتوژنز دیابت ملیتوس نوع ۲(type 2 diabetes mellitus, T2DM) نقش داشته‌اند [۵۳]. مشخص نیست که آیا هایپرانسولینمی تشخیص داده شده در PCOS نتیجه مقاومت اولیه به انسولین است یا اثر مستقیم اختلال سلول‌های بتا (β) پانکراس است، این در حالی است که نقص در عملکرد انسولین [۵۴] و عملکرد سلول‌های بتا (β) لوزالمعده، گزارش شده است [۵۵]. بنابراین، ارتباط چندشکلی VNTRژن INS در خانواده‌های دارای اعضای مبتلا به PCOSارزیابی شده است و ارتباطی بین PCOS و تغییرات آللی در جایگاه VNTRژن INS در سه جمعیت جداگانه مشاهده شد. علاوه بر این، مشخص شد که آلل‌های کلاس III با عدم تخمک‌گذاری مبتلایان PCOS در دو جمعیت مستقل مرتبط هستند. هم‌چنین نشان داده شد که سطح انسولین سرم ناشتا در خانواده‌های دارای علائم PCOS به طور قابل توجهی بالاتر است این شواهد به معنای این فرض است که چندشکلی VNTRبر وجود هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین در برخی از فنوتیپ‌های PCOS تأثیر می‌گذارد [۵۶]. گیرنده انسولین یک گلیکوپروتئین هتروتترامریک متشکل از دو زیرواحد α و دو زیرواحد β است و توسط ژن گیرنده انسولین (INSR)واقع در کروموزوم ۱۹ کد می‌شود [۵۷]. بسیاری از محققان سعی کرده‌اند بررسی کنند که آیا جهش‌های ژن INSR می‌تواند مقاومت به انسولین را در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توضیح دهد. اولین مطالعات تعیین توالی INSR، حوزه تیروزین کیناز ژن INSR را در۲۲ بیمار مبتلا به هایپرانسولینمی مبتلا به PCOS بررسی کردند و جهش‌ها را در کل منطقه کدگذاری INSR، با اسکن مولکولی بررسی کرده و هیچ جهشی را تشخیص ندادند [۵۸]. و هیچ یک از این گروه‌ها هیچ جهش قابل توجهی را در ارتباط با مقاومت به انسولین در بیماران PCOS تشخیص ندادند [۵۹].

پزشکی فردمحور در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

پزشکی فردمحور ابتدا برای مدیریت بیماران سرطانی با این ایده که اطلاعات ژن‌ها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها و محیط بیمار برای مدیریت فردی آن قابل استفاده است، تعریف شد و شامل پیشگیری، غربالگری، تشخیص، پیش‌آگهی، درمان، پیگیری، تشخیص عود و دسته‌بندی بیمار به زیر گروه‌های تعریف شده برای درمان موثرتر می‌باشد. اجرای این درمان نیاز به مجموعه‌ای از اهداف و نشانگرهای زیستی معتبر از طریق دانش ژنومیک، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس از نمونه‌های عظیم گروه‌های مختلف در مورد عوامل مخدوش‌کننده، مانند سن، جنس، عادت‌ها، رژیم غذایی و محیط دارد [۶۰]. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان یک اختلال پلی‌ژنیک شامل تعامل مختلف ژنومیک و تاثیر عوامل محیطی هنوز در ابتدای مسیر برای ارایه درمان شخصی‌سازی شده می‌باشد زیرا با وجود مطالعات فراوان هم‌چنان ابعاد وسیعی از این بیماری بر ما پوشیده است. امید است با پیشروی مطالعات جدید در زمینه‌ی ژنومیک عملکردی و اپی‌ژنتیک به این مهم دست یابیم.

تشکر و قدردانی

از پژوهشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که شرایط لازم را جهت نگارش این مقاله فراهم نمودند تشکر و قدر دانی بعمل می‌آید.

مشارکت و نقش نویسندگان

ایده و طراحی مطالعه توسط خانم دکتر اسدی و خانم دکتر آملی مطرح شد. بررسی مقالات و نگارش مطالب توسط خانم اوهب صورت گرفت. ویرایش و بازخوانی و بررسی نهایی توسط خانم سرهنگی انجام شد.

منابع

[1] Azargoon A, Alavi Toussy J. Comparison of pregnant and non-pregnant women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in treatment with metformin and letrozole. Koomesh 2011; 12: 327-333. (Persian).

[2] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4237-4245. https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178 PMid:16940456

[3] Zawadeski J, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. PCOS 1992; 377-384.

[4] Group R.E.A.S.P.C.W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

[19] Tan L, Zhu G. Relationship between the microsatellite polymorphism of CYP11 alpha gene and the pathogenesis of hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome in Chinese. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2005; 22: 216-218.
[20] Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endoc Rev 1994; 15: 342-355.
https://doi.org/10.1210/er.15.3.342
https://doi.org/10.1210/edrv-15-3-342
PMid:8076586
[21] Chen S, Besman MJ, Sparkes RS, Zollman S, Klisak I, Mohandas T, et al. Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. Dna 1988; 7: 27-38.
https://doi.org/10.1089/dna.1988.7.27
PMid:3390233
[22] Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. Am J Hum Genet 1992; 51: 666.
[23] Ito Y, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM, Simpson ER. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 11673-11677.
https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11673
PMid:8265607 PMCid:PMC48046
[24] Takayama K, Fukaya T, Sasano H, Funayama Y, Suzuki T, Takaya R, et al. Endocrinology: Iminunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic ovarian syndrome. Hum Reproduct 1996; 11: 1387-1392.
https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019405
PMid:8671472
[25] ERICKSO GF, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49: 514-519.
https://doi.org/10.1210/jcem-49-4-514
PMid:479344
[26] Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Brzechffa PR, Magoffin DA. Aromatase mRNA expression in individual follicles from polycystic ovaries. Mol Hum Reproduct 1998; 4: 1-8.
https://doi.org/10.1093/molehr/4.1.1
PMid:9510005
[27] Söderlund D, Canto P, Carranza-Lira S, Mendez JP. No evidence of mutations in the P450 aromatase gene in patients with polycystic ovary syndrome. Hum Reproduct 2005; 20: 965-969.
https://doi.org/10.1093/humrep/deh690
PMid:15695318
[28] Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, Artigas S, Wingate DL, Balen AH, et al. Associations between common variation in the aromatase gene promoter region and testosterone concentrations in two young female populations. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 98: 199-206.
https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.09.007
PMid:16473000
[29] Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. Horm Res 1996; 45: 148-155.
https://doi.org/10.1159/000184778
PMid:8964574
[30] Berube D, Seralini GE, Gagne R, Hammond GL. Localization of the human sex hormone-binding globulin gene (SHBG) to the short arm of chromosome 17 (17p12→ p13). Cytogenet Cell Genet 1990; 54: 65-67.
https://doi.org/10.1159/000132958
PMid:2249477
[31] Hogeveen KN, Talikka M, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin promoter activity is influenced by a (TAAAA) n repeat element within an Alu sequence. J Biol Chem 2001; 276: 36383-36390.
https://doi.org/10.1074/jbc.M104681200
PMid:11473114
[32] Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA) n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5976-5980.
polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41-47.
https://doi.org/10.1093/humrep/deh098
PMid:14688154
[5] Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 713-717.
https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.04.045
PMid:15467530
[6] Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? Metabolism 2004; 53: 358-376.
https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.10.005
PMid:15015150
[7] Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, Goldenberg N, Stroop DM, Wang P. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. Metabolism 2006; 55: 508-514.
https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.11.003
PMid:16546482
[8] Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 821-826.
https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.7.821
PMid:7600112
[9] Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 103-111.
https://doi.org/10.1038/ncpendmet0400
PMid:17237837
[10] Welt CK, Duran JM. Genetics of polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med 2014; 32: 177-182.
https://doi.org/10.1055/s-0034-1371089
PMid:24715512 PMCid:PMC4066994
[11] Jahanfar S, Eden J. Genetic and non-genetic theories on the etiology of polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 357-364.
https://doi.org/10.3109/09513599609012823
PMid:8915666
[12] Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of polycystic ovary syndrome. Hippokratia 2009; 13: 216.
[13] Unluturk U, Harmanci A, Kocaefe C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR-γ. PPAR Res 2007; 2007.
https://doi.org/10.1155/2007/49109
PMid:17389770 PMCid:PMC1820621
[14] Franks S, Gilling-Smith C, Gharani N, McCarthy M. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production. Hum Fertil (Camb) 2000; 3: 77-79.
https://doi.org/10.1080/1464727002000198731
PMid:11844358
[15] Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet 1997; 6: 397-402.
https://doi.org/10.1093/hmg/6.3.397
PMid:9147642
[16] Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (tttta) n at− 528 base pairs of gene CYP11α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 735-741.
https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00628-7
[17] Wang Y, Wu XK, Cao YX, Yi L, Zou Y, Qu JW, Hou LH. Microsatellite polymorphism of (tttta) n in the promoter of CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2005; 85: 3396-3400.
[18] Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, Haddad L, Gharani N, Bennett A, et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2408-2413.
https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640
PMid:15126571

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

[45] Urbanek M, Wu X, Vickery KR, Kao LC, Christenson LK, Schneyer A, et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4455-4461.
https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4455
https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7026
PMid:11134093
[46] Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Role of the follistatin gene in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2001; 75: 1020-1023.
https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01697-1
[47] Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38: 1165-1174.
https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1165
https://doi.org/10.2337/diabetes.38.9.1165
PMid:2670645
[48] Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. Clin Invest 1995; 96: 801-810.
https://doi.org/10.1172/JCI118126
PMid:7635975 PMCid:PMC185266
[49] Junien C, van Heyningen V. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 11. Cytogenet Cell Genet 1990; 55: 153-169.
https://doi.org/10.1159/000133007
PMid:2073829
[50] Kennedy GC, German MS, Rutter WJ. The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM2 regulates insulin transcription. Nat Genet 1995; 9: 293-298.
https://doi.org/10.1038/ng0395-293
PMid:7773292
[51] Paquette J, Giannoukakis N, Polychronakos C, Vafiadis P, Deal C. The INS 5′ variable number of tandem repeats is associated with IGF2 expression in humans. J Biol Chem 1998; 273: 14158-14164.
https://doi.org/10.1074/jbc.273.23.14158
PMid:9603916
[52] Bell GI, Selby MJ, Rutter WJ. The highly polymorphic region near the human insulin gene is composed of simple tandemly repeating sequences. Nature 1982; 295: 31-35.
https://doi.org/10.1038/295031a0
PMid:7035959
[53] Ong KK, Phillips DI, Fall C, Poulton J, Bennett ST, Golding J, et al. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. Nat Genet 1999; 21: 262-263.
https://doi.org/10.1038/6775
PMid:10080175
[54] Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1992; 41: 1257-1266.
https://doi.org/10.2337/diabetes.41.10.1257
https://doi.org/10.2337/diab.41.10.1257
PMid:1397698
[55] Holte J, Bergh T, Berne CH, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2586-2593.
https://doi.org/10.1210/jc.80.9.2586
https://doi.org/10.1210/jcem.80.9.7673399
PMid:7673399
[56] Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. The Lancet 1997; 349: 986-990.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08368-7
[57] Goldfine ID. The insulin receptor: molecular biology and transmembrane signaling. Endoc Rev 1987; 8: 235-255.
https://doi.org/10.1210/edrv-8-3-235
PMid:3308443
[58] Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M, Krook A, O'Rahilly S, Clayton RN. Molecular scanning of the insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. J
https://doi.org/10.1210/jc.2003-030197
PMid:14671199
[33] Cousin P, Calemard-Michel L, Lejeune H, Raverot G, Yessaad N, Emptoz-Bonneton A, et al. Influence of SHBG gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 917-924.
https://doi.org/10.1210/jc.2002-021553
PMid:14764814
[34] Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 8573-8578.
https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8573
PMid:10411917 PMCid:PMC17558
[35] Hall JE, Taylor AE, Martin KA, CROWLEY JR WF. New approaches to the study of the neuroendocrine abnormalities of women with the polycystic ovarian syndrome. Ann N Y Acad Sci 1993; 687: 182-192.
https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb43865.x
PMid:8323172
[36] Furui KE, Suganuma NO, Tsukahara S, Asada YO, Kikkawa FU, Tanaka MA, et al. Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 107-113.
https://doi.org/10.1210/jc.78.1.107
https://doi.org/10.1210/jcem.78.1.7904610
PMid:7904610
[37] Okuda K, Yamada T, Imoto H, Komatsubara H, Sugimoto O. Antigenic alteration of an anomalous human luteinizing hormone caused by two chorionic gonadotropin-type amino-acid substitutions. Biochem Biophys Res Commun 1994; 200: 584-590.
https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1488
PMid:8166733
[38] Rajkhowa M, Taibot JA, Jones PW, Pettersson K, Haavisto AM, Huhtaniemi I, Clayton RN. Prevalence of an immunological LH β-subunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1995; 43: 297-303.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02035.x
PMid:7586598
[39] Nilsson C, Pettersson K, Millar RP, Coerver KA, Matzuk MM, Huhtaniemi IT. Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: an international collaborative research. Fertil Steril 1997; 67: 998-1004.
https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81430-6
[40] Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Goh HH, Ng SC. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. Clin Endocrinol 1999; 51: 243-246.
https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00791.x
PMid:10468997
[41] Elter K, Erel CT, Cine N, Ozbek U, Hacihanefioglu B, Ertungealp E. Role of the mutations Trp8⇒ Arg and Ile15⇒ Thr of the human luteinizing hormone β-subunit in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 71: 425-430.
https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00491-9
[42] Knight PG, Glister C. Potential local regulatory functions of inhibins, activins and follistatin in the ovary. Reproduction 2001; 121: 503-512.
https://doi.org/10.1530/rep.0.1210503
PMid:11277869
[43] Guo Q, Kumar TR, Woodruff T, Hadsell LA, DeMayo FJ, Matzuk MM l. Overexpression of mouse follistatin causes reproductive defects in transgenic mice. Mol Endocrinol 1998; 12: 96-106.
https://doi.org/10.1210/me.12.1.96
https://doi.org/10.1210/mend.12.1.0053
PMid:9440814
[44] Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss III JF, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. Recent Prog Horm Res 1998; 53: 217-256.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1979-1983.
https://doi.org/10.1210/jc.81.5.1979
https://doi.org/10.1210/jcem.81.5.8626868
PMid:8626868

[59] Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13. 2. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6623-6629.
https://doi.org/10.1210/jc.2005-0622
PMid:16091490

[60] Beim PY, Elashoff M, Hu-Seliger TT. Personalized reproductive medicine on the brink: progress, Reprod Biomed Online 2013; 27: 611-623.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.010
PMid:24449934

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

Koomesh -Volume 24, Issue 2 "Personalized Medicine Supplement" (March and April 2022), 276-282

Investigation of genetic factors associated with polycystic ovary syndrome

Yodit Oheb (B.Sc) [1], Mojgan Asadi (M.D)[*2], Negar Sarhangi (M.Sc) [3], Mahsa Mohamad Amoli (Ph.D)[4]
1 - Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2 - Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Metabolic Disorders Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular -Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author. +98 9121832739 asadim@tums.ac.ir
Received: 23 Aug 2021; Accepted: 15 Dec 2021

***Introduction**:* Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders and causes 75% of infertility due to ovulation disorders in reproductive age. Women with PCOS have oligomenorrhea and hyperandrogenism that affect their quality of life and fertility at the same time. This syndrome has been one of the most controversial endocrine issues for many years. Research today suggests that PCOS is an inherited disease and that genes are involved in transmission to the next generation. The results of this study, which was performed on thousands of women around the world, show that the expression of some genes has changed. The genes that have been studied are responsible for the synthesis and regulation of steroid hormones, the regulation of gonadotropins, and the synthesis and function of insulin. Although the underlying cause of pathogenesis is not yet known, there is evidence for the role of genetic factors, lifestyle, nutrition, and environmental pollution in the development of the disease. Therefore, it is hoped that the treatment of this heterogeneous syndrome will improve with the help of personalized medicine. Further studies are needed to determine the association between the various factors that may play an active pathogenic role in PCOS.

***Keywords**:* Polycystic Ovary Syndrome, Genetic, Endocrine Glands, Precision Medicine

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]