



## Genetic aspects of Polycystic Ovary Syndrome

Lucjusz Jakubowski

Department of Genetics, Polish Mother's Memorial Hospital, Łódź

Department of Pathophysiology, Medical University, Łódź

### Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common heterogeneous endocrine disorder associated with amenorrhoea (or oligomenorrhoea), hyperandrogenism, hirsutism, obesity, insulin resistance, and an approximately 7-fold increased risk of type 2 diabetes mellitus (NIDDM – non-insulin dependent diabetes mellitus). It is a leading cause of female infertility. The prevalence of PCOS among reproductive-age women has been estimated at 4%-12%. Familial aggregation of this syndrome is well established. There are also ethnic and racial variations in the prevalence of the syndrome and its symptoms. Multiple biochemical pathways have been implicated in the pathogenesis of PCOS. Several genes from these pathways have been tested include genes involved in steroid hormone biosynthesis and metabolism (*StAR*, *CYP11*, *CYP17*, *CYP19*, *HSD17B1-3*, *HSD3B1-2*), gonadotropin and gonadal hormones action (*ACTR1*, *ACTR2A-B*, *FS*, *INHA*, *INHBA-B*, *INHC*, *SHBG*, *LHCGR*, *FSHR*, *MADH4*, *AR*), obesity and energy regulation (*MC4R*, *OB*, *OBR*, *POMC*, *UCP2-3*), insulin secretion and action (*IGF1*, *IGF1R*, *IGFBP1-3*, *INS VNTR*, *IR*, *INSL*, *IRS1-2*, *PPARG*) and many others.

Most women with PCOS, both obese and lean, have a degree of insulin resistance. The minisatellite of insulin gene (*INS VNTR*), especially class III alleles and III/III genotypes might not only determine the predisposition to anovulatory PCOS but also the concomitant risk for development of type 2 diabetes. The function of the insulin receptor (*IR*) is probably normal in woman with PCOS. However abnormal serine phosphorylation in the receptor may impair signal transduction accounting for a post-binding defect in insulin action. Serine phosphorylation is also involved in the posttranslational regulation of 17,20-lyase activity (*CYP17*). There may be a common aetiology for both insulin resistance and hyperandrogenism. Polymorphic alleles of both *IRS-1* and *IRS-2* (insulin receptor substrate 1 – 2), alone or in combination, may have a functional impact on the insulin-resistant component of PCOS. There is no evidence

to suggest that follistatin gene polymorphisms play a role in the pathogenesis of insulin resistance in PCOS women.

PCOS appears to be associated with the absence of the four-repeat-units allele in a polymorphic region of pentanucleotide (TTTA)<sub>n</sub> repeats within *CYP11A* gene, which encodes cytochrome P450<sub>sc</sub>. It has been hypothesized that up-regulation of this enzyme could lead to increased androgen production. There is no evidence of any association of alleles of *CYP19* gene (encoding cytochrome P450<sub>arom</sub>) with PCOS. Association exists between androgen receptor gene (*AR*) polymorphisms and androgen action in PCOS. Increased hirsutism and decreased CAG repeat length within *AR* gene has been also demonstrated in women with normal testosterone levels.

Expression of estrogen receptor (ERs) as well as 5- $\alpha$ -reductase (*SRD5A1-2* genes) activity was analysed in granulosa (GC) and theca cells (TC). The results of this study demonstrate that there are significant alterations in the expression of *ER $\alpha$*  and *ER $\beta$*  in PCOS that may be related to abnormal follicular development. On the other hand elevated *SRD5A* activity in polycystic ovaries supported the hypothesis that 5- $\alpha$ -reduced androgens may play a role in the pathogenesis of the syndrome.

The genetic aetiology of PCOS remains unknown. There are a number of interlinking factors that affects expression of PCOS. Single cause of PCOS is unlikely. Other possible mechanisms in pathogenesis of PCOS are discussed.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, PCOS, hyperinsulinaemia, type 2 diabetes mellitus, NIDDM, hyperandrogenism, steroidogenesis.



L. Jakubowski  
Department of Genetics, Polish Mother's Memorial  
Hospital – Research Institute  
93-338 Łódź, 281/289 Rzgowska St., Poland  
e-mail: ljakubowski@retsat1.com.pl

## Aspekty genetyczne zespołu policystycznych jajników

Lucjusz Jakubowski

Zakład Genetyki Medycznej, Szpital Centrum Zdrowia Matki-Polki, Łódź

Zakład Patofizjologii, Szpital Centrum Zdrowia Matki-Polki, Łódź

### Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS – polycystic ovary syndrome) należy do często występujących heterogennych zaburzeń w zakresie układu dokrewnego objawiających się brakiem miesiączki (lub skąpym miesiączkowaniem),

podwyższonym poziomem androgenów surowicy krwi, hirsutyzmem, otyłością, opornością na insulinę i około 7-krotnie wyższym od przeciętnego ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, insulinoniezależnej (NIDDM

– non-insulin dependent diabetes mellitus). Jest jedną z wiodących przyczyn niepłodności u kobiet. Częstość występowania PCOS u kobiet w wieku rozrodczym określana jest w przedziale 3–12%. Opisano rodzinne występowanie zespołu. Stwierdzono także różnice etniczne i rasowe w częstości występowania zespołu jak i poszczególnych jego objawów. Patogeneza PCOS obejmuje zmiany w różnych szlakach metabolicznych. Analizowanych jest szereg genów odpowiedzialnych za przebieg poszczególnych etapów biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych (*StAR*, *CYP11*, *CYP17*, *CYP19*, *HSD17B1-3*, *HSD3B1-2*), za działanie gonadotropin i hormonów wydzielanych przez gonady (*ACTR1*, *ACTR2A-B*, *FS*, *INHA*, *INHBA-B*, *INHC*, *SHBG*, *LHCGR*, *FSHR*, *MADH4*, *AR*), za otyłość i regulację procesów energetycznych (*MC4R*, *OB*, *OBR*, *POMC*, *UCP2-3*), za wydzielanie insuliny i jej działanie (*IGF1*, *IGF1R*, *IGFBP1-3*, *INS*, *VNTR*, *INSR*, *INSL*, *IRS1-2*, *PPARG*) oraz szereg innych.

Większość kobiet z zespołem policystycznych jajników, zarówno otyłych jak i szczupłych wykazuje różny stopień oporności na insulinę. Minisatelitarny DNA w obrębie genu dla insuliny (*INS VNTR*), a szczególnie allele typu III lub genotypy III/III, mogą nie tylko determinować predyspozycję do wystąpienia bezowulacyjnego PCOS lecz mogą być także współodpowiedzialne za wystąpienie cukrzycy typu 2. Czynność receptora insulinowego (*INSR*) jest prawdopodobnie prawidłowa u kobiet z PCOS. Jednakże występująca w jego obrębie nieprawidłowa fosforylacja seryny może prowadzić do zakłóceń na szlaku przekazywania sygnału już po związaniu insuliny z receptorem. Proces fosforylacji seryny odgrywa również rolę w posttranslacyjnej regulacji aktywności 17,20-liazy (*CYP17*). Może to przemawiać za wspólną patogenezą oporności na insulinę oraz hiperandrogenizmu. Polimorficzność alleli genów *IRS-1* i *IRS-2* (insulin receptor substrate 1 i 2) oddzielnie lub we wzajemnych kombinacjach, także może mieć swój udział w powstawaniu insulinooporności w PCOS. Nie potwierdzono natomiast potencjalnego związku między

tym objawem a polimorfizmami w obrębie genu dla follistatyny.

Wydaje się, że PCOS może wykazywać związek z allelami charakteryzującymi się brakiem krótkich, czterokrotnych powtórzeń pięcionukleotydowego motywu (TTTTA)<sub>n</sub> w obrębie genu *CYP11A* kodującego powstanie cytochromu P450<sub>sc</sub>. Zakłada się hipotetycznie, że wzmożona aktywność tego enzymu może przyczyniać się do wzrostu produkcji androgenów. Nie dostarczono natomiast żadnych dowodów na istnienie związku między objawami PCOS, a zmianami w obrębie genu *CYP19*, kodującego cytochrom P450<sub>arom</sub>. Związek taki istnieje za to między polimorfizmem genu receptora androgenowego (*AR*), a działaniem androgenów w PCOS. Stwierdzono także, że hirsutyzm u kobiet z PCOS i prawidłowymi poziomami testosteronu, może zależeć od skrócenia sekwencji powtórzonych CAG w obrębie *AR*.

Analizowano także zarówno ekspresję receptora estrogenowego (*Ers*) jak i aktywność 5 $\alpha$ -reduktazy w komórkach ziarnistych (GC; granulosa cells) oraz tekalnych (TC; theca cells). Stwierdzono znaczące zmiany w ekspresji tak receptora ER $\alpha$  jak i ER $\beta$  w PCOS mogące mieć związek z nieprawidłowym rozwojem pęcherzyków jajnika. Z drugiej strony podwyższona aktywność genu *SRD5A* może przemawiać za udziałem androgenów poddanych działaniu 5 $\alpha$ -reduktazy w patogenezie PCOS.

Etiologia PCOS nadal pozostaje nie w pełni poznana. Ekspresja objawów zespołu zależy od związków między szeregiem czynników. Jest niemal nieprawdopodobne, aby udało się określić pojedynczy czynnik odpowiadający za wystąpienie zespołu. Poddano dyskusji inne potencjalne mechanizmy w patogenezie PCOS.

**Słowa kluczowe:** Zespół policystycznych jajników, PCOS, hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2, hiperandrogenizm, steroidogeneza.



L. Jakubowski  
Zakład Genetyki ICZMP w Łodzi  
93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289  
e-mail: ljakubowski@retsat1.com.pl

## Wstęp

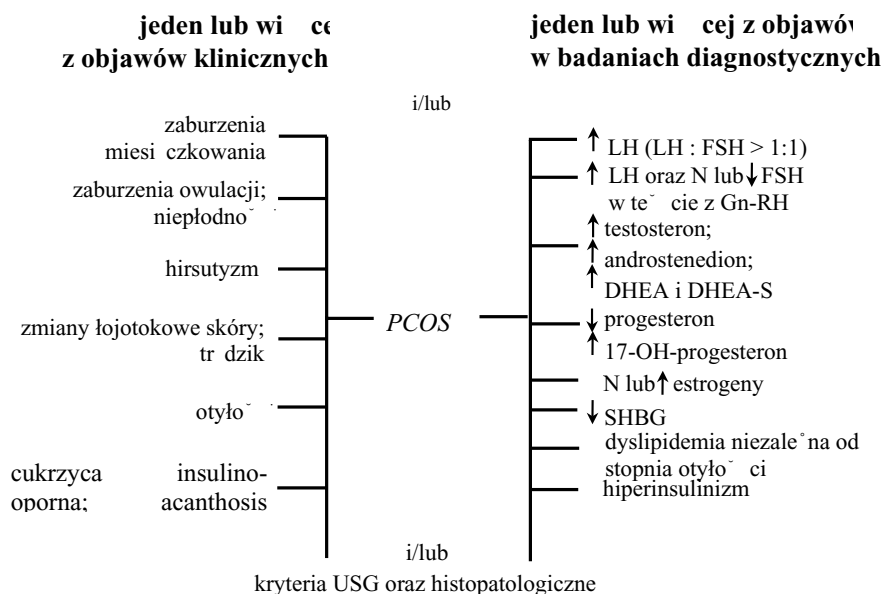
Zespół policystycznych (wielotorbielowatych) jajników (PCOS; PolyCystic Ovary Syndrome; MIM 184700; [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim)) należy do grupy najczęściej występujących zaburzeń endokrynnych u kobiet. PCOS jest chorobą o uwarunkowaniach wieloczynnikowych.

Istnieje szereg sugestii i dowodów na istotny współdziałanie czynników o charakterze genetycznym w etiopatogenezie zespołu. Złożoność objawów i różnice osobnicze w ich obrazie klinicznym wynikają nie tylko z potencjalnego udziału szeregu warunkujących je genów i ich ekspresji lecz również ze skomplikowanych przemian posttranslacyjnych produktów tych genów, niezależnie od współdziałania w rozwoju choroby szeroko pojętych czynników środowiskowych (obszerne przeglądy: [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]). Postępy zarówno współczesnej genomiki jak i proteomiki przybliżają szansę poznania patogenyzy tak złożonych zaburzeń. Pojęcia genomu, transkryptomu, proteomu ilustrują

ciąg zdarzeń metabolicznych, dla których kod genetyczny jest tylko punktem wyjścia. Szereg badań i wariantów metodycznych wykorzystywanych jest zarówno w badaniach *in vivo* jak i *in vitro*. W odniesieniu do PCOS część badań w warunkach eksperymentalnych dotyczy bezpośrednio jajnika jako narządu docelowego dla czynników biorących udział w jego rozwoju i funkcji, z oceną ekspresji wytypowanych genów w jego komórkach lub innych elementach morfotycznych.

## Dane epidemiologiczne oraz występowanie rodzinne PCOS

Częstość PCOS u kobiet w wieku rozrodczym oceniana jest na 3 - 12% [8, 9]. Górna podana granica może wynikać z mniej rygorystycznie przestrzeganych kryteriów rozpoznawania PCOS. Prawidłowa kwalifikacja chorych wymaga stosowania zarówno odpowiednich kryteriów diagnostycznych (ryc. 1) jak i właściwego postępowania różnicującego, pozwalającego na wykluczenie stanów choro-



**Ryc. 1** Współistnienie cech klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w ramach kryteriów rozpoznawania PCOS.

bowych, w których występuje jako objaw wielotorbielowatość jajników lub pojedynczo inne cechy PCOS, nie upoważniają jednak do rozpoznania zespołu jako takiego (hiperprolaktynemia, zespół i choroba Cushinga, wrodzony przerost kory nadnerczy, inne typy zaburzeń steroidogenezy z przerostem lub bez przerostu kory nadnerczy, guzy wirilizujące wywodzące się z gonad lub nadnerczy, niedoczynność tarczycy).

Stwierdzono także różnice w obrazie i przebiegu klinicznym PCOS oraz częstości jego występowania, zależne od czynników etnicznych i rasy badanych kobiet [10, 11].

Zwraca uwagę rodzinna podatność na występowanie objawów charakteryzujących PCOS. U około 50% sióstr chorych kobiet stwierdza się hiperandrogenemii [12]. Wśród tych sióstr połowie przypadków hiperandrogenemii towarzyszy przewlekły brak owulacji i tym samym kobiety te także mogą spełniać kryteria zakwalifikowania do grupy osób z PCOS. Druga połowa, niezależnie od hiperandrogenemii, ma prawidłowe cykle miesięczne i zachowaną płodność. Wykazano także ścisłą korelację zarówno w zakresie poziomów androgenów jak i w ocenie oporności na insulinę między monozygotycznymi bliźniaczkami z PCOS [13]. Znanym zjawiskiem jest też rodzinne współistnienie zespołu policystycznych jajników u kobiet z przedwczesnym łysieniem u mężczyzn (MPB; male pattern baldness). W badaniach rodzin 50 kobiet, u których na podstawie kryteriów ultrasonograficznych stwierdzono wielotorbielowatość jajników oraz 20 mężczyzn z MPB stwierdzono, że przynajmniej jeden z objawów – hirsutyzm, trądzik, zaburzenia miesiączkowania, podwyższony poziom testosteronu lub LH w surowicy krwi – występuje w 92% członków tych rodzin [14]. Analiza wielopokoleniowej segregacji cech z wzięciem pod

uwagę zarówno kobiet jak i mężczyzn pozwalała na wykazanie 51% prawdopodobieństwa wystąpienia cech choroby w rodzinie ryzyka, co sugerowało tok dziedziczenia autosomalny dominujący [14, 15], zależny od pojedynczego genu. Do chwili obecnej nie udało się pozytywnie zweryfikować tej hipotezy. Legro i wsp. [16] nie potwierdzili związku PCOS z MPD. Podkreślają jednak fakt podwyższonego poziomu DHEA zarówno u sióstr [12] jak i u braci [16] kobiet z PCOS sugerując, że u podstawy tego zjawiska może leżeć genetycznie uwarunkowany defekt steroidogenezy [16]. Ci sami autorzy wiążą insulinooporność z hiperandrogenemią u sióstr kobiet z PCOS [17].

### Hiperinsulinemia a insulinooporność

Zaburzenia obserwowane w PCOS dotyczą kilku szlaków metabolicznych. Wśród nich należy wymienić szlak sygnałowy związany z działaniem insuliny, przemiany metaboliczne i mechanizmy regulacyjne kontrolujące przebieg steroidogenezy, szlak działania gonadotropin, szlaki metaboliczne związane z kontrolą masy ciała i gospodarką energetyczną ustroju. Analizowano szereg genów zaangażowanych w te procesy metaboliczne pod kątem poszukiwania związku statystycznego między ich zmianami strukturalnymi, ekspresją i występowaniem PCOS

Jednym z najczęstszych objawów i następstw metabolicznych PCOS jest oporność na insulinę, choć szereg danych może wskazywać także na jej pierwotny charakter w etiopatogenezie zespołu. Insulinooporność występuje z różnym nasileniem i pojawia się u 35 - 50% chorych kobiet [18] zarówno otyłych jak i szczupłych. Co więcej, PCOS uznawany jest za jedną z głównych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 u kobiet (NIDDM; noninsulin dependent diabetes mellitus). Rozpo-

znaje się ją u 11,9% kobiet z tym zespołem i tylko u 1,4% ogólnej populacji kobiet w wieku rozrodczym, stanowiących punkt odniesienia [19]. Szczególną opornością na insulinę charakteryzują się mięśnie szkieletowe oraz wątroba, w odróżnieniu od podwzgórza, nadnerczy i jajników. Cukrzyca u pacjentek z PCOS sprzyja dodatkowo zaawansowanemu wiekowi i zwiększonemu wskaźnikowi masy ciała (BMI – body mass index).

Hiperinsulinemia kompensacyjna może prowadzić do zmniejszenia stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG; Sex Hormone Binding Globulin) [20], niezależnie od bezpośredniego wpływu na poziom androgenów wydzielanych w nadnerczach i jajnikach. Poprzez bezpośredni wpływ na podwzgórze insulina może mieć udział w genezie nadmiernego apetytu i nadmiernego wydzielania gonadotropin. Jest to kolejny z potencjalnych mechanizmów prowadzących do hiperandrogenemii i nieprawidłowego wydzielania gonadotropin. W ślad za tym do zasadniczych objawów klinicznych należy hirsutyzm i niepłodność lub zaburzenia miesiączkowania będące efektem przewlekłego braku owulacji. Konieczne jest jednak wykluczenie innych przyczyn tego typu objawów.

Wiele badań wskazuje na nieprawidłowości zarówno w wydzielaniu jak i działaniu insuliny u kobiet z PCOS. W etiopatogenezie zespołu należy zatem brać pod uwagę nieprawidłową funkcję genów odpowiedzialnych za te procesy. Dotyczyć to może zarówno genu receptora insulinowego jak i genów postreceptorowego szlaku przekazywania sygnału.

- Receptor insulinowy (IR):

IR jest heterotetrameryczną glikoproteiną zawierającą podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$ . Składa się na nie 1370 aminokwasów. Gen receptora zawiera 22 eksony. Jest zlokalizowany na chromosomie 19 [21]. Badania molekularne u kobiet z PCOS pozwoliły na stwierdzenie w obrębie tego genu szeregu „cichych” (ang. *silent*) polimorfizmów, głównie w obrębie intronów. Choć nie wydaje się, aby miały one istotne znaczenie funkcjonalne, to mogą jednak wpływać na proces składania eksonów. Polimorfizmy te występują jednak w większości także u zdrowych kobiet, więc nie wydaje się, aby pozwalały wnioskować o nieprawidłowej funkcji receptora insulinowego u chorych z PCOS. Nie wykazano również obrębie badanego genu żadnych delecji, insercji, innych przekształceń strukturalnych ani też mutacji, które mogłyby być związane przyczynowo z wystąpieniem cech chorobowych u 108 badanych kobiet z PCOS [22, 23].

Badano także inne elementy szlaków sygnalizacyjnych insuliny. Dunaif i wsp. [24] stwierdzili obniżoną aktywację fosfatydyloinozytylo-3-kinazy zależnej od substratu 1 receptora insulinowego (IRS-1; insulin receptor substrate-1) przy kompen-

sacyjnym zwiększeniu ilości substratu 2 (IRS-2) w mięśniach chorych z PCOS. El Mkaadem i wsp. [25] wnioskuje z kolei, że insulinooporność może się wiązać z wariantem polimorficznym Gly972Arg allelu IRS-1 oraz Gly1057Asp allelu IRS-2.

Zwraca jednakże uwagę obniżona autofosforylacja IR wiązana ze zwiększoną fosforylacją seryny podjednostki  $\beta$  receptora insulinowego u co drugiej pacjentki z tym zespołem, zarówno w hodowlach fibroblastów skóry jak i w mięśniach szkieletowych [26]. Zwiększona fosforylacja reszt serynowych zarówno w IR jak i IRS (insulin receptor substrate) wpływa na efektywność fosforylacji reszt tyrozynowych [27]. Może to osłabiać przesyłanie sygnału na postreceptorowym szlaku działania insuliny [26, 27, 28]. Przyczyny zwiększonej fosforylacji seryny nie są poznane. Może to być efekt działania wariantu kinazy serynowej lub jej dodatkowa aktywacja przez niezidentyfikowane do chwili obecnej czynniki autokrynne. Zależność procesu autofosforylacji IR od kinazy serynowej może być modulowana poprzez inhibitory i aktywatory tego enzymu. Istnieją nadzieje na praktyczne wykorzystanie takich preparatów w terapii insulinooporności [27].

- Gen insuliny

Oporność na insulinę w PCOS z towarzyszącą otyłością jest w znacznym stopniu odwracalna w miarę redukcji masy ciała. Mimo to obserwuje się wówczas zaburzenia w pierwszej fazie wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, co sugerować może udział genu dla insuliny (*INS*) w patogenezie PCOS [29]. Gen ten jest zlokalizowany w obrębie chromosomu 11 (region 11p15.5), między genami dla hydroksylazy tyrozynowej oraz dla insulinopodobnego czynnika wzrostu II (*IGF-II*) [30]. Uwagę zwraca region minisatelitarnego polimorfizmu ilości powtórzeń tandemowych genu insuliny (*INS VNTR* – insulin gene variable number tandem repeats), położonego w pobliżu jego końca 5' [31]. Region ten ma charakter funkcjonalny i uczestniczy bezpośrednio w transkrypcji genu insuliny i prawdopodobnie także leżącego w sąsiedztwie genu *IGF-II*. Zawiera sekwencje długości 14 - 15 par zasad z najbardziej znanym motywem ACAGGG-GTGTGGGG rozpoczynającym się w odległości 596 par zasad od kodonu rozpoczynającego translację genu insuliny w regionie jego promotora. Wyodrębniono trzy klasy alleli: I – 26-63 powtórzeń; II – około 80; III – 141 – 209 powtórzeń (średnio 157). Promotor zawierający liczniejsze powtórzenia wykazuje większą aktywność transkrypcyjną, prawdopodobnie poprzez wiązanie jednego lub kilku dodatkowych czynników transkrypcyjnych. Klasa alleli typu III, zwłaszcza w genotypach homozygotycznych III/III wiązana jest z opornością na insulinę, podobnie jak z otyłością typu centralnego oraz wysoką wagą urodzeniową [32, 33].

Dla kontrastu homozygotyczność dla klasy I (I/I) zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1.

Istnieje wyraźny związek genotypu III/III z bezowulacyjnym typem PCOS, z wyższymi poziomami insuliny badanej na czczo oraz z wyższym średnio BMI (body mass index) w porównaniu z kobietami o genotypie I/I [34]. Potwierdza to obserwacje kliniczne, że hiperinsulinemia jest cechą bardziej charakterystyczną w przypadkach PCOS z bezowulacyjnymi cyklami niż u kobiet z hiperandrogenizmem i regularnymi miesiączkami. Allele typu III są przekazywane przez heterozygotycznych rodziców z układem I/III z większą częstością córkom z PCOS i bezowulacyjnymi cyklami, przy czym stwierdzono, że jest to jeszcze bardziej charakterystyczne w odniesieniu do allelu pochodzenia ojcowskiego, niż matczyne.

- udział innych genów w etiopatogenezie insulinooporności:

Wobec wykluczenia mutacji w regionach kodujących genów *INS*, *IR*, *IRS-1* oraz *IRS-2* [25], nie tracą na znaczeniu poszukiwania innych genów mogących odpowiadać za insulinooporność w PCOS. Tucci i wsp. [35] stwierdzili statystyczną zależność między występowaniem zespołu a obecnością markera D19S884 w regionie *IR*. Po skorygowaniu analizy statystycznej nie potwierdzono jednak tej korelacji [36]. W badanym regionie chromosomu 19, pomiędzy miejscami lokalizacji genu *IR* i markera znajduje się gen rezystyny, którego produkt jest białkiem hormonalnym biorącym przypuszczalnie udział w modulowaniu tolerancji na glukozę oraz wpływającym na działanie insuliny, zwłaszcza w przypadkach insulinooporności związanej z otyłością. Na podstawie badań SNP (single nucleotide polymorphism) w obrębie promotora genu dla rezystyny i w tym przypadku nie stwierdzono zależności między występowaniem objawów choroby, a analizowaną sekwencją [37, 38].

### Hiperandrogenemia a steroidogeneza

W etiopatogenezie PCOS może mieć znaczenie zwiększona aktywność cytochromu P450c17 $\alpha$  wpływającego na wzrost produkcji androgenów. Jest to enzym wykazujący działanie zarówno 17 $\alpha$ -hydroksylazy jak i 17,20-liazy. W komórkach tekalnych 17 $\alpha$ -hydroksylaza powoduje konwersję progesteronu do 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu, a ten jest następnie przekształcany do androstendionu pod wpływem 17,20-liazy. Dla prawidłowego przebiegu tych przemian metabolicznych istotna jest proporcja aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy do 17,20-liazy. Wzrost poziomu 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu w surowicy krwi pod wpływem agonistów GnRH (gonadotropin-releasing hormone) u kobiet z PCOS przemawia za wzrostem aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy w porównaniu z 17,20-liazą. Zmiana ich proporcji może prowadzić do zakłóceń

w biosyntezie androgenów zarówno w jajnikach jak i nadnerczach [39, 40]. Badania w tym kierunku koncentrowały się zatem początkowo na badaniach genu *CYP17* kodującego cytochrom P450c17 $\alpha$ , zlokalizowanego w chromosomie 10 (10q24.3). Stwierdzono polimorfizm w regionie regulatorem tego genu polegający na substytucji T do C w pozycji 34bp w stosunku do punktu inicjującego translację w regionie promotora. Postawiono hipotezę, że zmiana ta wzmacnia ekspresję genu *CYP17* ze wzrostem w efekcie syntezy androgenów [41]. Badania większej grupy pacjentek z PCOS nie potwierdziły jednak tej sugestii, gdyż nie stwierdzono związku statystycznego między występowaniem wymienionej wyżej substytucji, a objawami PCOS lub poziomami testosteronu [42]. Stwierdzono natomiast wpływ fosforylacji seryny na posttranslacyjną regulację aktywności 17, 20-liazy, co pośrednio mogłoby przemawiać za podobną etiologią zarówno hiperinsulinemii jak i hiperandrogenemii u chorych z PCOS [43].

Wykazano, że komórki tekalne policystycznych jajników produkują *in vitro* nadmiar progesteronu, 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu i androstendionu w porównaniu z komórkami tekalnymi jajników prawidłowych [44]. Zakłada się hipotetycznie, że wzmożona aktywność cytochromu P450scc (cholesterol side chain cleavage) katalizującego konwersję cholesterolu do pregnenolonu z wpływa na biosyntezę i wzrost poziomu androgenów na kolejnych etapach steroidogenezy. Gen *CYP11A* kodujący powstanie cytochromu P450scc jest zlokalizowany na chromosomie 15 w regionie 15q24. Sugerowano, że PCOS może mieć związek z polimorfizmem o typie VNTR (variable-number-tandem-repeat) charakteryzującym się brakiem krótkich, czterokrotnych powtórzeń pięcionukleotydowego motywu (TTTTA)<sub>n</sub> w obrębie alleli tego genu [45]. W populacji zdrowych powtórzenia czterokrotne motywu występują najczęściej. Rzadziej są to powtórzenia sześć-, ośmio- i dziewięciokrotne. Mogą one mieć znaczenie w regulacji ekspresji *CYP11A* poprzez wpływ na proces transkrypcji. Późniejsze badania nie potwierdziły związku PCOS z opisywaną formą polimorfizmu [37].

Nie dostarczono również żadnych dowodów na istnienie związku między objawami PCOS, a zmianami w obrębie genu *CYP19*, kodującego cytochrom P450arom (aromatazę) - enzymatyczny kompleks konwertujący androgeny (steroidy C19) do estrogenów (steroidy C18). Gen ten zlokalizowano na chromosomie 15 (region 15q21.1). Komórki ziarniste policystycznych jajników nie wykazujących cech owulacji, cechuje nadwrażliwość na FSH w warunkach *in vitro*. Wydzielają one więcej estrogenów niż komórki ziarniste jajników prawidłowych. Przemawia to przeciw funkcjonalnemu niedoborowi aromatazy w wielotorbielowatych jajnikach, choć nie wykryto jej metodami immuno-

histochemicznymi w różnej wielkości pęcherzykach okolicy wnęki. W badaniach molekularnych nie stwierdzono jednak żadnych cech lub zmian w obrębie obu alleli genu *CYP19*, które mogłyby być związane z wielotorbielowatością przez porównanie z wynikami uzyskanymi w odniesieniu do jajników prawidłowych [42].

Badano również ekspresję genów dla izoform 5- $\alpha$ -reduktazy – *SRD5A1* (lokalizacja na chromosomie 5) oraz *SRD5A2* (chromosom 2p23) bezpośrednio w komórkach ziarnistych i tekalnych [46]. Na podstawie badań mRNA stwierdzono wyższą ekspresję *SRD5A1* i *SRD5A2* w komórkach ziarnistych w porównaniu z tekalnymi, a całkowita ekspresja *SRD5A2* była czterokrotnie wyższa w jajnikach wielotorbielowatych w porównaniu z jajnikami prawidłowymi, co może mieć istotne znaczenie dla zrozumienia przyczyn hiperandrogenemii.

Omawiając objawy PCOS nie należy jednocześnie zapominać, że jajnik jest podstawowym źródłem estrogenów u kobiet. Ich rola w regulacji rozwoju pęcherzyków pierwotnych nie jest dostatecznie poznana. Wykorzystując podobny model doświadczalny jak w badaniach *SRD5A1* i *SRD5A2* Jakimiuk i wsp. [47] analizowali także izoformy  $\alpha$  i  $\beta$  receptora estrogenowego [ER; określane obecnie jako *ESR1* (lokalizacja na chromosomie 6; 6q25.1; MIM 133430) i *ESR2* (lokalizacja na chromosomie 14; 14q; MIM 601663)]. Receptory estrogenowe mają charakter czynników transkrypcyjnych aktywowanych przez ligand jakim jest dla nich estradiol. Autorzy ci stwierdzili zwiększoną ekspresję *ESR1* w komórkach tekalnych policystycznych jajników w porównaniu z jajnikami prawidłowymi. Zmniejszona ekspresja w zakresie mRNA i niższe tym samym ilości produktu białkowego stwierdzono w odniesieniu do *ESR2* zarówno w komórkach ziarnistych jak i tekalnych. Mechanizmy takie prowadzą do zmian ilościowego stosunku *ESR1/ESR2* co przy ich różnej wrażliwości na 17 $\beta$ -estradiol, nawet w wyniku subtelnych różnic tej proporcji, może zaburzać prawidłowy rozwój pęcherzyków.

W PCOS komórki tekalne charakteryzują się nadekspresją mRNA w zakresie biosyntezy androgenów [48]. Estrogeny hamują stymulowaną przez LH produkcję androgenów w tych komórkach za pośrednictwem *ESR*. Dodatkowo w obrębie tych samych komórek estrogeny są inhibitorem wydzielania TGF- $\beta$  (*TGFB1*; Transforming Growth Factor, Beta-1; chromosom 19; 19q13.1; MIM 190180) lecz pośrednie działanie jest subtelniejsze. Ponieważ *TGFB1* jest silnym inhibitorem produkcji androgenów to obniżona reakcja komórek tekalnych na estrogeny w wyniku zmian proporcji *ESR1/ESR2*, sprzyja bezpośrednio zwiększonej produkcji androgenów, przy jednocześnie słabszej kompensacji tego zjawiska na drodze pośredniej przez *TGFB1*. Dochodzi w efekcie do hiperandrogenemii.

### Receptor androgenowy (AR)

W badaniach nad etiopatogenezą hiperandrogenemii wykazano związek między polimorfizmem genu wrażliwości na androgeny (AR; androgen receptor; MIM 313700), a ich działaniem w PCOS. Gen receptora androgenowego znajduje się na chromosomie X (region Xq11-12). Wszystkie androgeny działają poprzez ten receptor. Zjawiskiem znanym z badań AR była odwrotnie proporcjonalna zależność między większą długością powtórzonych sekwencji CAG w obrębie eksonu 1, a aktywnością transkrypcyjną tego genu [49], a także stopniem wrażliwości na androgeny [50]. Sugerowano zależność między występowaniem hirsutyzmu a mniejszą liczbą powtórzeń CAG lecz nie udało się potwierdzić różnic między chorymi z PCOS i osobami zdrowymi. Istnieje też hipoteza o preferencyjnej inaktywacji chromosomu X zawierającego dłuższy allel genu AR z ekspresją allelu krótszego na aktywnym chromosomie X, prowadzącą do hirsutyzmu [52]. W PCOS wykazano korelację między mniejszą liczbą powtórzeń CAG i niskimi jednocześnie poziomami androgenów w surowicy krwi u chorych z PCOS charakteryzujących się cyklami bezowulacyjnymi [53]. Może to przemawiać za wzmożoną czynnością androgeną tylko w obrębie wielotorbielowatych jajników, związaną z mniejszą liczbą powtórzeń CAG w obrębie genu AR. Wszystkie te hipotezy wymagają jednak dalszej weryfikacji.

### Rola LH w etiopatogenezie PCOS

Rozważana jest również rola LH w patogenezie PCOS. Podwyższone wydzielanie LH stwierdzane jest u ponad 40% kobiet z tym zespołem, prowadząc do braku owulacji poprzez negatywny wpływ nadmiaru LH na dojrzewanie oocytów. LH stymuluje steroidogenezę w komórkach tekalnych co ma bezpośredni wpływ na wysoki poziom androgenów w PCOS. Nieco niższe lecz ciągle przewyższające przyjęte wartości prawidłowe, są poziomy LH u kobiet z hirsutyzmem w przebiegu PCOS lecz z zachowanym miesiączkowaniem. Mutacje aktywujące receptor LH, które u chłopców prowadzą do hiperplazji komórek Leydiga i objawów przedwczesnego dojrzewania, nie wiążą się z hiperandrogenemią i brakiem miesiączkowania u kobiet. Wydaje się więc, że niezależnie od znaczenia diagnostycznego LH w PCOS, LH musi współdziałać jeszcze z innym, bliżej nieokreślonym czynnikiem w etiopatogenezie PCOS. Czynnikiem ten może odpowiadać też za wzrost produkcji androgenów nadnerczowych, obserwowany w PCOS. LH in vivo, podobnie jak hCG w badaniach in vitro mogą wpływać pośrednio lub bezpośrednio zarówno andro- jak i estrogeną funkcję jajnika o czym wspomniano już wyżej. W interpretacji ekspresji części objawów PCOS należy też brać pod uwagę stosunek wartości LH do FSH. Mutacje genu

dla podjednostki  $\beta$  FSH lub mutacje inaktywujące receptor FSH u kobiet, których jajniki zawierają jedynie pęcherzyki pierwotne, nie wiążą się z hiperandrogenemią mimo przewlekłe podwyższonego w takich sytuacjach poziomu LH.

Znane są warianty molekularne genu dla podjednostki  $\beta$  LH. Obok typu dzikiego częstym wariantem polimorficznym jest gen z dwiema mutacjami punktowymi w obrębie eksonu 2 – w pozycji 8 zamiana tryptofanu na argininę oraz w pozycji 15 izoleucyny na treoninę [54]. Aktywność biologiczna tego wariantu jest większa lecz krótszy jest jego okres półtrwania. Obecność tego wariantu wiąże się z podwyższonym poziomem testosteronu w surowicy krwi zdrowych kobiet. Rzadziej spotyka się ten wariant w grupie otyłych kobiet z PCOS. Badania pod kątem jego obecności mogłyby być zatem jednym ze sposobów monitorowania ryzyka wystąpienia PCOS, zwłaszcza u kobiet otyłych [55]. Generalnie jednak nie stwierdza się bezpośredniej zależności między obecnością omawianego wariantu LH a objawami PCOS [56]. Inna ze zmian polegająca na mutacji zmiany sensu w eksonie 3 genu podjednostki  $\beta$  LH i wstawieniu glicyny w miejsce seryny w pozycji 102, odgrywa rolę w niepłodności u kobiet [57, 58]. Rzeczywista rola LH w patogenezie PCOS wymaga jednak dalszych badań.

### Inne geny

Urbanek i wsp. [37] badali 37 genów kandydujących do udziału w etiopatogenezie PCOS, reprezentowanych przez 45 markerów polimorficznych. Badania objęły grupy genów zaangażowanych w procesy steroidogenezy, działanie gonadotropin, regulację przemian energetycznych oraz związane z otyłością, a także działanie insuliny. Rolę części spośród nich omówiono już wyżej.

Sugerowano związek przyczynowy między występowaniem PCOS a zmianami w obrębie genu dla follistatyny. Follistatyna jest białkiem wiążącym aktywinę zarówno w badaniach *in vivo* jak i *in vitro* [59]. Podlega ekspresji w wielu tkankach, w tym także w jajniku, przysadce mózgowej, korze nadnerczy i trzustce. Aktywina należy do nadrodziny TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) modulując m. in. wydzielanie androgenów w komórkach tekalnych jajnika, rozwój pęcherzyków w tej gonadzie, wydzielanie FSH w przysadce oraz insuliny w komórkach  $\beta$  trzustki [60, 61]. Należy więc spodziewać się, że zmiany w obrębie genu dla follistatyny prowadzące do słabszego wiązania aktywiny powinny prowadzić do hiperandrogenemii, zaburzeń wydzielania gonadotropin, zaburzeń dojrzewania pęcherzyków i nieprawidłowego wydzielania insuliny – klinicznych komponent PCOS.

Późniejsze badania [62] z wykorzystaniem sekwencjonowania genu follistatyny doprowadziły

do wyodrębnienia 17 wariantów polimorficznych w strukturze genu. Tylko jeden z nich występował z większą częstością, ale nie udokumentowano jego statystycznego związku z PCOS. Ekspresję genu badano także w hodowlach fibroblastów na podstawie analizy mRNA lecz i w tym zakresie nie potwierdzono jej związku z PCOS.

Przykładem innego kierunku badań jest analiza polimorfizmu genu *PPAR $\gamma$*  zlokalizowanego na ramionach krótkich chromosomu 3 (3p25). Receptor ten należy rodziny receptorów jądrowych wiążących czynniki hormonalne. Jego obniżona aktywność transkrypcyjna w przypadku polimorfizmu *Pro12Ala* i obecność izoformy *Ala* wiąże się z większą wrażliwością na insulinę i niższym BMI [63]. Stwierdzono, że obecność izoformy *Ala* może obniżać ryzyko wystąpienia PCOS [64].

### Podsumowanie

W etiopatogenezie PCOS zaangażowanych jest szereg szlaków metabolicznych wzajemnie ze sobą powiązanych. Mimo ewidentnych dowodów na obecność czynnika ryzyka rodzinnego występowania zespołu lub poszczególnych jego objawów, nie udało się jednoznacznie ustalić genu lub genów, których mutacje lub inne zmiany strukturalne mogłyby odpowiadać za wystąpienie choroby. Czynnikiem tym może być także któryś z produktów przemian posttranslacyjnych, łączący poszczególne szlaki metaboliczne. Badania genów mogących odpowiadać za wybrane cechy zespołu doprowadziły natomiast do wykrycia szeregu funkcjonalnych polimorfizmów, których analiza może być wykorzystana w badaniach przesiewowych w grupach ryzyka, w ocenie ekspresji poszczególnych cech, co może mieć także znaczenie prognostyczne oraz w poszukiwaniu nowych form terapii w PCOS. Choroba ta pozostaje nadal wyzwaniem badawczym.

### Piśmiennictwo

1. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 2641-2648.
2. Strauss III JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 1999; 13(6): 800-805.
3. Dunaif A, Thomas A. Current conceptions in the polycystic ovary syndrome. *Ann Rev Med* 2001; 52: 401-419.
4. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 717-725.
5. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod* 2002; 17: 2219-2227.
6. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J* 2001; 94: 190-196.
7. Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 68: 697-704.
8. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 247-263.
9. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and

- white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.
10. Carmina E, Koyama T, Chang L et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-1812.
  11. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993; 42: 1462-1468.
  12. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14956-14960.
  13. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, et al. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 478-486.
  14. Carey AH, Chan KL, Short F et al. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653-658.
  15. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 38-43.
  16. Legro RS, Kunselman AR, Demers L et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2134-2138.
  17. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D et al. Insulin Resistance in the sisters of women with Polycystic Ovary Syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2128-2133.
  18. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
  19. Polycystic ovary syndrome. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG Practice Bulletin, 2002: 41. In: *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1389-1402.
  20. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72: 83-89.
  21. Goldfine ID. The insulin receptor: molecular biology and transmembrane signaling. *Endocr Rev* 1987; 8: 235-255.
  22. Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M, et al. Molecular scanning of the insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1979-1983.
  23. Sorbara LR, Tang Z, Cama A et al. Absence of insulin receptor gene mutations in three insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 1568-1574.
  24. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandaraki E. Defects in insulin receptor in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E392-E399.
  25. El Mkaadem SA, 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.
  26. Dunaif A, Xia J, Book CB 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.
  27. Li M, Youngren JE, Dunaif A et al. Decreased Insulin Receptor (IR) Autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: Effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4088-4093.
  28. Rui L, Aguirre V, Kim JK et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest*. 2001; 107: 181-189.
  29. Holte J, Bergh T, Berne C et al. 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.
  30. Junien C, van Heyningen V. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 11. *Cytogenet Cell Genet* 1990; 55: 153-169.
  31. 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 (5844): 31-35.
  32. Weaver JU, Kopelman PG, Hitman GA. Central obesity and hyperinsulinaemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 265-270.
  33. Ong KKL, Phillips DI, Fall C et al. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. *Nat Genet* 21; 21: 262 - 263.
  34. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1997; 349 (9057): 986-990.
  35. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES 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.
  36. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA 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.
  37. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409 (6818): 307-312.
  38. Urbanek M, Du Y, Silander K et al. Variation in resistin gene promoter not associated with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2003; 52: 214-217.
  39. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47: 93-99.
  40. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:v 1686-1692.
  41. Carey AH, 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.
  42. Gharani N, Waterworth DM, Batty S et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11 $\alpha$  with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397-402.
  43. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10619-10623.
  44. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.
  45. Diamanti-Kandaraki E, Bartzis MI, Bergiele AT et al. Microsatellite polymorphism (TTTTA)<sub>n</sub> at -528 base pairs of gene CYP11 $\alpha$  influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 735-741.
  46. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Magoffin DA. 5 $\alpha$ -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2414-2418.
  47. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Yen H, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  expression in theca and granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5532-5538.
  48. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are over-expressed in theca and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1318-1323.
  49. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen



- receptor N-terminal domain affect transactivation function. Nucl Acids Res 1994; 22: 3181-3186.
50. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 1991; 352: 77-79.
  51. Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlation with androgenic characteristics. Obstet Gynecol. 1994; 83: 701-706.
  52. Vottero A, Stratakis CA, Ghizzoni L et al. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: skewing of X-chromosome inactivation. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1091-1095.
  53. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3484-3488.
  54. Furui K, Suganuma N, Tsukahara S 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.
  55. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1711-1715.
  56. Nilsson C, Pettersson K, Millar RP et al. Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: an international collaborative research. International Collaborative Research Group. Fertil Steril 1997; 67: 998-1004.
  57. Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC et al. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 243-246.
  58. Liao WX, Roy AC, Chan C, et al. A new molecular variant of luteinizing hormone associated with female infertility. Fertil Steril. 1998; 69:102-106.
  59. Shimonaka M, Inouye S, Shimasaki S, Ling N. Follistatin binds to both activin and inhibin through the common subunit. Endocrinology 1991;128: 3313-3315.
  60. Mather JP, Moore A, Li RH. Activins, inhibins, and follistatins: further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exp Biol Med 1997; 215: 209-222.
  61. Shibata H, Kanzaki M, Takeuchi T et al. Two distinct signaling pathways activated by activin A in glucose-responsive pancreatic beta-cell lines. J Mol Endocrinol 1996;16: 249-258.
  62. Urbanek M, Wu X, Vickery KR et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4455-4461.
  63. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M et al. Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nat Genet 1998; 20: 284-287.
  64. Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M et al. Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ gene in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2003; 18: 540-543.

## DNA microarrays and papillary thyroid carcinoma gene expression profile

Barbara Jarząb<sup>1</sup>, Elżbieta Gubała<sup>1</sup>, Dariusz Lange<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology,

<sup>2</sup>Department of Tumor Pathology Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

### Abstract

The paper presents gene expression profile analysis with DNA microarrays and compares two core technological platforms used for this purpose – high density oligonucleotide microarrays and cDNA microarrays. With this background recent results of papillary thyroid carcinoma analysis with DNA microarrays are presented.

**Key words:** DNA microarray, gene expression profile, papillary thyroid cancer