

Simposio PCO; Un sistema siempre vigente

“DETERMINANTES PRENATALES EN LA ETIOPATOGENIA DEL PCO”

TERESA SIR PETERMANN

El PCO es la endocrinopatía más frecuente que afecta a la mujer en su etapa reproductiva. Las mujeres con PCO presentan un conjunto de alteraciones como: anovulación crónica, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y ovarios de morfología poliquística., las cuales persisten durante el embarazo. El PCO tendría una base genética en la cual incidirían factores ambientales en su expresión. Entre ellos destacan los eventos que se producen durante la vida intrauterina como son el retardo del crecimiento intrauterino que dará origen a niños pequeños para la edad gestacional (PEG) y la exposición prenatal a andrógenos (EPA). Ambas condiciones producirían una serie de cambios del eje reproductivo y de la homeostasis glucídica del feto femenino los cuales se harían evidentes en su vida postnatal y semejarían aquellos descritos en el PCO. No obstante, hasta la fecha no se ha establecido del todo el impacto que pudieran tener estos eventos en el feto masculino. Se ha planteado que los niños PEG tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la vida adulta y se ha sugerido además, una relación entre el bajo peso de nacimiento y el desarrollo posterior de PCO. A este respecto, hemos podido establecer que la prevalencia de PEG es significativamente mayor en los niños nacidos de madres con PCO (12.8%) en comparación a la de madres controles (2.8%, $p < 0.02$) lo cual sugiere una relación entre PEG y SOP como ha sido previamente propuesto. En relación al segundo determinante prenatal, se ha planteado que la EPA estaría relacionada con la etiopatogenia del PCO. Estudios experimentales han mostrado que hembras sometidas a EPA desarrollan rasgos postpuberales típicos de PCO. En humanos, se ha observado que mujeres portadoras de una deficiencia de la 21-hidroxilasa se autoandrogenizan durante la vida fetal desarrollando un PCO secundario en la vida postnatal. Estas observaciones sugieren que la EPA de origen materno y/o fetal sería un posible mecanismo etiopatogénico para el desarrollo de PCO. Recientemente, hemos establecido que las embarazadas PCO presentan niveles elevados de andrógenos pudiendo constituir una fuente de exceso de andrógenos para el feto, asemejando al modelo experimental. Además la madre PCO presenta concentraciones séricas aumentadas de insulina y triglicéridos, bajos niveles de adiponectina y un aumento de la insulino resistencia fisiológica del embarazo; todo lo cual podría incidir en el fenómeno de reprogramación fetal. Nuestros resultados preliminares muestran que existiría un fenómeno de reprogramación fetal en estos niños/as lo que se evidencia tanto por una mayor frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional (PEG) como por cambios en la función del eje reproductivo, lo que a su vez sugiere que el fenotipo de PCO podría iniciarse precozmente FONDECYT 1030487, 1050915, 1071007.

GENETICA MOLECULAR DE PCOS

DRA. MARIA SILVIA PEREZ

Este síndrome definido en 1935 por Stein y Leventhal, y actualmente reconocido como el desorden endocrino de mayor prevalencia y la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria, aun presenta una etiología no totalmente definida.

Este síndrome de presentación clínica y bioquímica muy heterogénea, se desarrolla por la combinación de efectos de factores de riesgo genéticos y factores ambientales desencadenantes. El síndrome de ovarios poliquísticos, ofrece un modelo donde se establece una inter-relación endocrino-metabólica que constituye la base de la patología.

En la etiología de este síndrome complejo con componentes genéticos y ambientales, se han definido varios genes como candidatos a jugar un rol en el desarrollo de la patología.

Para definir los denominados genes candidatos, se deben considerar las características sobresalientes de este desorden, como el fenotipo hiper-androgénico, y la insulino-resistencia que constituyen los dos ejes fundamentales de la misma.

Dentro de los genes candidatos se deben considerar a aquellos relacionados con la síntesis, secreción y acción de la insulina, lipogénesis, redistribución de masa grasa, moléculas producidas por tejido adiposo y específicamente aquellos involucrados con la esteroideogénesis.

La alteración genética presente en los distintos genes candidatos corresponde a polimorfismo de nucleótido simple (SNPs) y polimorfismos de repetición. Los primeros ubicados tanto en regiones codificantes como en la región promotora de cada uno de estos genes y los polimorfismos de repetición se ubican fundamentalmente en la región promotora y por lo tanto regulan la expresión de dichos genes.

De todas maneras se debe considerar que en diferentes publicaciones la asociación de polimorfismos en genes candidatos es controvertida, a causa de la propia heterogeneidad de la enfermedad, background genético de las poblaciones analizadas, diferentes estrategias en cuanto al reclutamiento de pacientes, diferencias en los criterios de diagnóstico de la enfermedad, etc.

A continuación se presentado un listado de los principales genes candidatos estudiados:

Gen de la insulina, IRS-1, PPAR γ , ARB3, ADRB2, TNF α , AR, CYP11 α , CYP17.

Es de fundamental importancia la asociación de estos polimorfismos con las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas de la enfermedad.

De esta manera, un aporte significativo en el conocimiento de las bases moleculares del síndrome consiste no solo en analizar genes candidatos, sino también en relacionar los distintos polimorfismos encontrados con las características fenotípicas de la enfermedad.

Por lo tanto la posibilidad de entender las bases moleculares del síndrome permite arribar a una terapéutica dirigida a los puntos clave del desorden endocrino-metabólico, no solo para mejorar la sintomatología de las pacientes sino también para evitar las probables complicaciones posteriores.