

W poszukiwaniu etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników (PCOS)

Search for the ethiopathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS)

Wertheim Katarzyna, Sobczyńska-Tomaszewska Agnieszka, Bal Jerzy

Pracownia Diagnostyki Molekularnej Niepłodności, Zakład Genetyki Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS – polycystic ovary syndrome) jest powszechną endokrynopatią spotykaną u około 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Obecnie stosowane kryterium umożliwia rozpoznanie PCOS przy stwierdzeniu dwóch z trzech objawów:

(1) obrazu wielotorbielowatych jajników w badaniu USG,

(2) oligomenorrhoea, braku owulacji,

(3) hiperandrogenemii lub hiperandrogenizmu, objawiającego się hirsutyzmem.

Przyczyny rozwoju zespołu pozostają nieznane, choć wydaje się prawdopodobne, że ma on podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia choroby jest jednak niejasny. Obserwowane u pacjentek objawy sugerują, iż przyczyną zespołu mogą być nieprawidłowości związane z biosyntezą i działaniem hormonów steroidowych i insuliny lub z rozwojem stanu zapalnego.

Prowadzone na szeroką skalę badania tzw. „genów kandydatów”, których produkty białkowe są zaangażowane w wiele procesów metabolicznych, doprowadziły do identyfikacji wariantów polimorficznych genów wpływających na produkcję i funkcjonowanie białka. Żaden z wariantów nie odgrywa jednak kluczowej roli w patogenezie zespołu, dlatego też wydaje się, iż do rozwoju PCOS przyczynia się współwystępowanie różnych polimorfizmów w co najmniej kilku genach.

W tej pracy przedstawiamy obecny stan wiedzy dotyczący molekularnych podstaw klinicznych objawów PCOS.

Słowa kluczowe: **zespół policystycznych jajników – etiopatogeneza /**
/ zespół policystycznych jajników – genetyka /
/ zespół policystycznych jajników – patofizjologia /
/ predyspozycja genetyczna do choroby / czynniki ryzyka /

Adres do korespondencji:

Katarzyna Wertheim
Pracownia Diagnostyki Molekularnej Niepłodności, Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Matki i Dziecka,
Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa
e-mail: katarzynawertheim@imid.med.pl

Otrzymano: 26.08.2006

Zaakceptowano do druku: 29.05.2007

Wertheim Katarzyna et al.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disorder which affects about 10% of women in reproductive age. According to the Rotterdam consensus criteria, PCOS is diagnosed in the presence of two out of three following symptoms: (1) oligomenorrhoea, anovulation, (2) hyperandrogenism, (3) polycystic ovaries at ultrasound scan. Etiology of the syndrome, although widely speculated, still remains unknown. Analysis of the prevalence of PCOS among the families reveals that genetic contribution to the outcome of the syndrome is highly probable. However, the pattern of inheritance is not clear. On the basis of common clinical symptoms, disorders in metabolic pathways involved in biosynthesis and action of steroid hormones and insulin, as well as in development of inflammatory state, have been searched.

As part of the research, large-scale analysis of "candidate genes", whose protein products are engaged in several metabolic processes, have been performed. According to research, at least in some of them mutations or polymorphisms, mainly SNP-type, affecting transcription of the gene or protein properties, have been found. Nevertheless, none of them seem to play a key role in the pathogenesis of the syndrome, indicating that PCOS may be a result of several genes abnormalities interactions.

In this review we present the current state of knowledge concerning particular genes, products of which seem to take part in the modulation of the clinical signs of the disease.

Key words: **polycystic ovary syndrome genetics / polycystic ovary syndrome physiopathology / genetic predisposition to disease – genetics / risk factors /**

Jedną z najczęściej występujących endokrynopatii stwierdzanych u kobiet w każdej grupie wiekowej jest zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS – *polycystic ovary syndrome*), inaczej zespół Stein-Leventhal'a.

Szacuje się, że PCOS dotyczy 5-10% kobiet w wieku rozrodczym [1].

Do najbardziej charakterystycznych cech PCOS zalicza się: zaburzenia miesiączkowania, ograniczenie płodności, hirsutyzm, otyłość, hiperandrogenizm, brak owulacji, w obrazie USG obraz jajników o budowie drobnopęcherzykowej [2, 3]. Osoby z PCOS zaliczane są do grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy typu II, chorób sercowo-naczyniowych i raka *endometrium* [1, 4].

PCOS jest chorobą heterogenną klinicznie

Znaczna heterogenność przebiegu schorzenia i wciąż niejasna etiopatogeneza następczą problemy z prawidłowym rozpoznaniem i diagnostyką PCOS. Do roku 2003 istniały dwa kryteria rozpoznania PCOS. Pierwsze – stosowane w Stanach Zjednoczonych i południowej Europie umożliwiało stwierdzenie PCOS przy hiperandrogenizmie i nieregularnym miesiączkowaniu z wyłączeniem innych przyczyn.

Rozpoznanie PCOS według drugiego systemu, stosowanego w pozostałej części Europy, Australii i Oceanii, opierało się przede wszystkim na stwierdzeniu charakterystycznej wielotorbielowatej morfologii jajników (PCOM – *Polycystic Ovary Morphology*).

Obecnie stosowane kryterium, zatwierdzone w 2003r. przez *European Society for Human Reproduction and Embryology* oraz *American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM), umożliwia rozpoznanie PCOS przy stwierdzeniu dwóch z wymienionych poniżej objawów:

1. w badaniu USG obrazu wielotorbielowatych jajników
2. *oligomenorrhoea*, brak owulacji
3. hiperandrogenemii lub hiperandrogenizmu, objawiającego się hirsutyzmem oraz wykluczeniu innych przyczyn

stwierdzanych objawów chorobowych takich jak nowotwory wydzielające androgeny, zespół Cushinga, czy wrodzony przerost nadnerczy [4, 5].

Czy istnieje męski ekwiwalent PCOS?

Męski fenotyp predysponujący do rozwoju PCOS u potomstwa płci żeńskiej nie został jasno określony. Pierwotnie sądzono, że jest to przedwczesne łysienie. Obecnie, oprócz łysienia przed 30 rokiem życia, postuluje się występowanie w surowicy niskiego stężenia SHBG (globulina wiążąca hormony płciowe – *sex hormone-binding globulin*), zaburzenie proporcji stężeń LH/FSH oraz insulinooporność [6]. Jednoznaczne określenie takiego fenotypu wymaga jednak dalszych badań.

Czy PCOS jest chorobą genetycznie uwarunkowaną?

Pierwsze wyniki badań sugerujące udział czynników genetycznych w PCOS oraz sposób dziedziczenia schorzenia opublikowano w 1968 roku. Analiza rodowodów 18 kobiet rasy kaukaskiej z rozpoznaniem PCOS wykazała zwiększoną częstość występowania hirsutyzmu, PCOM oraz skąpych miesiączek u kobiet będących krewnymi pierwszego stopnia osób chorych. Stwierdzono także, iż mężczyźni w badanych rodzinach charakteryzowali się bujniejszym owłosieniem ciała, co mogło stanowić dodatkową cechę charakterystyczną dla męskiego fenotypu zespołu. Sugerowano autosomalny dominujący sposób dziedziczenia choroby [7].

Opublikowano także dane przemawiające za dominującym sprzężonym z chromosomem X typem dziedziczenia PCOS [7]. Obserwacje te zostały wsparte wynikami badań, w których wykazano, iż 47% córek kobiet z PCOS i 89% córek mężczyzn mających podwyższony stosunek stężeń LH/FSH, rozwijało cechy PCOS [5].

Coraz szerzej sugeruje się jednak, iż sposób dziedziczenia PCOS może być bardziej złożony, podobnie jak to ma miejsce np. w przypadku cukrzycy typu II.

W poszukiwaniu etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników (PCOS)

Proponowany, oligogenowy (z niską penetracją i różną ekspresją kliniczną choroby), charakter dziedziczenia PCOS stanowić może także wyjaśnienie klinicznej i biochemicznej heterogeniczności zespołu [8].

Ponieważ PCOS przejawia się niepłodnością, możliwości analizy genetycznej (w tym wykazania kosegregacji PCOS) w rodzinie z dużą liczbą członków były i są ograniczone. Dodatkowo z powodu heterogenności objawów klinicznych w PCOS, badania rodzinne mogą być utrudnione jako konsekwencja stosowania przez lekarzy różnych kryteriów diagnostycznych.

Poszukiwanie etiopatogenezy PCOS

Celem wyjaśnienia patogenezy i etiologii PCOS rozważa się obecnie kilka hipotez [9].

Pierwsza koncentruje się na nieprawidłowej regulacji enzymów steroidowych związanych z biosyntezą androgenów w jajnikach i nadnerczach.

Druga hipoteza, coraz częściej postulowana, opiera się na roli insulinooporności i hiperinsulinemii w etiopatogenezie zespołu – podwyższony poziom insuliny stymuluje komórki tekalne pęcherzyków Graffa do nadprodukcji androgenów. Na rzecz tej hipotezy świadczy fakt, że różne narządy w organizmie wykazują zróżnicowaną insulinooporność - wysoką charakteryzują się mięśnie szkieletowe, podczas gdy podwzgórze, nadnercza i jajniki pozostają wrażliwe na działanie insuliny.

Trzecia – hipoteza LH – doszukuje się pierwotnej przyczyny PCOS w zwiększonej amplitudzie i częstoci pulsów LH, a czwarta za podstawowy czynnik predysponujący uważa zmiany w aktywności FSH.

Badania molekularne mające na celu wykrycie genów zaangażowanych w rozwój PCOS, prowadzone są głównie przy zastosowaniu dwóch strategii: analizy sprzężeń i genu kandydata. Analiza sprzężeń polega na śledzeniu kosegregacji określonych genów z fenotypem choroby poprzez przeszukiwanie genomowego DNA pod kątem rejonów, w którym może być zlokalizowany dany gen. Strategia genu kandydata polega natomiast na szczegółowym badaniu genów wytypowanych na podstawie funkcji kodowanych przez nie białek.

Celem analizy jest odnalezienie polimorfizmów bądź mutacji, których obecność jest skorelowana z występowaniem choroby.

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące stanu wiedzy o próbach identyfikacji poszczególnych, wybranych genów, ich zmian na poziomie sekwencji nukleotydowej i aminokwasowej oraz ich roli w patogenezie PCOS. Szersze zestawienie znajduje się w tabeli I.

Geny związane z metabolizmem i regulacją enzymów steroidowych a PCOS

Jednym z głównych objawów towarzyszących PCOS jest, u znacznej części pacjentek, hiperandrogenizm. Stąd też grupa genów kodujących białka zaangażowane w biosyntezę i regulację aktywności hormonów steroidowych pozostaje w centrum zainteresowania badaczy.

Gen CYP17 koduje enzym z rodziny cytochromu P450 (P450c17 α), który konwertuje C21-steroidy do androgenów i wykazuje podwójną aktywność 17-hydroksylazy i 17,20-liazy.

Zainteresowanie tym genem wynika z faktu, iż w wyizolowanych komórkach tekalnych kobiet z PCOS stwierdzono zwiększony poziom jego transkrypcji [29]. Wykazano, że dojrzały transkrypt genu CYP17 izolowany z komórek tekalnych kobiet chorych ma dwukrotnie dłuższy czas półżycia, niż mRNA izolowany z komórek tekalnych osób zdrowych [30]. Ponieważ kobiety z PCOS miały także zwiększoną produkcję androgenów, postulowano rolę P450c17 α w ich nadprodukcji. Zidentyfikowano wariant alleliczny genu CYP17, polegający na występowaniu w rejonie promotorowym (-34 pz względem miejsca startu transkrypcji) substytucji T/C (zamiana nukleotydu tymidynowego na cytozynowy) powodującej powstanie nowego miejsca wiążącego czynnik transkrypcyjny SP-1.

Postuluje się, że zamiana ta może modulować ekspresję genu, nie stanowi jednak bezpośredniej przyczyny PCOS [10] – wykazano, iż częstość nosicielstwa obu alleli genu CYP17 jest zbliżona w grupie osób z PCOS i zdrowych i nie jest skorelowana ze zmianą profilu hormonalnego [31].

Nie można także wykluczyć, iż towarzyszący PCOS hiperandrogenizm jest wynikiem zwiększonej aktywności 17,20-liazy, którą wykazuje CYP17 w postaci hiperfosforylowanej. Wprowadzenie dodatkowej grupy fosforanowej mogłoby wynikać m.in. z nadaktywności kinazy serynowej, co z kolei tłumaczyłoby obserwowany u pacjentów rozwój insulinooporności, wynikającej z inaktywacji receptora insulinowego poprzez wprowadzenie dodatkowej grupy fosforanowej [32]. Obecnie zarówno w badaniach analizujących określone mutacje i polimorfizmy, jak i w analizie sprzężeń markerów dla locus CYP17 i PCOS nie wykazano jednakże roli genu i jego defektów w patogenezie PCOS [10, 33].

Innym genem rozpatrywanym w konwencji hipotezy steroidowej jako przyczyny PCOS jest SHBG (globulina wiążąca hormony płciowe, – *sex hormone-binding globulin*) [34]. Gen ten koduje globulinę wiążącą hormony płciowe, która bierze udział w transporcie androgenów i estradiolu we krwi oraz reguluje dostępność tych hormonów do tkanek docelowych. U osób z PCOS, hiperandrogenizmem, cukrzycą typu II i chorobą wieńcową stężenie SHBG we krwi jest niskie [15].

Do obniżenia stężenia SHBG przyczyniają się zarówno hiperandrogenemia jak i hiperinsulinemia oraz czynniki genetyczne. W obrębie regionu promotorowego genu SHBG zlokalizowano pentanukleotydowy polimorfizm (TAAAA)_n, gdzie n wynosi od 6 do 11 powtórzeń [15].

Wykazano znaczącą różnicę w dystrybucji alleli u osób z PCOS i zdrowych. W pierwszej grupie znacznie częściej stwierdzano większą liczbę (>8) powtórzeń motywu TAAAA niż w grupie kontrolnej [34].

U pacjentek z PCOS, będących nosicielkami allelu (TAAAA)_{>8}, zaobserwowano ponadto znaczne obniżenie stężenia SHBG względem chorych z innymi wariantami allelicznymi [34].

U 4 z 482 badanych kobiet z PCOS, hirsutyzmem lub zaburzeniami funkcjonowania jajników zidentyfikowano ponadto mutację typu missens (P156L) w obrębie eksonu 4 genu SHBG prowadzącą do zmniejszenia sekrecji białka [15].

Zidentyfikowano także inny wariant alleliczny – substytucję D327N. Zmiana ta wprowadza dodatkowe miejsce glikozylacji i zwiększa czas półtrwania białka prowadząc do zwiększonego stężenia SHBG [35].

Wertheim Katarzyna et al.

Tabela I. Zestawienie wybranych genów, których mutacje bądź polimorfizmy mogą predysponować do rozwoju PCOS.

	Nazwa genu	Produkt genu	Funkcja	Mutacje (polimorfizmy) kojarzone z PCOS
Geny zaangażowane w biosyntezę, transport i funkcjonowanie androgenów	CYP17	enzym z rodziny cytochromu P450 o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17, 20-liazy	udział w hydroksylacji pregnenolonu do 17 α -hydroksypregnenolonu i dehydroepiandrosteronu oraz hydroksylacji progesteronu do 17 α -hydroksyprogesteronu	• -34 T/C* [10]**
	CYP11A	enzym z rodziny cytochromu P450 (in. P450 _{sc} lub P45011A)	katalizuje reakcję konwersji cholesterolu do pregnenolonu	• Pentanukleotyd TTTTA o zmiennej liczbie powtórzeń w rejonie promotorowym genu [11]
	CYP21	21-hydroksylaza	katalizuje konwersję 17-hydroksyprogesteronu do 11-deoksykortyzolu	• V281L [12]***
	LH-β	β podjednostka hormonu luteinizującego	udział w regulacji biosyntezy androgenów i owulacji	• W8R, I15T [13]
	FSH-β	β podjednostka folitropiny	udział w regulacji dojrzewania pęcherzyków jajnikowych i wydzielania estrogenów	• T228C (inaczej: polimorfizm Accl, polimorfizm w trzeciej pozycji kodonu 76, nie powodujący zmiany aminokwasu) [14]
	SHBG	globulina wiążąca hormony płciowe	udział w transporcie androgenów we krwi, wpływ na ich dostępność dla docelowych tkanek	• (TAAAA)n w rejonie promotorowym genu, • D327N • P156L [15]
	AR	receptor dla androgenów	czynnik transkrypcyjny, wiąże androgeny i reguluje ich działanie	• Sekwencja CAG o zmiennej liczbie powtórzeń w eksonie 1 [16]
	SRD5A2	5 α -reduktaza steroidowa typu 2	katalizuje reakcję 5 α -redukcji testosteronu do DHT	• V89L [17]
Geny zaangażowane w biosyntezę i funkcjonowanie insuliny oraz związane z rozwojem insulinooporności	INS	insulina	regulacja metabolizmu węglowodanów, białek i tłuszczów	• Sekwencja (ACAGGGGTGTGGG)n w rejonie promotorowym genu [18]
	INSR	receptor insulinowy	receptor dla insuliny o aktywności kinazy tyrozynowej; po związaniu insuliny zapoczątkowuje kaskadę sygnałową w komórce	• C10923T (polimorfizm w trzeciej pozycji kodonu dla histydyny, nie powodujący zmiany aminokwasu) [19]
	PON1	paraoksonaza	enzym o aktywności antyoksydacyjnej, udział w hydrolizie toksycznych metabolitów	• -108 C/T [20]
	CAPN10	kalpaina 10	enzym o aktywności proteazy cysteinowej, udział w remodelowaniu cytoskieletu i transdukcji sygnału	• T4841C (SNP-44) [21] • G4852A (UCSNP-43) • 7920in/del32bp (UCSNP-19) • C16378T (UCSNP-63) [21, 22]
	IGF2	insulinopodobny czynnik wzrostu II	udział w procesach wzrostu i rozwoju, autokryny czynnik regulujący proliferację komórek	• G820A (inaczej: polimorfizm Apal) [20]
	IRS1	substrat 1 receptora insulinowego	udział w kaskadzie sygnałowej indukowanej związaniem insuliny przez receptor insulinowy	• G972R [23]
	IRS2	substrat 2 receptora insulinowego	udział w kaskadzie sygnałowej indukowanej związaniem insuliny przez receptor insulinowy	• G1057D [23]
	PPAR-γ2	receptor jądrowy γ aktywowany przez czynniki wywołujące proliferację peroksyosomów	udział m.in. w regulacji dojrzewania adipocytów, modulacji wrażliwości na insulinę, kontroli homeostazy glukozy	• P12A [24]
Geny zaangażowane w rozwój reakcji zapalnej	TNF-α	czynnik martwicy nowotworu α	prozapalna cytokina, bierze udział m.in. w stymulacji proliferacji komórek	• -308 G/A [25]
	TNFRSF1B	receptor II dla czynnika martwicy nowotworu	wzmocnia działanie TNF α	• M196R [26]
	IL-6	interleukina 6	odgrywa rolę w modulacji odpowiedzi immunologicznej, różnicowaniu limfocytów B, indukcji produkcji białek ostrej fazy w hepatocytach	• -597 G/A, -174 G/C [27]
	IL-6R-α	receptor dla interleukiny 6	bierze udział w modulacji odpowiedzi immunologicznej, indukcji produkcji białek ostrej fazy w hepatocytach i hematopojezie	• (CAG)n [28]
	IL-6R-β (gp130)	receptor dla interleukiny 6 (heterodimer)	bierze udział w modulacji odpowiedzi immunologicznej, indukcji produkcji białek ostrej fazy w hepatocytach i hematopojezie	• G148R [28]

* sposób zapisu odnoszący się do zmiany na poziomie sekwencji nukleotydowej w rejonie promotorowym genu

** w nawiasach podano odnośniki literaturowe

*** sposób zapisu odnoszący się do zmiany na poziomie sekwencji aminokwasowej

W poszukiwaniu etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników (PCOS)

PCOS a geny związane z insulinoopornością

Zainteresowanie tą grupą genów wynika z faktu, iż jedne z podstawowych problemów dotyczących PCOS stanowią insulinooporność i hiperinsulinemia, która przyczynia się do zwiększenia produkcji androgenów i rozwoju hyperandrogenizmu.

W rejonie regulatorowym kodującego insulinę genu INS zidentyfikowano polimorfizm 14 nukleotydowej sekwencji ACAGGGGTGTGGGG. Wyróżniono trzy grupy alleli - I, II i III, które różnią się liczbą powtórzeń sekwencji, wynoszącą odpowiednio 26-63, 64-140 i 141-209. Obecność poszczególnych alleli kojarzona jest z rozwojem cukrzycy typu I i II [36], jednak ich znaczenie dla rozwoju PCOS jest wciąż niejasne [37].

Funkcjonalny receptor dla insuliny INSR jest tetramerem zbudowanym z 2 łańcuchów α i 2 łańcuchów β połączonych wiązaniami siarczkowymi. Domena wiążąca ligand zlokalizowana jest w obrębie łańcuchów β , zaś domena sygnałowa o aktywności kinazy tyrozynowej w obrębie łańcuchów α . Związanie insuliny przez podjednostkę α powoduje autofosforylację reszt tyrozynowych podjednostki β , co z kolei wpływa na zwiększenie aktywności kinazowej receptora i zapoczątkowanie wewnątrzkomórkowej kaskady sygnałowej poprzez fosforylację endogennych substratów. W komórkach jajników insulina, za pośrednictwem INSR, indukuje produkcję i sekrecję androgenów oraz powoduje supresję apoptozy pęcherzyków jajnikowych, co prowadzi do ich zmniejszonej atrezji i powstania cyst [38] – objawu charakterystycznego dla PCOS.

Stwierdzono istnienie sprzężenia pomiędzy występowaniem PCOS a markerem D19S884 leżącym w pobliżu genu INSR w grupie 85 kobiet rasy kaukaskiej [38].

Zidentyfikowano ponadto substytucję C/T w kodonie 1058 dla histydyny, występującą ze znaczną częstością u kobiet z PCOS bez cech otyłości [19], a także stwierdzono znaczne obniżenie stopnia stymulowanej przez insulinę autofosforylacji tyrozyny (pierwszy etap transdukcji sygnału) w INSR w jajnikach kobiet z PCOS [39].

Badania na fibroblastach i komórkach mięśni szkieletowych pacjentek z PCOS wykazały z kolei zwiększoną fosforylację reszt serynowych receptora insulinowego wpływającą na obniżenie aktywności kinazy tyrozynowej. W rejonie kodującym domenę kinazową nie znaleziono jednak żadnej (poza wspomnianą powyżej) mutacji. Dlatego wydaje się, iż za zwiększoną fosforylację seryny odpowiada inne białko o aktywności kinazy serynowo-treoninowej, co tłumaczyłoby również zwiększoną fosforylację enzymu P450c17 α (kodowanego przez omawiany powyżej gen CYP17) obserwowaną u niektórych pacjentów [32, 40, 41].

PCOS a geny zaangażowane w rozwój i modulację reakcji zapalnej

Przewlekły stan zapalny jest elementem rozwoju zespołu metabolicznego, chorób naczyniowo-sercowych i miażdżycowej [7]. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy insulino-wrażliwością i poziomem markerów prozapalnych – TNF α , CRP, IL-6 [7]. Ponieważ u osób z PCOS stwierdzono podwyższony poziom m.in. CRP i TNF α , a także ze względu na fakt,

iż otyłość i insulinooporność są częste w tej grupie kobiet, postulowano, że przewlekły stan zapalny może towarzyszyć rozwojowi także i tej choroby [25, 42]. W toku badań udało się określić korelację PCOS z niektórymi allelami genów kodujących powyższe białka, dlatego też ta grupa genów wciąż jest intensywnie pod tym kątem analizowana.

Mimo przeanalizowania jak dotąd 37 różnych genów [33] nie udało się odnaleźć pojedynczego genu odpowiedzialnego za rozwój PCOS.

Aktualny stan wiedzy umożliwia jednak stwierdzenie, iż choroba ma podłoże genetyczne, choć sposób dziedziczenia zespołu jest wciąż niejasny. Dotychczasowe wyniki badań skłaniają do stwierdzenia, iż u podstaw PCOS leżą zaburzenia funkcji białek kodowanych przez więcej niż jeden gen. Coraz szerzej rozważa się także rolę czynników środowiskowych w rozwoju choroby.

Heterogenność zespołu i różnicowanie kryterium diagnostycznego w znacznym stopniu utrudniają zarówno planowanie badań, jak też jednoznaczną interpretację wyników. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, iż ze względu na liczbę potencjalnych genów konieczne będzie prowadzenie badań molekularnych na szeroką skalę.

Najnowsze techniki całościowej analizy zarówno genomu, jak i proteomu pozwalają na jednoczesną analizę wzoru ekspresji genów oraz na śledzenie dystrybucji, modyfikacji i interakcji wielu białek. Technologie tego typu niosą więc nadzieję na poznanie etiologii wielu zaburzeń metabolicznych o podłożu genetycznym. Zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju PCOS umożliwiłoby wczesną diagnostykę, a przede wszystkim opracowanie nowych koncepcji terapeutycznych.

Autorzy pragną podziękować Panu prof. dr hab. n. med. Leszkowi Babłokowi za uwagi dotyczące pracy.

Piśmiennictwo

1. Norman R, Wu R, Stankiewicz M. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2004, 180, 132-137.
2. Banaszewska B, Pawelczyk L. Profilaktyka w zespole policystycznych jajników (PCOS). W: Profilaktyka w położnictwie, ginekologii, neonatologii. Pod red. Słomko Z, Drews K, Niemiec T. Poznań: Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. 2005, 43-60.
3. Fratantonio E, Vicari E, Pafumi C, [et al.]. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2005, 10, 713-720.
4. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004, 18, 671-683.
5. Amato P, Simpson J. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004, 18, 707-718.
6. Duskova M, Cermakova I, Hill M, [et al.]. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res.* 2004, 53, 287-294.
7. Escobar-Morreale H, Luque-Ramirez M, San Millan J. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endoc Rev.* 2005, 26, 251-282.
8. Azziz R, Khashar-Miller M. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000, 13, suppl. 5, 1303-1306.
9. Matalliotakis I, Koutris A, Koukoura O, [et al.]. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006, 274, 187-197.
10. Carey A, Waterworth D, Patel K, [et al.]. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet.* 1994, 3, 1873-1876.

Wertheim Katarzyna et al.

11. Gharani N, Waterworth D, Batty S, [et al.]. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet.* 1997, 6, 397-402.
12. Witchel S, Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000, 13, suppl .5, 1315-1317.
13. Tapanainen J, Koivunen R, Fauser B, [et al.]. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84, 1711-1715.
14. Tong Y, Liao W, Roy A, [et al.]. Association of Acc1 polymorphism in the follicle-stimulating hormone beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000, 74, 1233-1236.
15. Hogeveen K, Talikka M, Hammond G. 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.
16. Hickey T, Chandy A, Norman R. 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.
17. Goodarzi M, Shah N, Antoine H, [et al.]. Variants in the Salpha-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.
18. Waterworth D, Bennett S, Gharani N, [et al.]. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1997, 349, 986-990.
19. Siegel S, Futterweit W, Davies T, [et al.]. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002, 78, 1240-1243.
20. San Millan J, 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.
21. 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.
22. Ehrmann D, Schwarz P, Hara M, [et al.]. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 1669-1673.
23. El Mkaem S, Lautier C, Macari F, [et al.]. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2001, 50, 2164-2168.
24. Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M, [et al.]. Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003, 18, 540-543.
25. Escobar-Morreale H, Calvo R, Sancho J, [et al.]. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 3761-3767.
26. Peral B, San-Millan J, Castello R, [et al.]. Comment: the methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 3977-3983.
27. Villuendas G, San Millan J, Sancho J, [et al.]. The -597 G_A and -174 G_C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 1134-1141.
28. Escobar-Morreale H, Calvo R, Villuendas G, [et al.]. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. *Obes Res.* 2003, 11, 987-996.
29. Wickenheisser J, Quinn P, Nelson V, [et al.]. Differential activity of the cytochrome P45017alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells *J Clin Endocrinol and Metab.* 2000, 85, 2304-2311.
30. Wickenheisser J, Nelson-Degrave V, McAllister J. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 1720-1727.
31. Marszałek B, Laciński 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.
32. Qin K, Rosenfield R. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 1998, 145, 111-121.
33. Urbanek M, Legro R, Driscoll D, [et al.]. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999, 96, 8573-8578.
34. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikiriakidou A, [et al.]. 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.
35. Power S, Bocchinfuso W, Pallesen M, [et al.]. Molecular analyses of a human sex hormone-binding globulin variant: evidence for an additional carbohydrate chain. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992, 75, 1066-1070.
36. Le Stunff C, Fallin D, Bougneres P. Paternal transmission of the very common class I INS VNTR alleles predisposes to childhood obesity. *Nat Genet.* 2001, 29, 96-99.
37. Vankova M, Vrbikova J, Hill M, [et al.]. Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, 967, 558-565.
38. Tucci S, Futterweit W, Conception E, [et al.]. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 446-449.
39. Moran C, Huerta R, Conway-Myers B, [et al.]. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001, 75, 625-628.
40. Conway G, Avey C, Rumsby G. The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinaemia and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1994, 9, 1681-1683.
41. Dunaif A, Xia J, Book C, [et al.]. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995, 96, 801-810.
42. Kelly C, Lyall H, Petrie J, [et al.]. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 2453-2455.