

# Rola polimorfizmów genów w zespole policystycznych jajników

The role of gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome

**Małgorzata Jerzak, Monika Szafarowska, Edyta Dziech, Włodzimierz Baranowski**

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK MON WIM w Warszawie;  
kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Kamiński

**Streszczenie.** Zsekwencjonowanie genomu ludzkiego oraz dynamiczny rozwój technik biologii molekularnej umożliwiają prowadzenie badań na poziomie całego genomu. Identyfikacja genetycznych czynników ryzyka, które kształtują zmienność w zakresie podatności na powszechnie występujące choroby, skupia się na badaniu genomu pod kątem obecności wariantów genetycznych/polimorfizmów pozostających w asocjacji z chorobą – GWAS (*genome-wide association study*). Wiele badań przeprowadzono nad poznaniem patogenezы zespołu policystycznych jajników, która nadal pozostaje niewyjaśniona. Uważa się, że w ponad 70% przypadków zespół policystycznych jajników ma podłoże genetyczne. Prowadzone badania obejmują głównie zmienności genów biorących udział w regulacji hormonów płciowych, genów wrażliwości na insulinę, genów zwiększających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz genów zaangażowanych w biosyntezę i detoksykację steroidów. Głównym celem prowadzonych badań jest znalezienie pojedynczego genu/polimorfizmu będącego markerem PCOS.

**Słowa kluczowe:** zespół policystycznych jajników, polimorfizm pojedynczego nukleotydu, GWAS – polimorfizm pozostający w asocjacji z chorobą

**Abstract.** Thanks to the sequencing of the human genome and to the dynamic advances in molecular biology techniques, genome-wide level studies became feasible. Identification of genomic risk factors that determine the variability in susceptibility to common diseases consists in searching the genome for genetic variants/polymorphisms associated with the disease (genome-wide association study – GWAS). Numerous studies were conducted to elucidate the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, albeit to no effect as of yet. It is believed that more than 70% of cases of polycystic ovary syndrome are of genetic origin. The conducted studies focus mainly on the variabilities in genes involved in regulation of sex hormones, genes responsible for insulin sensitivity, genes responsible for increased risk of cardiovascular diseases, and genes involved in steroid biosynthesis and detoxification. The main goal of the study is to identify a single gene/polymorphism to be used as a PCOS marker.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, single nucleotide polymorphism, GWAS – genome wide association study

Nadesłano: 11.07.2016. Przyjęto do druku: 13.03.2017  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2017; 95 (2): 225–231  
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

#### **Autor do korespondencji**

lek. Monika Szafarowska  
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
tel. +48 261 817 530, fax +48 22 515 05 75  
e-mail: monika.szafarowska@wp.pl

## **Wstęp**

Badania polimorfizmów genów przyczyniają się do lepszego zrozumienia patogenezы szeregu chorób, a identyfikacja polimorfizmów może polepszyć prognozę w konkretnych schorzeniach, także w zespole policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) [1]. Celem prowadzonych badań jest ocena związku konkretnych polimorfizmów genetycznych z określonym fenotypem choroby. Badania te opierają się na identyfikacji i charakterystyce osobniczej zmienności naturalnych wariantów lub polimorfizmów w sekwencji DNA i mogą dotyczyć

pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs). Opublikowano szereg prac oceniających rolę polimorfizmów genów w patogenezы PCOS.

PCOS dotyczy około 1 na 10 kobiet w wieku rozrodczym i jest najczęstszą chorobą metaboliczną w tej grupie wiekowej. Charakterystyczne dla PCOS są hiperandrogenemia i brak owulacji [2,3]. Około 80% kobiet z PCOS ma nieprawidłowe cykle miesięczne [4], charakterystyczne jest także zwiększone ryzyko powikłań w czasie ciąży i ryzyko powikłań u noworodków [5]. Patogeneza PCOS pozostaje niewyjaśniona. Badania bliżniąt sugerują, że w ponad 70% przypadków PCOS ma

podłoże genetyczne [6]. Podkreśla się również wpływ czynników środowiskowych, np. diety i wysiłku fizycznego [7]. W badaniach rodzinnych przeprowadzonych w USA wykazano silny związek pomiędzy wrażliwością na PCOS i dinukleotydem D19S884 w regionie chromosomu 19p13.2 [8-10]. Konkretny gen odpowiedzialny za ten efekt pozostaje nieznany. Badania nad patogenezą PCOS dotyczą głównie genów biorących udział w regulacji hormonów płciowych, genów wrażliwości na insulinę, genów zwiększających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz genów zaangażowanych w biosyntezę i detoksykację steroidów [11,12,13].

Głównym celem prowadzonych badań jest znalezienie pojedynczego genu/polimorfizmu będącego markerem PCOS. Badania przeprowadzone na populacji chińskiej oraz częściowo europejskiej sugerują silny związek polimorfizmów w genach (*LHCGR*, *THADA*, *DENND1A*, *FSHR*, *C9orf3*, *INSR*, *HMG2*, *YAP1*, *RAB5B/SUOX*, *TOX3*, *SUMO1P1*) a PCOS [14].

### Hormony płciowe i ich regulatory

Wykazano, że polimorfizm receptora adrenergicznego jest związany z insulinopornością. Badano dwa warianty genu kodującego receptor  $\beta_2$ -adrenergiczny (*ADRB2*): wariant p.Q27E związany był z większą podatnością na PCOS, natomiast występowanie wariantu p.R16G już nie wykazywało takiej zależności. Nie ma również dowodów na to, że polimorfizm p.W64R w genie *ADRB3* zwiększa ryzyko PCOS, chociaż stwierdzono, że jego obecność wiąże się z większym stężeniem triglicerydów [15,16].

Zwiększona aktywność androgenowa w PCOS może wynikać z obecności krótszych alleli w genie receptora androgenowego (*AR*), co jest związane z długością mikrosatelitarnych powtórzeń CAG [17,18]. Wykazano, że polimorfizm Accl w genie, który koduje podjednostkę beta FSH (*FSHB*), może być związany z większą podatnością na zachorowanie na PCOS, zwłaszcza u otyłych pacjentek. Wykryto częstsze występowanie omawianego polimorfizmu u kobiet z PCOS (12,6%) niż w grupie kontrolnej (3,8%). Szczególnie częstsze występowanie wymienionego polimorfizmu wykazano u pacjentek z PCOS z otyłością (odpowiednio: 0,5% vs 31%) [19]. Ponadto polimorfizm rs11031006 w genie dla *FSHB* również wiąże się z większym ryzykiem PCOS oraz większym stężeniem LH. Podobnie zwiększone ryzyko PCOS, związane z większymi stężeniami LH, obserwuje się w przypadku obecności haplotypu AA oraz AC SNP rs11031010 w genie dla *FSH* [20].

Większość opublikowanych badań dotyczy jednak nie genu dla *FSH*, ale genu dla receptora *FSH* (*FSHR*). Gen *FSHR* zawiera dwa ważne SNPs w eksonie 10, które zmieniają aminokwasy w pozycji 307 i 680. Mimo że genotyp p.N680S reguluje odpowiedź jajnika

na gonadotropiny, to nie odgrywa roli w patogenezie PCOS [21]. Ponadto badania SNPs wykonane dla GnRH (Trp16Ser [rs6185]), receptora dla *FSH* (*FSHR*, Ala307Thr [rs6165] i Asn680Ser [rs6166]) oraz receptora LH (18insLQ, Asn291Ser [rs12470652] i Ser312Asn [rs2293275]) wykazały, że jedynie *FSHR* Ser<sup>680</sup> wiąże się z większymi stężeniami *FSH*, LH i testosteronu, a także z częstszym występowaniem objawów androgenizacji, ale nie zwiększa ryzyka PCOS [22]. Wyraźny związek polimorfizmu w genie *FSHR* ze zwiększonym ryzykiem PCOS zaobserwowali także Mutharasan i wsp. Autorzy badania sugerują, że obecność polimorfizmu rs1922476 wpływa na stężenie *FSH* i triglicerydów w grupie kobiet z PCOS [23].

Wyniki ostatnich badań wskazują na silny związek polimorfizmu rs2479106 oraz rs10818854 w genie *DENND1A* (9q33.3) a ryzykiem PCOS. Produkt genu – proteina *DENND1A* – reguluje aktywność Rab GTPazy, która jest niezbędna w procesie Ca-zależnej egzocytozy gonadotropin przysadkowych. W badaniach eksperymentalnych nie zaobserwowano jednak różnic w stężeniach LH i *FSH*. Wydaje się, że pomimo wpływu na wydzielanie gonadotropin patogeneza PCOS ma w tym przypadku inny, nieznany patomechanizm. Ekspresję *DENND1A* zaobserwowano także w komórkach tekalnych jajnika. Obecność *DENND1A* determinuje hiperandrogenizm oraz nieregularne miesiączki w grupie kobiet z PCOS [24].

*LHCGR* (*luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor*) odgrywa kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu jajnika (owulacji) oraz w utrzymaniu wczesnej ciąży. W populacji chińskiej istnieje wyraźny związek pomiędzy SNP (rs13405728G) *LHCGR* (2p16.3) i *GTF21L* (*general transcription factor IIA, 1-like*) a PCOS. Obecność wymienionych polimorfizmów determinuje fenotyp PCOS z zaburzeniami owulacji o charakterze oligo-/anowulacji. W populacji europejskiej wariant SNP w *LHCGR* występuje dość rzadko, dlatego trudno ocenić jego znaczenie [25].

Białko *YAP1* odpowiada za rozwój i proliferację komórek oraz utrzymanie właściwej homeostazy pęcherzyków wzrastających. Polimorfizm w genie *YAP1* wiąże się z ryzykiem PCOS, co zaobserwowano zarówno w populacji chińskiej, jak i europejskiej [26].

### SHBG

Kobiety z PCOS charakteryzuje zmniejszone stężenie SHBG (*sex hormone binding globulin*). Mikrosatelitarne powtórzenia w obrębie promotora genu dla SHBG (TA-AAA)<sub>n</sub>, zwłaszcza te mające więcej niż osiem powtórzeń, były związane z ryzykiem PCOS w populacji greckiej [27]. Polimorfizm genu *p.D327N* nie wpływał natomiast na zwiększenie ryzyka PCOS w badaniach w Szwecji i Republice Czeskiej [28-29]. Abu-Hijeleh sugeruje wyraźny związek SNP rs727428 w genie *SHBG* z ryzykiem zachorowania na PCOS. Obecność polimorfizmu

rs727428 wiąże się z mniejszym stężeniem SHBG i większym stężeniem wolnego testosteronu [30].

### Regulatory aktywności hormonów płciowych

Badania następujących genów: follistatyny (*FST*) [31,32], podjednostki alfa białka G wiążącego nukleotyd guaniny (*GNAS*) [33], receptora leptyny (*LEPR*) [34] oraz hormonu luteinizującego (*LHB*) [35] nie wykazały związku z PCOS. Ponadto polimorfizmy (Taql, Apal, BsmI, FokI) genu receptora witaminy D (*VDR*) oraz stężenie witaminy D nie mają istotnego związku z patogenezą PCOS [36]. Istotne statystycznie okazały się zależności pomiędzy polimorfizmami *VDR* a klinicznymi i biochemicznymi wykładnikami PCOS. Polimorfizm *FokI* związany jest z występowaniem niepłodności, a *Cdx2* wykazał związek ze stężeniem testosteronu. Obecność polimorfizmu *Cdx2* ma właściwości protekcyjne wobec zachorowania na PCOS [37]. Fenotyp choroby miał także związek z dwoma SNP badanymi w genie dla *FST* [32], a gen dla białka transdukcji sygnału (*GNAS*) wykazywał związek ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) i opornością na insulinę u kobiet z PCOS [32,33].

Hormon antymüllerowski (AMH) poprzez swoją aktywność parakrynną hamuje stymulowany przez FSH wzrost i rozwój pęcherzyków pierwotnych, zapewniając jednocześnie selekcję pęcherzyka dominującego.

Większe stężenie AMH w grupie kobiet z PCOS może odzwierciedlać zaburzenia w szlakach biorących udział w przekazywaniu sygnałów. Badania oceniające związek SNP AMHR2 – 482 A>G sugerują jednak, że obecność homozygoty GG wiąże się z mniejszymi stężeniami LH i mniejszym stosunkiem LH do FSH. W grupie badanej zaobserwowano także mniejsze stężenie prolaktyny [38]. Dokładny patomechanizm tych zaburzeń pozostaje nieznanym.

Zheng i wsp. sugerują, że obecność polimorfizmów w genach *AMH* i *AMHR* wiąże się z nieprawidłowymi stężeniami LH i testosteronu tylko w grupie kobiet PCOS z insulinoopornością. Takich zależności nie zaobserwowano natomiast w grupie kobiet bez insulinooporności [39]. Badanie XU i wsp., w którym na podstawie bazy danych HapMap analizowano SNP rs 8112542, wykazało, że obecność haplotypu TA zwiększa ryzyko PCOS, natomiast obecność haplotypu GA ma działanie protekcyjne [40].

### Metabolizm i biosynteza steroidów

Wiele badań dotyczyło polimorfizmów genów enzymów zaangażowanych w biosyntezę i metabolizm hormonów płciowych w patogenezie PCOS. 17 $\beta$ -dehydrogenaza hydroksysteroidowa typu 5 jest ważnym enzymem w biosyntezie testosteronu. Wariant z substytucją

adeniny na guaninę w pozycji 71bp w regionie promotora SNP-71G stwierdzano znacznie częściej u pacjentek z PCOS niż w grupie kontrolnej (53,7% vs 38,3%). Zaważono, że u homozygot SNP-71G stężenie testosteronu w surowicy jest o około 20% większe. Ten polimorfizm występuje u około 10% pacjentek z PCOS. Qin i wsp. w przytoczonym badaniu podtrzymują hipotezę, że SNP na ścieżce biosyntezy testosteronu może powodować różnorodność genetyczną, co z kolei wpływa na fenotypową zmienność znaną jako indywidualną wrażliwość na PCOS [41]. Polimorfizm genu *CYP1A1* kodującego cytochrom P450 1A1 ma silny związek z PCOS ( $p = 0,0139$ ) [42]. Pięcionukleotydowe (pentanukleotydowe) powtórzenia w genie dla cytochromu P450 11A (*CYP11A1*) również sprzyjają PCOS [32,43,44]. Podobny wpływ ma polimorfizm genu syntetazy aldosteronu (*CYP11B2*) w regionie promotorowym [45]. Natomiast polimorfizm w genie 17-hydroksylazy (*CYP17A1*), enzymu biorącego udział w biosyntezie estrogenów, nie był związany z PCOS [46,47]. Gen *CYP19A1* koduje kluczowe elementy aromatazy i niektóre badania wskazują na związek polimorfizmu tego genu (polimorfizm *SNP50*) z zaawansowaniem PCOS [48].

### Metabolizm hormonów płciowych

Mała aktywność haplotypu H113-R139 genu kodującego mikrosomalną hydrolazę (*EPHX1*) wiąże się z ryzykiem wystąpienia PCOS [49]. Wariant genu *H6PD* towarzyszący niedoborom reduktazy kortyzonu również ma związek ze zwiększoną zapadalnością na PCOS [50], ale część badań nie potwierdziła tego zjawiska [51]. Jones i wsp. stwierdzili, iż częstość występowania polimorfizmu rs898611 genu kodującego dehydrogenazę 17 $\beta$ -hydroksysteroidową 6 (*HSD17B6*) była znacząco większa u pacjentek z PCOS niż w grupie kontrolnej. Jego obecność związana była ze zwiększonymi wskaźnikami HOMA i BMI [52]. Badania nad izoformami 5-alfa reduktazy wykazały, że *SRD5A1* i *SRD5A2* mogą być związane z podatnością na PCOS, jednak tylko warianty haplotypu *SRD5A1* były odpowiedzialne za nasilenie hirsutyzmu [53].

### Geny związane z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia

Zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia u kobiet z PCOS doprowadziło do licznych badań w tym zakresie.

#### Adyponektyna

Pacjenci z otyłością, cukrzycą typu 2, insulinoopornością czy PCOS mają małe stężenie adyponektyny.

Badano wpływ SNPs w genie dla adyponektyny (*ADIPOQ*) na rozwój PCOS. Nie wykazano związku polimorfizmów 45G/T i 276G/T [27,54,55] z PCOS, stwierdzono natomiast, że wpływają one na stężenie insuliny. Zhang i wsp. sugerują istotny związek polimorfizmów rs17300539 oraz rs1501299 w *ADIPOQ* z ryzykiem PCOS [56].

### Kalpaina-10

Gen dla kalpajny-10 (*CAPN10*), kodujący proteazę cysteinową, może być związany z podatnością na cukrzycę typu 2. Badania 5 polimorfizmów tego genu: *UCSNP44* [56], *UCSNP45* [57], *UCSNP43*, *UCSNP19* i *UCSNP63* [58,59], nie wykazały związku z PCOS. Natomiast Anastasie i wsp. w swojej pracy sugerują związek *UCSNP-43* z ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia w grupie młodych kobiet z PCOS [60]. Ponadto polimorfizm *UCSNP-43* wpływa na stężenie androstendionu i 17-OH-progesteronu. Również badania na populacji tureckiej wykazały istotny związek *UCSNP-44* z PCOS. Polimorfizm *UCSNP-44* występował u 69,15% pacjentek z PCOS wobec 50% u zdrowych. U kobiet z tym wariantem genu stwierdzano większe stężenia testosteronu w surowicy, androstendionu, DHEA-S, insuliny na czczo; osiągały one również wyższą punktację w skali Ferrimana-Galweya, częściej występował u nich trądzik, zaburzenia miesiączkowania, większy wskaźnik talia-biodro, HOMA-IR, a mniejszy QUICKI [61].

### Gen dla receptora insulinowego

Wpływ polimorfizmu His1058 C/T genu *INSR* na PCOS pozostawał dość niejednoznaczny. Jednak metaanaliza przeprowadzona w 2010 roku przez Ioannidis i wsp. nie potwierdziła związku His 1058 (rs1799817) z ryzykiem zachorowania na PCOS [62]. Nie wykazano także związku pomiędzy obecnością SNP rs1799817 i rs2059806 *INSR* a PCOS. Chun Feng i wsp. sugerują natomiast, że obecność rs2059807 w genie *INSR* może mieć związek z rozwojem PCOS. Znaczenie tego polimorfizmu wymaga jednak dalszych badań [63].

### Insulinopochodne czynniki wzrostu

Homozygoty pod względem Gallelu dla Apal w genie dla IGF-2 występują znacznie częściej u pacjentek z PCOS niż u zdrowych kobiet (62,9% vs 38,1%;  $p = 0,018$ ). Polimorfizmy w genach kodujących IGF-1, receptor IGF-1 i receptor IGF-2 nie wykazują takiego związku. Wariant -108C/T genu *PON1* towarzyszy PCOS [54]. Polimorfizm p.L55M nie wykazuje tego związku, ale wskazuje na większy BMI i insulinoporność przy homozygotyczności 55M w porównaniu z nosicielkami allelu 55L.

### THADA – thyroid associated protein

Wydaje się, że najsilniejszy związek z cukrzycą typu 2 ma obecność polimorfizmu w genie *TCF7L2* (*T-cell-specific transcription factor*). Białko będące produktem genu bierze udział w szlakach przekazywania sygnałów odpowiadających za regulację stężenia glukozy we krwi. Mechanizm zaburzenia związany jest ze zmniejszonym wydzieleniem insuliny [64]. Polimorfizm w genie *TCF7L2* nie ma jednak żadnego związku z ryzykiem PCOS [65].

Silny związek z PCOS oraz wyraźną predyspozycję do rozwoju cukrzycy typu 2 zaobserwowano w przypadku obecności polimorfizmów w genie *THADA* (2p,21) [66]. Paradoksalnie, pomimo związku z ryzykiem PCOS, wariant genu *THADA* jest związany z mniejszymi stężeniami testosteronu [67].

Ostatnie badania wskazują na istotny związek pomiędzy mutacjami w genomie mitochondrialnym a ryzykiem PCOS oraz insulinopornością. Ding opisuje kombinację ND5 T12338C oraz tRNASer (*UNC*) C7492T mutacji, które prowadzą do dysfunkcji mitochondrium, co z kolei uważane jest za jedną z hipotez patogenezy PCOS [68].

Zulian i wsp. wykazali istotny związek w genie *RAB5B* z ryzykiem PCOS. *RAB5B* należy do onkogenów z rodziny RAS. Bierze udział w szlakach przekazywania sygnału oraz w procesie endocytozy. Polimorfizm w genie 12q13.2 związany jest z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1 [69].

### Geny związane z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

Polimorfizm p.M235T genu kodującego angiotensynę I (*AGT*) związany był z podatnością na PCOS [70]. Arefi uważa, że układ renina-angiotensyna pełni istotną rolę w patogenezie PCOS. C9orf3 jest aminopeptydazą O, która bierze udział w syntezie angiotensyny IV. Polimorfizm rs3802457 w genie *C9orf3* (9q22.32) wykazuje dość silny związek z ryzykiem PCOS zarówno w populacji chińskiej, jak i europejskiej. Wyniki badań sugerują jednak, że obecność haplotypu GG jest czynnikiem ryzyka PCOS, natomiast haplotyp GA uważany jest za czynnik protekcyjny w stosunku do rozwoju PCOS. Funkcja C9orf3 nadal pozostaje dyskusyjna [71].

Reduktaza metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) jest enzymem metabolizmu homocysteiny. Stwierdzono, że polimorfizm p.A222V genu *MTHFR* zwiększa stężenie homocysteiny w osoczu, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, ale nie zwiększa ryzyka PCOS [72]. Glueck i wsp. sugerują dość wyraźny związek między polimorfizmem C677T w genie dla MTHFR a ryzykiem PCOS [73]. Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (*SERPINE1*) uczestniczy również w kaskadzie krzepnięcia krwi. Polimorfizm 4G/5G w genie *SERPINE1* wydaje się wpływać na ryzyko PCOS [74,75],



czego nie potwierdziły inne doniesienia [50,76]. Kobiety z PCOS, które są nosicielkami tego polimorfizmu, mają zwiększone ryzyko poronienia [73].

### Dyslipidemia

Tian i wsp. przedstawili wyraźny związek SNP w genach *FADS1-FADS2* (*fatty acid desaturase genes*) z ryzykiem PCOS. Polimorfizm rs174570 CC zmniejsza ekspresję *FADS2* i wiąże się większym stężeniem testosteronu w PCOS. Nie wpływa natomiast na stężenie lipidów ani glukozy [77].

Wydaje się, że częstsze występowanie SNP rs2197976 i rs2241883 w genie *FABP1* (*fatty acid binding protein*) ma istotne znaczenie w patogenezie PCOS ( $p < 0,001$ ) [78].

Receptor melatoniny (MTNR) ma związek z insulinoopornością, cukrzycą oraz zespołem metabolicznym. Zaobserwowano, że polimorfizm rs2119882 CC implikuje większe ryzyko PCOS w populacji chińskiej [79].

### Interleukiny

W 2015 roku Guo i wsp. opublikowali metaanalizę dotyczącą trzech polimorfizmów genów czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) -308G/A, interleukiny 6 (IL-6) -174G/C oraz interleukiny 1 beta (IL-1 $\beta$ ) - 511C/T. TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 odgrywają ważną rolę w rozrodcie: regulują produkcję steroidów płciowych, wzrastanie pęcherzyka jajnikowego, owulację, zapłodnienie i implantację – procesy często nieprawidłowo przebiegające u pacjentek z PCOS [80]. Na podstawie 14 dostępnych artykułów stwierdzono, że wymienione wyżej polimorfizmy z dużym prawdopodobieństwem nie są genetycznymi czynnikami ryzyka PCOS. Potrzebne są kolejne badania na dużą skalę, obejmujące inne *loci* w genach *TNF-alfa*, *IL-6* i *IL-1*.

Polimorfizm rs1801282C>G w genie *PPARG* (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) skutkuje zwiększeniem aktywności *PPARG*. Wydaje się, że obecność polimorfizmu jest czynnikiem protekcyjnym dla ryzyka rozwoju PCOS [81].

### Geny związane z ryzykiem chorób nowotworowych

PCOS wiąże się z trzykrotnie większym ryzykiem raka endometrium, a podłożem tego zaburzenia wydaje się insulinooporność. W obrębie endometrium kobiet z PCOS Shafiee i wsp. zaobserwowali nasiloną ekspresję genów (*IGF1*, *IGFBP1*, *PTEN*) zaangażowanych w szlaki przekazywania sygnałów związanych z insuliną [82].

### Podsumowanie

Zsekwencjonowanie genomu ludzkiego oraz rozwój technik biologii molekularnej (m.in. mikromacierze) umożliwiają prowadzenie badań na poziomie całego genomu. Identyfikacja genetycznych czynników ryzyka, które kształtują zmienność w zakresie podatności na powszechnie występujące choroby, skupia się na badaniu genomu pod kątem obecności wariantów genetycznych/polimorfizmów pozostających w asocjacji z chorobą – GWAS (*genome-wide association study*). Analiza GWAS, oparta na technologii płytek mikromacierzowych, umożliwia równoczesną identyfikację setek tysięcy polimorfizmów SNP. Niestety większość zmienności genetycznych powszechnie występujących chorób nadal pozostaje nieznana. Katalog zmienności genetycznej całego genomu człowieka (HapMap) ogranicza się do powszechnych wariantów, ponieważ warianty rzadkie są dużo trudniejsze do zidentyfikowania. Informacja zawarta w katalogu HapMap wydaje się jednak niezwykle przydatna w sytuacji współdziedziczenia polimorfizmów – tzw. nierównoważenia sprzężeń (*linkage disequilibrium* – LD). Dzięki temu istnieje możliwość oceny wartości innego polimorfizmu pozostającego w korelacji ze zidentyfikowanym, bez konieczności dodatkowego genotypowania. Identyfikacja rzadziej występujących wariantów możliwa jest jedynie dzięki projektowi sekwencjonowania genomu, np. „1000 Genomes Project”.

Prężny rozwój genetyki niewątpliwie przyczyni się niebawem do poznania nowych, nieznanych w chwili obecnej genów ryzyka chorób, w tym PCOS. Takie podejście do choroby umożliwi zindywidualizowane podejście do pacjenta oraz włączenie celowanych opcji terapeutycznych.

### Piśmiennictwo

1. Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphism and female reproductive disorders: Part I: polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*, 2008; 14: 459–484
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004; 81: 19–25
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004; 19: 41–47
4. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989; 30: 459–470
5. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2006; 12: 673–683
6. Vink JM, Sadzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome (PCOS) in Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 91: 2100–2104
7. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol*, 2002; 174: 1–5

8. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, et al. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000; 13 (Suppl 5): 1311–1313
9. Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 6623–6629
10. Stewart DR, Dombroski BA, Urbanek M, et al. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4112–4117
11. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1223–1236.
12. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 2005; 26: 251–282
13. Fratantonio E, Vicari E, Pafumi C, Calogero AE. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*, 2005; 10: 713–720
14. Xu Y, Li Z, Ai F, et al. Systematic evaluation of genetic variants for polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *PLoS One*, 2015; 16: 1–10
15. Kurabayashi T, Yahata T, Quan J, Tanaka K. Association of polymorphisms in the beta2 and beta3 adrenoceptor gene with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*, 2006; 51: 389–393
16. Perez-Bravo F, Echiburú B, Maliqueo M, et al. Tryptophan 64 → arginine polymorphism of beta-3-adrenergic receptor in Chilean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005; 62: 126–131
17. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 161–165
18. Jaaskelainen J, Korhonen S, Voutilainen R, et al. Androgen receptor gene CAG length polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2005; 83: 1724–1728
19. Tong Y, Liao WX, Roy AC, Ng SC. Association of Accl polymorphism in the follicle-stimulating hormone beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2000; 74: 1233–1236
20. Tian Y, Zhao H, Chen H, et al. Variants in FSHB are associated with polycystic ovary syndrome and luteinizing hormone level in Han Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; 101 (5): 2178–2184
21. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*, 2008; 14: 1–14
22. Valkenburg O, Uitterlinden AG, Piersma D, et al. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2009; 4: 2014–2022
23. Mutharasan P, Galdones E, Peñalver Bernabé B, et al. Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 2012–2471
24. Shan B, Jun-Hong C, Shu-Ying Y, et al. Association of DENND1A gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015 [Epub ahead of print]
25. Mutharasan P, Galdones E, Peñalver Bernabé B, et al. Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 185–190
26. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013; 110 (43): 17474–17479
27. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikiyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)<sub>n</sub> 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
28. Bendlova B, Zavadilova J, Vankova M, et al. Role of D327N sex hormone-binding globulin gene polymorphism in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007; 104: 68–74
29. Ferik P, Teran N, Gersak K. The (TAAAA)<sub>n</sub> microsatellite polymorphism in the SHBG gene influences serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2007; 22: 1031–1036
30. Abu-Hijleh TM, Gammoh E, Al-Busaidi AS, et al. Common Variants in the Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Gene Influence SHBG Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab*, 2016; 68: 66–74
31. Urbanek M, Wu X, Vickery KR, et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000b; 85: 4455–4461
32. Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, et al. Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2007; 13: 237–241
33. Hahn S, Frey UH, Siffert W, et al. The CC genotype of the GNAS T393C polymorphism is associated with obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2006; 155: 763–770
34. Oksanen L, Tiitinen A, Kaprio J, et al. No evidence for mutations of the leptin or leptin receptor genes in women with polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2000; 6: 873–876
35. Elter K, Erel CT, Cine N, et al. Role of the mutations Trp8 ≥ Arg and Ile15 ≥ Thr of the human luteinizing hormone beta-subunit in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1999; 71: 425–430
36. Jedrzejuk D, Łaczmanski Ł, Milewicz A, et al. Classic PCOS phenotype is not associated with deficiency of endogenous vitamin D and VDR gene polymorphisms rs731236 (Taql), rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs10735810 (FokI): a case-control study of lower Silesian women. *Gynecol Endocrinol*, 2015; 31: 976–979
37. Dasgupta S, Dutta J, Annamaneni S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome among Indian women. *Indian J Med. Res*, 2015; 142: 276–285
38. Georgopoulos NA, Karagiannidou E, Koika V, et al. Increased frequency of the anti-müllerian-inhibiting hormone receptor 2 (AMHR2) 482 A>G polymorphism in women with polycystic ovary syndrome: relationship to luteinizing hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 1866–1870
39. Zheng MX, Li Y, Hu R, et al. Anti-Müllerian hormone gene polymorphism is associated with androgen levels in Chinese polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Assist Reprod Genet*, 2016; 33: 199–205
40. Xu P, Shen SM, Zhang XL, et al. Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in anti-Müllerian hormone gene in Chinese PCOS women. *Arch Gynecol Obstet*, 2013; 288: 125–130
41. Qin K, Ehrmann DA, Cox N, et al. Identification of a functional polymorphism of the human type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene associated with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 270–276
42. Babu KA, Rao KL, Kanakavalli MK, et al. CYP11A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. *Reprod Biomed Online*, 2004; 9: 194–200
43. Wang Y, Wu X, Cao Y, et al. A microsatellite polymorphism (tttta)<sub>n</sub> in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2006; 86: 223–226
44. Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, 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
45. Zhao SP, Tang XM, Shao DH, et al. Association study between a polymorphism of aldosterone synthetase gene and the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2003; 38 (2): 94–97
46. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, et al. Polymorphism T→C (–34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1999; 71: 431–435
47. Marszałek B, Łacinski M, Babych N, et al. Investigations on the genetic polymorphism in the region of CYP17 gene encoding 5'-UTR in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2001; 15: 123–128
48. Petry CJ, Ong KK, Michelmores KF, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod*, 2005; 20: 1837–1843
49. Korhonen S, Romppanen EL, Hiltunen M, et al. Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2003; 79 (6): 1353–1357
50. San Millan JL, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, et al. A study of the hexose-6-phosphate dehydrogenase gene R453Q and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene 83557insA polymorphisms in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 4157–4162
51. Draper N, Powell BL, Franks S, et al. Variants implicated in cortisone reductase deficiency do not contribute to susceptibility to common forms of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006; 65: 64–70

52. Jones MR, Italiano L, Wilson SG, et al. Polymorphism in HSD17B6 is associated with key features of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2006; 86: 1438–1446
53. Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, et al. Variants in the 5 $\alpha$ -reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4085–4091
54. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, et al. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 2640–2646
55. Heinonen S, Korhonen S, Helisalmi S, et al. Associations between two single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2005; 21: 165–169
56. Zhang W, Wu X, Ding M, et al. Case-control based study between polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2015; 50 (11): 825–829
57. Escobar-Morreale HF, Peral B, Villuendas G, et al. Common single nucleotide polymorphisms in intron 3 of the calpain-10 gene influence hirsutism. *Fertil Steril*, 2002; 77: 581–587
58. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, et al. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002a; 87: 1669–1673
59. Gonzalez A, Abril E, Roca A, et al. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 5529–5536
60. Anastasia K, Koika V, Roupas ND, et al. Association of Calpain (CAPN) 10 (UCSNP-43, rs3792267) gene polymorphism with elevated serum androgens in young women with the most severe phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*, 2015; 31: 630–634
61. Yilmaz M, Yurtcu E, Demirci H, et al. Calpain 10 gene single nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome in Caucasians. *J Endocrinol Invest*, 2009; 32: 13–17
62. Ioannidis A, Ikononi E, Dimou NL, et al. Polymorphisms of the insulin receptor and insulin receptor substrates genes in polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization meta-analysis. *Mol Genet Metab*, 2010; 99: 174–183
63. Feng C, Lv PP, Yu TT, et al. The association between polymorphisms of INSR and Polycystic Ovary Syndrome: a meta-analysis. *Int J Mol Sci*, 2015; 16 (2): 2403–2425
64. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 2007; 117: 2155–2163
65. Saxena R, Welt CK. Polycystic ovary syndrome is not associated with genetic variants that mark risk of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 2013; 50: 451–457
66. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2008; 40: 638–645
67. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 1342–1347
68. Ding Y, Zhuo G, Zhang C, Leng J. Point mutation in mitochondrial tRNA gene is associated with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Mol Med Rep*, 2016; 13 (4): 3169–3172
69. Welt CK, Duran JM. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*, 2014; 32: 177–182
70. Moghetti P, Castello R, Mantero F, et al. The M235T polymorphism of the angiotensinogen gene in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2005; 84 (5): 1520–1521
71. Arefi S, Mottaghi S, Sharifi AM. Studying the correlation of renin-angiotensin-system (RAS) components and insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29: 470–473
72. Orio F Jr, Palomba S, Di BS, et al. Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 673–679
73. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1999; 48: 1589–1595
74. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update*, 2005; 11: 631–643
75. Bagos PG. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2009; 15: 19–26
76. Karadeniz M, Erdogan M, Berdeli A, et al. 4G/5G Polymorphism of PAI-1 gene and Alu-repeat I/D polymorphism of TPA gene in Turkish patients with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*, 2007; 24: 412–418
77. Tian Y, Zhang W, Zhao S, et al. FADS1-FADS2 gene cluster confers risk to polycystic ovary syndrome. *Sci Rep*, 2016; 16 (6): 21 195
78. Xue H, Zhao H, Liu X, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms rs2197076 and rs2241883 of FABP1 gene with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*, 2016; 33: 75–83
79. Song X, Sun X, Ma G, et al. Family association study between melatonin receptor gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome in Han Chinese. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015; 195: 108–112
80. Guo R, Zheng Y, Yang J, Zheng N. Association of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1  $\beta$  gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: meta-analysis. *BMC genetics*, 2015; 16: 5
81. Zhang S, Wang Y, Jiang H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma rs1801282 C>G polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome susceptibility: a meta-analysis involving 7,069 subjects. *Int J Clin Exp Med*, 2015; 8: 17418–17429
82. Shafiee MN, Seedhouse C, Mongan N, et al. Up-regulation of genes involved in the insulin signalling pathway (IGF1, PTEN and IGFBP1) in the endometrium may link polycystic ovarian syndrome and endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 2016; 15: 94–101