

14

CONTRIBUTI

Policistosi ovarica: eziopatogenesi

THE GENETIC CONNECTION



ANNA CAPOZZI

Endocrinologa,
Dipartimento Scienze
della salute della donna
e del bambino e di sanità
Fondazione Policlinico
Universitario Agostino
Gemelli Irccs, Roma



STEFANO LELLO

Ginecologo, Dipartimento
Scienze della salute
della donna e del bambino
e di sanità pubblica
Fondazione Policlinico
Universitario Agostino
Gemelli Irccs, Roma

IN MANIERA INTERESSANTE, gli studi hanno riportato un'alta prevalenza di PCOS nella linea familiare femminile delle donne affette, confermando che la predisposizione genetica potrebbe rivestire un ruolo decisamente significativo nella patogenesi della policistosi ovarica. In particolare, alcuni autori hanno riportato che, in una casistica di 93 donne con diagnosi di PCOS, il 24% delle madri ed il 32% delle sorelle risultavano a loro volta affette dalla sindrome. Tali percentuali, peraltro, raggiungevano rispettivamente il 35% ed il 40%, se si consideravano le familiari in periodo fertile non in terapia specifica. In particolare, il fenotipo androgenico sembrerebbe essere maggiormente legato ad una maggiore suscettibilità genetica. Un vecchio studio di Legro et al. ha dimostrato, infatti, che fra le sorelle di pazienti con PCOS, a loro volta affette dalla sindrome, la presenza della sola iperandrogenemia si osservava nel 24% dei casi, mentre nel 22% di esse si ritrovava l'associazione fra oligo-amenorrea ed iperandrogenemia. Ciò sembrerebbe suggerire che il tratto distintivo della sindrome, ovvero l'eccesso degli ormoni maschili, potrebbe essere il prodotto di una specifica aggregazione genetica in ambito familiare. D'altronde, lo sviluppo della sindrome dell'ovaio policistico potrebbe presupporre il coinvolgimento di più geni. Numerose sono state, infatti, le mutazioni genetiche descritte in associazione alla PCOS, benché nessuna di queste venga tuttora riconosciuta come unico fattore causale. Fra le più significative, vengono riportate mutazioni che interessano geni implicati nei seguenti processi biologici:

- steroidogenesi ovarica e surrenalica;
- attività delle gonadotropine;
- risposta cellulare agli ormoni steroidei mediata dai corrispondenti recettori;
- secrezione e/o azione dell'insulina;
- risposta pro-infiammatoria cronica ed attività delle citochine
- regolazione dell'omeostasi energetica

Gli stessi geni, tuttavia, potrebbero essere interessati da particolari modificazioni della loro espressione pur in assenza di specifiche mutazioni della sequenze di DNA. In altre parole, potrebbero venire a configurarsi

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rappresenta una condizione endocrino-metabolica tanto affascinante quanto complessa la cui eziopatogenesi è tuttora oggetto di studio. Ciò che è noto è che, in quanto disfunzione su base multifattoriale, diversi meccanismi possono favorirne lo sviluppo e, dunque, influenzare le relative manifestazioni cliniche. Particolare attenzione è stata posta nei confronti della genetica e della familiarità nel determinismo della sindrome.

delle modificazioni trasmissibili di natura epigenetica, indipendentemente dalle variazioni del genotipo. Fra i fattori epigenetici più studiati, i microRNA sembrerebbero fra i più intriganti e promettenti. Si tratta di piccole sequenze di RNA non codificanti che possono regolare negativamente l'espressione di alcuni geni come, ad esempio, quelli coinvolti nella risposta glicemica e nel metabolismo glico-insulinico (miRNA93, miRNA223).

A tal proposito, un esempio di come la coesistenza di fattori genetici, modificazioni epigenetiche e fattori ambientali possano concorrere allo sviluppo della sindrome dell'ovaio policistico è dato dal fenomeno dell'insulino-resistenza. È noto che la presenza di insulino-resistenza e della conseguente iperinsulinemia compensatoria è una condizione che contribuisce alla disfunzione ovulatoria e che peggiora l'espressione clinica e/o biochimica dell'iperandrogenismo. Il 50-70% delle donne affette

da PCOS presenta un quadro di insulino-resistenza associata ad iperinsulinemia. L'insulino-resistenza è, peraltro, condizione osservabile tanto nelle donne obese quanto nelle donne magre con diagnosi di PCOS. Sono attualmente riconosciuti diversi meccanismi alla base dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia compensatoria osservabile nella PCOS. Una delle alterazioni che spiegherebbe la comparsa di insulino-resistenza è la presenza di mutazioni del recettore dell'insulina che potrebbero generare un deficit numerico e/o di funzione degli stessi. Un'altra possibile causa di resistenza all'insulina potrebbe essere data da un inefficiente legame fra il recettore specifico ed il ligando-insulina, dalla presenza di anticorpi contro il recettore insulinico o da alterazioni del trasportatore cellulare del glucosio di tipo 4 (GLUT4). È intuitivo come tutte le suddette alterazioni - che possono configurarsi su base genetica e/o epigenetica - possano

BIBLIOGRAFIA

1. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956-60.
2. Chuang TY, Wu HL, Chen CC, Gamboa GM, Layman LC, Diamond MP, et al. MicroRNA-223 expression is upregulated in insulin resistant human adipose tissue. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-8.
3. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019 Dec 24;12:249-260. doi: 10.2147/TACG.S200341. PMID: 31920361; PMCID: PMC6935309.
4. Bruni V, Capozzi A, Lello S. The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. *Reprod Sci*. 2022 Mar;29(3):668-679. doi: 10.1007/s43032-021-00515-4. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33709373.

concorrere allo sviluppo dell'iperinsulinemia unitamente ad un alterato stile di vita. Ad ogni modo, in considerazione della particolare complessità analitica che richiederebbe l'individuazione dei fattori genetici ed epigenetici predisponenti alla PCOS, la familiarità per la sindrome dell'ovaio policistico e/o per i suoi segni e sintomi clinici più tipici rimane uno fra i più importanti fattori di rischio da ricercare.

