

تغییرات اپی ژنتیکی عمده در سندرم تخمدان پلی کیستیک

تارا اخترخاوری^۱، مریم مقدم متین^{۱*}

مقاله مروری

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از علل شایع ناباروری در میان زنان محسوب می شود که اتیولوژی پیچیده ای داشته و تاکنون عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی در بیماری زایی آن گزارش شده اند. شیوع این سندرم در بین زنان در ایران، ۷/۱ تا ۱۴/۶ درصد گزارش شده است و از نشانه های آن می توان به اختلالات قاعدگی، ناباروری، کیست های تخمدانی، آکنه، مقاومت به انسولین و چاقی اشاره کرد. این مطالعه به منظور گردآوری و دسته بندی تغییرات اپی ژنتیکی در سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. **نتیجه گیری:** تغییرات اپی ژنتیکی در این سندرم می توانند در دو سطح رخ دهند که شامل سطح هسته ای و سطح میتوکندری است. سطح هسته، خود شامل چهار گروه است. نخست تغییر در الگوی متیلاسیون DNA که می تواند ژن های دخیل در کنترل مسیرهای پیام رسانی، آپوپتوز و اتوفاژی، تولید هورمون ها، فسفوریلاسیون اکسیداتیو، متابولیسم سلول، تخمک گذاری، رگ زایی فولیکول ها، التهاب و سیستم ایمنی را درگیر کند. دسته دوم تغییرات microRNAs است که افزایش و یا کاهش آن ها در بافت هایی نظیر چربی، سرم و فولیکول گزارش شده اند. دسته سوم تغییرات هیستون ها نظیر تغییر الگوی استیلاسیون و متیلاسیون بوده و دسته چهارم تغییر در بازآرایی کروماتین است که منجر به تغییرات ساختمانی می شود. در سطح میتوکندری ژن های هسته ای دخیل در عملکرد میتوکندری و نیز ژنوم خود این اندامک می توانند متحمل تغییر شوند. با آن که در سال های اخیر مطالعات متنوعی در زمینه یافتن اپی موتاسیون ها در سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شده است اما در زمینه سازوکار و تعدیل این تغییرات نیاز به بررسی های گسترده تری وجود دارد تا بستر مناسبی برای طراحی اپی داروها فراهم شود.

واژه های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، اپی ژنومیکس، ناباروری، هیپراندرروژنیسم، الیگومنوره

ارجاع: اخترخاوری تارا، مقدم متین مریم. تغییرات اپی ژنتیکی عمده در سندرم تخمدان پلی کیستیک. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۶): ۴۹۰۹-۴۸۹۷.

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۵۱۳۸۸۰۲۰۰۰، پست الکترونیکی: matin@um.ac.ir، صندوق پستی: ۹۱۷۷۹۴۸۹۷۴

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین علل ناباروری در میان زنان است که ۵ تا ۲۰ درصد از زنان در سنین باروری را در جهان مبتلا می کند (۱). میزان شیوع این سندرم در ایران ۷/۱ تا ۱۴/۶ درصد گزارش شده است (۲). این بیماری نخستین بار توسط استین و لونتال در سال ۱۹۳۵ میلادی معرفی شد (۳). نشانه های بیماری در بین بیماران مختلف متنوع بوده و از علائم بالینی شایع می توان به اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم، آکنه، هایپرآندروژنیسم، مردانه سازی، کیست های تخمدانی و مقاومت به انسولین اشاره کرد (۴). از علائم آزمایشگاهی نیز می توان به افزایش دهیدرواپی اندرستن دیون سولفات، اندرستن دیون، تستوسترون، LH (luteinizing hormone) و کاهش هورمون های استرادیول و-follicle (FSH stimulating hormone) اشاره نمود. علاوه بر این، در اکثر بیماران فعالیت آنزیم α -۵-ردوکتاز نیز افزایش می یابد که این آنزیم در تبدیل تستوسترون به فرم فعال تر آندروژن دخالت دارد. به طور کلی، این بیماری تعداد زیادی از بافت ها را تحت تاثیر قرار می دهد. به طور مثال، در بافت تخمدان میزان سنتز استروئید بالا رفته و کیفیت تخمک ها کاهش می یابد و در نتیجه احتمال ناباروری افزایش می یابد. غده فوق کلیه نیز، استروئید مازاد می سازد که منجر به ایجاد هایپرآندروژنیسم می شود (۵). اختلال در بافت چربی، فرد را در معرض ابتلا به چاقی قرار می دهد و عملکرد نامناسب سلول های بتای پانکراس فرد را در معرض ابتلا به دیابت نوع دو قرار داده و در کبد نیز احتمال ایجاد کبد چرب بالا می رود (۶،۷). شانس ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی، کارسینوم اندومتر و افزایش فشارخون نیز، در این بیماران بالاتر از جمعیت عمومی است (۴). اتیولوژی این بیماری پیچیده بوده و امروزه باوجود پیشرفت های زیاد، سازوکارهای دخیل در ایجاد آن هنوز به طور کامل شناخته نشده اند. تغییرات متعددی در مورد توضیح بیماری زایی این سندرم گزارش شده اند. در بسیاری از بیماران اختلال در مسیرهای پیام رسانی پاراکراین بین سلول های اووسیت، گرانولوزا و تکا گزارش شده است که مانع از هماهنگی این سه

نوع سلول می شود (۸). در برخی بیماران توان پاسخگویی فولیکول های تخمدان به FSH کاهش یافته و باعث عدم بلوغ مناسب این سلول ها می شود (۹). در برخی بیماران بافت چربی احشایی نیز می تواند پاسخ های التهابی ایجاد کند و با بیان سایتوکاین های التهابی باعث فراخواندن سلول های ایمنی شود که این حالت، التهاب خفیف اما مزمنی را در بیمار ایجاد می کند (۱۰). اختلال در کارکرد اندامک میتوکندری نیز در پاتوژنز این سندرم دخیل است. افزایش جهش در ژنوم میتوکندری، کاهش فعالیت فسفوریلاسیون اکسیداتیو، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، کاهش اکسیداسیون سوبسترا، افزایش تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن، کاهش تولید ATP (adenosine triphosphate)، افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش آپوپتوز ازجمله تغییرات مرتبط با میتوکندری هستند که در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کیستیک دخیل هستند (۱۱،۶). به طور کلی مطالعات نشان داده اند که هم عوامل محیطی و هم عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری نقش داشته و با مطالعه بر روی دو قلوها برای تعیین میزان نقش ژنتیک در این سندرم، میزان توارث پذیری تا ۶۰ درصد گزارش شده است (۱۲). ازجمله مهم ترین ژن های کاندید برای این سندرم می توان به *CYP19*، *CYP21*، *LH*، *FSHR*، *AMH*، *INSR*، *CAPN10*، *IRS2*، *SHBG*، *TNF α* و *FTO* اشاره کرد (۱۳). امروزه مشخص شده است که علاوه بر عوامل ژنتیکی و محیطی عوامل اپی ژنتیکی نیز نقش گسترده ای در ایجاد این سندرم دارند. این مطالعه به منظور دسته بندی و گردآوری تغییرات اپی ژنتیکی مؤثر در سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه مروری، از کلیدواژه های سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome)، اپی ژنومیکس (Epigenomics)، جهش اپی ژنتیکی (Epimutation)، متیلاسیون (DNA methylation)، بازآرایی کروماتین (Chromatin remodeling)، اپی داروها (Epidrugs)، تغییرات

استیلاسیون و داستیلاسیون، فسفوریلاسیون و دفسفوریلاسیون، متیلاسیون و دمتیلاسیون اشاره کرد که بسته به مکان رخداد، اثرات متفاوتی خواهند داشت (۱۸). ۳- بازآرایی کروماتین: کمپلکس‌های متعددی با کاستن از فشردگی DNA، منجر به در دسترس قرارگرفتن ژن‌ها برای رونویسی شده و در نتیجه بیان ژن‌ها را افزایش می‌دهند و در فرآیند عکس، با از دسترس خارج کردن DNA به روش افزایش فشردگی، باعث کاهش بیان ژن‌ها می‌شوند (۱۸). ۴- microRNAs: مولکول‌های RNA کوچک غیرکدکننده هستند که در تنظیم بیان ژن دخالت دارند. در ادامه چند ژن قرار گرفته در این مسیرها توضیح داده می‌شوند.

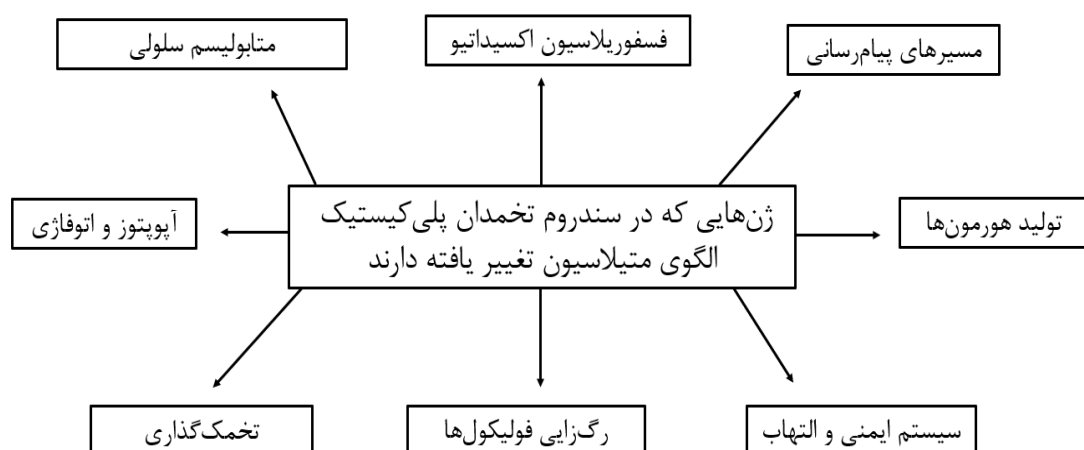
تغییرات متیلاسیون

تغییر در متیلاسیون ژن‌ها علاوه بر گردش خون سیستمیک، در بافت‌های مبتلا مانند تخمدان، چربی و عضله اسکلتی نیز گزارش شده‌اند (۱۹). این تغییرات در ژن‌های متعددی دیده می‌شوند که هر یک از آن‌ها در مسیرها و پدیده‌های متعددی دخالت دارند. در شکل ۱، مسیرهای مشترک عمده بین این ژن‌ها و بیماری‌زایی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان داده شده است.

هیستونی (Histone modifications) و MicroRNAs برای یافتن مقالات مرتبط در دو پایگاه‌داده پابمد (PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) و گوگل اسکولار (Google scholar: <https://scholar.google.com/>) استفاده شد. در این تحقیق فقط مقالات به زبان انگلیسی وارد مطالعه شدند و تعداد ۲۲۰ مقاله در بازه زمانی سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ میلادی مرتبط با موضوع یافت شدند. در این میان با تمرکز بیشتر بر مقالات منتشرشده در بازه سال ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۰ میلادی، از اطلاعات ۷۳ مقاله استفاده شد.

تغییرات اپی‌ژنتیکی عمده در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

تغییرات اپی‌ژنتیکی، مجموعه عواملی هستند که بر روی بیان ژن‌ها اثر می‌گذارند اما روی توالی DNA اثری ندارند (۱۴). سازوکارهای اصلی اپی‌ژنتیک به شرح زیر هستند (۱۵):
۱- متیلاسیون DNA: وضعیت متیلاسیون DNA پویا بوده و در طی لقاح، تکوین و تمایز می‌تواند توسط آنزیم‌های DNA متیل‌ترانسفراز و دمتیلاز دچار تغییر شود. این نوع تغییر می‌تواند در طی تقسیم سلولی نیز به ارث برسد (۱۶، ۱۷). ۲- تغییرات هیستون‌ها: تغییرات متعدد پساترجمه‌ای بر روی هیستون‌ها می‌توانند رخ دهند. از آن جمله می‌توان به



شکل ۱: مسیرهای مشترک بین ژن‌هایی که تغییر الگوی متیلاسیون دارند و بیماری‌زایی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

ژن های دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو

در خون زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک سطوح اسیدآمیندهای آرژنین و آلانین بالا بوده و سطوح اسیدآمیندهایی مانند متیونین، سیستئین، تیروزین و هیستیدین کاهش دارد که این حالت، حاکی از بالاتر بودن متابولیسم اکسیداتیو در این بیماران است (۲۰). از میان ژن هایی که در این دسته قرار دارند می توان به *TF* و *PON1* اشاره کرد. لازم به ذکر است که استرس اکسیداتیو علاوه بر سندرم تخمدان پلی کیستیک، در ناباروری، سقط مکرر و پره اکلامپسی هم نقش دارد (۲۱).

ژن های مرتبط با اختلال در تولید هورمون ها

ژن های *GHRHR*, *AKR1C3*, *AR*, *FSHR*, *LHCGR*, *MAMLD1*, *RETN*, *IGF1*, *IRS2* و *INS* در ایجاد هایپرآندروژنیسم نقش دارند (۲۲) و جهش در *NROB1* نیز، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال وابسته به X را ایجاد می کند (۲۳،۲۴). *GHRH* (growth hormone releasing hormone) نیز در تنظیم تولید هورمون رشد و *IGF1* دخالت دارد (۲۵). این ژن بر تنظیم *GH* اثر دارد و *GH* می تواند باعث کاهش استرس اکسیداتیو شده و از طرفی شانس باروری را در میان زنان مبتلا بالا ببرد (۲۶). تحقیقات نشان داده اند که میزان *IGF-1* نیز در سرم مبتلایان بالاتر از سایر افراد است (۲۷).

ژن های دخیل در سیستم ایمنی و التهاب

مسیر دیگری که در بیماری زایی این سندرم دخیل است، سیستم ایمنی است که توسط مطالعات همراهی، هایپومتیلاسیون معنادار در سلول های مختلف سیستم ایمنی مانند سلول T کشنده، سلول T کمکی، مونوسیت و سلول B نشان داده شده است. علاوه بر این، هم در حیوانات مدل بیماری و هم در بیماران، تغییر در پاسخ ایمنی و حضور نشانگرهای التهابی در بافت های مبتلا، گزارش شده است (۲۸). از طرفی، در بسیاری از بیماران، سطوح بالای آنتی بادی های آنتی تیروگلوبین دیده شده، که خود نشان دهنده پاسخ های خودایمنی در آن هاست (۲۰). تغییرات اپی ژنتیکی در سلول های ایمنی می توانند با ایجاد چنین حالاتی در این بیماران مرتبط باشند

(۲۹،۳۰). *TNF* (tumor necrosis factor) نیز، ژن دیگری است که در تنظیم پاسخ ایمنی نقش داشته و *FOXO3* نیز در تنظیم فرآیند التهاب دخالت دارد (۲۴،۳۱).

ژن های دخیل در رگ زایی فولیکول ها

ژن های *HAPLN1*, *PTGER1* و *AKR1C3* در پدیده رگ زایی فولیکولی دخیل هستند (۲۲). تغییر در این پدیده در بیماری زایی سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش داشته (۳۲) و در مراحل مختلف رشد فولیکول، تخمک گذاری و پیشبرد مرحله لوتئال دخالت دارد (۳۳).

ژن های دخیل در تخمک گذاری

از برخی ژن هایی که دچار تغییر الگوی متیلاسیون می شوند و در فرآیند تخمک گذاری و تنظیم فاز لوتئال دخالت دارند می توان به *AKR1C3*, *TNF*, *PTGER1*, *LIF* و *HPLN1* اشاره نمود. *EDN2* نیز پروتئینی به نام اندوتلین ۲ را کد می کند که یک منقبض کننده عروق بوده و برای رهاسدن فولیکول های تخمدان ضروری است (۲۲،۳۰).

ژن های دخیل در متابولیسم سلولی

از میان ژن هایی که در این دسته قرار دارند می توان به *KLF10* اشاره کرد که در متابولیسم سلولی نقش دارد. میزان بیان این ژن با اندازه آدیپوسیت ها ارتباط داشته و بیان آن در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بالاتر از سایر افراد است (۳۴).

ژن های دخیل در مسیرهای پیام رسانی

ژن های *CACNA1A*, *CAV3* و *CASR* در پیام رسانی کلسیم مشارکت می کنند که این مسیر برای بلوغ، فعال شدن تخمک ها و همچنین لقاح، اهمیت بالایی دارد (۳۵). ژن دیگری به نام *TNF* نیز، در فعال سازی مسیر *NF-κB* و *MAPK* دخیل است (۳۶) که هر دو مسیر نیز در سندرم تخمدان پلی کیستیک دچار بی نظمی می شوند (۳۷،۳۸).

ژن های دخیل در آپوپتوز و اتوفاژی

TPT1 در تنظیم چرخه سلولی و آپوپتوز نقش داشته و *FOXO3* نیز ژنی است که هم در تنظیم اتوفاژی و هم در تنظیم آپوپتوز دخالت دارد. *TNF* نیز که در مسیرهای

که در آن بیان متفاوت از سایر افراد دارند، نشان داده شده‌اند (۵۷،۵۸). اثر برخی از microRNAs بر بیماری‌زایی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شناخته شده است. به‌طورمثال، کاهش بیان miR-145 می‌تواند باعث افزایش تکثیر سلول از طریق اثر بر مسیر IRS1/MAPK/ERK شود. miR-92b نیز در تنظیم آپوپتوز دخالت دارد (۵۹). کاهش miR-32a در ایجاد کمبود استروژن دخیل بوده و تغییر در miR-223 نیز در بین افرادی که مقاومت به انسولین دارند، مشاهده می‌شود. افزایش بیان miR-200b و miR-429 نیز، می‌تواند از طریق اعمال تنظیم بر هیپوفیز، اثر خود را اعمال کند. کاهش بیان miR-592 هم با افزایش هورمون LH ارتباط دارد (۶۰). miR-16 نیز، یکی از microRNAs است که در قشر تخمدان و سرم مبتلایان کاهش می‌یابد و نشان داده شده است که این microRNA در القاء تکثیر سلول‌های گرانولوزا و مهار آپوپتوز دخیل است (۶۱).

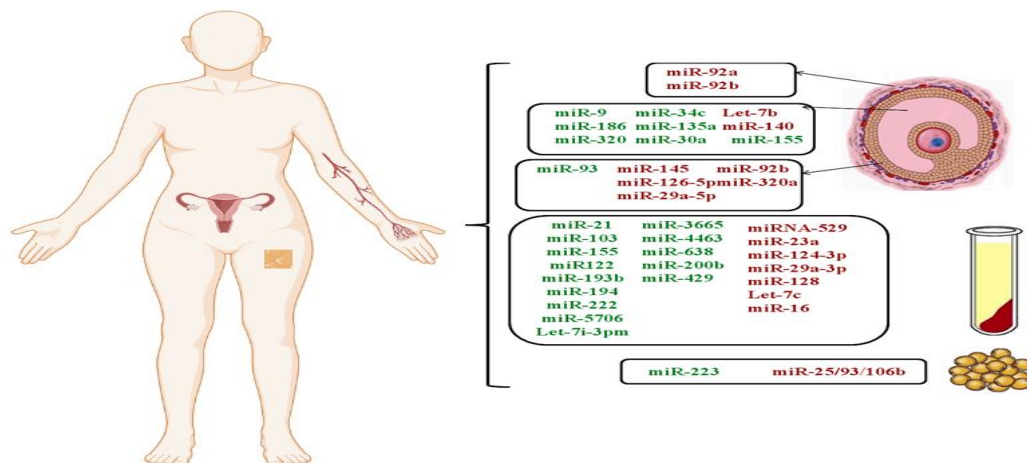
پیام‌رسانی متعددی نقش دارد، در القاء آپوپتوز نیز دخالت دارد (۳۹،۴۰). از این گذشته، در پایگاه (۴۱) The NHLR GWAS catalog شماری از ژن‌هایی که تغییر الگوی متیلاسیون در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان داده‌اند، از طریق مطالعات همراهی برایشان $P \leq 0.05$ گزارش شده است که نشان‌دهنده ارتباط معنادار بین این ژن‌ها و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است. شماری از این ژن‌ها عبارتند از: *RAB5B*، *INSR*، *PPARG* و *YAP1* (۴۲-۴۶). در جدول ۱، لیستی از ژن‌هایی که الگوی متیلاسیون آن‌ها در بیماران تغییر دارد، گردآوری شده است (۱۹،۲۲،۴۷-۵۶).

تغییرات microRNAs

ناهنجاری در بیان microRNAs در بافت‌های متعدد افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده است. در شکل ۲، شماری از این مولکول‌های RNA برحسب نوع بافتی

جدول ۱: لیستی از ژن‌هایی که الگوی متیلاسیون آن‌ها در بیماران تغییر دارد.

ژن‌هایی که در آن‌ها افزایش متیلاسیون گزارش شده است					
<i>RGMA</i>	<i>SPRTN</i>	<i>CST3</i>	<i>TNF</i>	<i>TPT1</i>	<i>RAB5B</i>
<i>KLF10</i>	<i>ADK</i>	<i>ERP29</i>	<i>ZZEF1</i>	<i>STUB1</i>	<i>SNURF</i>
<i>RAB6A</i>	<i>VAT1</i>	<i>CSPP1</i>	<i>DMAP1</i>	<i>IGF2BP2</i>	<i>GSC</i>
<i>SVEP1</i>	<i>SAV1</i>	<i>CNST</i>	<i>SCMH1</i>	<i>ANKRD34C</i>	<i>ATP8B2</i>
<i>ZFAND3</i>	<i>TNIK</i>	<i>VASH1</i>	<i>CACNA2D2</i>	<i>GAREM2</i>	<i>CDH13</i>
<i>FST</i>	<i>PPARG</i>	<i>RORA</i>	<i>COL1A1</i>	<i>MATN4</i>	<i>DLGAP2</i>
<i>LY6G6F</i>	<i>PPARGC1A</i>	<i>FBN1</i>	<i>PRDM10</i>	<i>PNMA6A</i>	<i>SCML1</i>
<i>KCTD21</i>	<i>PRKN</i>	<i>NAV2</i>	<i>SLC2A8</i>	<i>SUMO3</i>	<i>ADRA1D</i>
<i>ADCY9</i>	<i>PAX6</i>	<i>PRDM1</i>	<i>ZNF503</i>	<i>NRIP1</i>	<i>AMHR2</i>
<i>RABL2B</i>	<i>B4GALT7</i>	<i>RNF213</i>	<i>SSBP2</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>LMNA</i>
<i>ZNF611</i>	<i>MEST</i>				
ژن‌هایی که در آن‌ها کاهش متیلاسیون گزارش شده است:					
<i>L1</i>	<i>EDN2</i>	<i>MDGA1</i>	<i>TMSB15B</i>	<i>C2CD6</i>	<i>NCOR1</i>
<i>DNA2</i>	<i>SPHK1</i>	<i>CD9</i>	<i>EPHA8</i>	<i>AMH</i>	<i>NR4A1</i>
<i>EPHX1</i>	<i>MIB2</i>	<i>BNIP3</i>	<i>ESR1</i>	<i>FAM47B</i>	<i>LIF</i>
<i>MAMLD1</i>	<i>INSR</i>	<i>PUM1</i>	<i>CASP10</i>	<i>SMG6</i>	<i>DIP2C</i>
<i>HAPLN1</i>	<i>TUBA3E</i>	<i>ZFHX3</i>	<i>PCSK6</i>	<i>NTN1</i>	<i>OR52W1</i>
<i>AKR1C3</i>	<i>RBM3</i>	<i>HEATR3</i>	<i>RPF1</i>	<i>RBPM5</i>	<i>HJV</i>
<i>RETN</i>	<i>LHB</i>	<i>MAP2K6</i>	<i>LHCGR</i>	<i>ARHGAP45</i>	<i>SPANXD</i>
<i>PTGER1</i>	<i>CCR5</i>	<i>ARFGAP1</i>	<i>APP</i>	<i>NR0B1</i>	<i>MAB21L1</i>
<i>YAP1</i>	<i>SRGAP3</i>	<i>FOXO3</i>	<i>GHRHR</i>		



شکل ۲: مولکول های microRNA که میزانشان در سندرم تخمدان پلی کیستیک تغییر می کند.

رنگ سبز نشان دهنده افزایش و رنگ قرمز نشان دهنده کاهش بیان است.

افزایش آن در بین بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک گزارش شده است (۶۵). از طرفی امروزه نشان داده شده که داروهای مهارکننده آروماتاز مانند لتروزول در برخی موارد موفق تر از داروی کلومیفن سیترات در زمینه درمان ناباروری برای این بیماری عمل کرده است (۶۶،۶۷).

متیلاسیون هیستون ها

با مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی مشخص شده است که در گوسفند مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک، نشانگر H3K9me3 در سلول های گرانولوزا و نشانگر H3K4me2 در سلول های تکا افزایش می یابد (۶۸). در مطالعات دیگر بر روی همین مدل حیوانی، افزایش دو نشانگر H3K9ac و H3K27ac نیز در ژن های سازنده استروئید و مسیر التهاب نشان داده شده اند (۱۱،۶۴).

بازآرایی کروماتین

با مطالعه برون تنی سلول های بنیادی بافت چربی افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، مشخص شده است که بازآرایی کروماتین در این بیماران به گونه ای متفاوت از افراد کنترل انجام می شود که باعث افزایش فعالیت ژن های متابولیسم اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع شده و آدیپوژنز، اکسیداسیون لیپید، چرخه کربس و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را تحت تاثیر قرار می دهد (۶۹،۷۰).

تغییرات هیستون ها

استیلاسیون هیستون ها

با مطالعه بر روی مدل موشی B6D2F1 ارتباط معناداری بین افزایش تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن و افزایش استیلاسیون هیستون ها نشان داده شده است (۶۲). از جمله تغییرات دیگری که مرتبط با استیلاسیون هیستون ها گزارش شده، افزایش بیان هیستون داستیلازی است به نام HDAC8 که این آنزیم از لایزین هیستون ها، گروه های استیل را حذف کرده و از این طریق در تنظیم بیان ژن نقش دارد. افزایش بیان این هیستون داستیلاز با ایجاد مقاومت به انسولین در بیماران ارتباط دارد (۶۳). در گوسفند مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز افزایش H3K9ac در ژن های سازنده استروئید و مسیر التهاب باعث افزایش بیان ژن های این دو مسیر می شود (۱۱،۶۴). با بررسی سلول های کومولوس، افزایش میزان نشانگر H3K9ac در پروموتور ژن *CYP19A1* معنادار گزارش شده است که این نشانگر، موجب فعال شدن رونویسی می شود. این ژن آنزیم آروماتاز را کد می کند که آندروژن ها را به β -۱۷-استرادیول تبدیل می کند. تنظیم این ژن برحسب نوع بافت و به کمک نوع پروموتور انجام می شود. *CYP19A1* یکی از ژن های مهم در عملکرد تخمدان، ساخت فولیکول ها، رشد و تکوین فولیکول هاست که مقدار و زمان بیان آن بسیار اهمیت دارد و

تغییرات اپی ژنتیکی میتوکندری

میتوکندری اندامکی بسیار حساس به تغییرات محیطی است. تا مدت‌ها به امکان رخداد تغییرات اپی ژنتیکی در این اندامک توجه نمی‌شد، ولی امروزه روشن است که این اندامک می‌تواند از لحاظ اپی ژنتیکی تغییر کند. ۵-متیل سیتوزین (۷۱) و ۵-هیدروکسی سیتوزین می‌توانند در میتوکندری ایجاد شوند. علاوه بر این ثابت شده است که دو ایزوفرم از آنزیم DNMT1 می‌توانند DNA میتوکندریایی را خصوصاً در جزایر CpG پروموتور D-Loop متیله کنند. در این اندامک هیستون وجود ندارد اما پروتئینی به نام TFAM وجود دارد (۷۲) که می‌تواند متیله، استیله، و یا فسفوریله شود. تغییرات اپی ژنتیکی بر روی ژن‌های هسته‌ای دخیل در کارکرد میتوکندری مانند *PPARY* و *PGC1α* نیز می‌توانند بی‌نظمی ایجاد کنند (۶). از جمله تغییرات اپی ژنتیکی گزارش شده در بین زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌توان به این موارد اشاره کرد: هایپرمتیلاسیون پروموتور *PGC1α* که منجر به کاهش تعداد DNA میتوکندریایی می‌شود که این خود موجب بالا بردن ریسک ابتلا به بیماری‌های متابولیکی در بیماران می‌شود. شماری از ژن‌های هسته‌ای دخیل در کارکرد میتوکندری مانند *APP*, *PARK2*, *INS* و *EER1* نیز در بین مبتلایان الگوی متیلاسیون متفاوت نشان می‌دهند. علاوه بر این، در اووسیت زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک، ژن‌های 12S rRNA, 16S rRNA و ND4 tRNA ناحیه D-Loop نیز به‌طور معناداری حالت هایپرمتیله دارند. تغییرات اپی ژنتیکی در میتوکندری منجر به افزایش سطح هموسیستئین در مایع فولیکولی شده که این افزایش در عملکرد میتوکندری اختلال ایجاد کرده و بر کیفیت و تکوین اووسیت اثر منفی خواهد داشت (۷۳).

نتیجه‌گیری

تغییرات اپی ژنتیکی در سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌توانند در دو سطح رخ دهند که شامل سطح هسته‌ای و

سطح میتوکندریایی است. سطح هسته، واجد چهار دسته است. نخست تغییر در الگوی متیلاسیون DNA که می‌تواند ژن‌های دخیل در کنترل مسیرهای پیام‌رسانی، آپوپتوز و اتوفازی، تولید هورمون‌ها، فسفوریلاسیون اکسیداتیو، متابولیسم سلول، تخمک‌گذاری، رگ‌زایی فولیکول‌ها، التهاب و سیستم ایمنی را درگیر کند. دسته دوم تغییرات microRNAs است که افزایش و یا کاهش آن‌ها در بافت‌هایی نظیر چربی، سرم و فولیکول گزارش شده‌اند. دسته سوم تغییرات هیستون‌ها نظیر تغییر الگوی استیلاسیون و متیلاسیون بوده و دسته چهارم تغییر در بازآرایی کروماتین است که منجر به تغییرات ساختمانی می‌شود. در سطح اندامک میتوکندری نیز ژنوم میتوکندریایی و ژن‌های هسته‌ای دخیل در عملکرد این اندامک می‌توانند متحمل تغییرات اپی ژنتیکی شوند. درمان‌های کنونی سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتنی بر تغییر سبک زندگی، درمان‌های دارویی، مداخلات جراحی و یا ترکیبی از این روش‌هاست. تاکنون مطالعات وسیعی تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده در بین بیماران را بررسی کرده‌اند ولی در زمینه اثرات بالینی این تغییرات مطالعات محدودی انجام شده و از طرفی تاکنون مطالعه‌ای به بررسی اثر تصحیح سبک زندگی و یا درمان‌های دارویی بر اپی ژنوم بیماران نپرداخته است. پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در زمینه مقایسه اپی ژنوم بیماران در قبل و بعد از درمان صورت گیرد تا اصلاحات اپی ژنتیکی حاصل از درمان آشکار شوند. با بررسی اثر این اصلاحات اپی ژنتیکی زمینه برای طراحی اپی‌داروها در آینده‌ای نه‌چندان دور ایجاد خواهد شد.

سپاس‌گزاری

بدین‌وسیله مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه فردوسی مشهد اعلام می‌داریم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

- 1-Liu L, He D, Wang Y, Sheng M. *Integrated Analysis of DNA Methylation and Transcriptome Profiling of Polycystic Ovary Syndrome*. Mol Med Rep 2020; 21(5): 2138-50.
- 2-Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. *Polycystic Ovary Syndrome and Its Impact on Iranian Women's Quality of Life: A Population-Based Study*. BMC Womens Health 2018; 18(1): 164.
- 3-Azziz R, Adashi EY. *Stein and Leventhal: 80 Years on*. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(2): 247.
- 4-Sharma YK, Chauhan S, Singh P, Deo K. *Correlation of Cutaneous Manifestations with Body Mass Index, Blood Glucose, and Hormonal Levels in Patients with Polycystic Ovarian Disease*. Indian Dermatol Online J 2020; 11(3): 378-81.
- 5-Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. *The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology*. Med Sci (Basel) 2019; 7(9): 89.
- 6-Shukla P, Mukherjee S. *Mitochondrial Dysfunction: An Emerging Link in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome*. Mitochondrion 2020; 52: 24-39.
- 7-Neshati Z, Matin MM, Bahrami AR, Moghimi A. *Differentiation of Mesenchymal Stem Cells to Insulin-Producing Cells and their Impact on Type 1 Diabetic Rats*. J Physiol Biochem 2010; 66(2): 181-7.
- 8-Dumesic DA, Richards JS. *Ontogeny of the Ovary in Polycystic Ovary Syndrome*. Fertil Steril 2013; 100(1): 23-38.
- 9-Homer MV, Rosencrantz MA, Shayya RF, Chang RJ. *The Effect of Estradiol on Granulosa Cell Responses to FSH in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. Reprod Biol Endocrinol 2017; 15(1): 13.
- 10- Rostamtabar M, Esmailzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Bae M, Shirafkan F, et al. *Pathophysiological Roles of Chronic Low-Grade Inflammation Mediators in Polycystic Ovary Syndrome*. J Cell Physiol 2021; 236(2): 824-38.
- 11-Steegers-Theunissen RPM, Wiegels RE, Jansen PW, Laven JSE, Sinclair KD. *Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence*. Int J Mol Sci 2020; 21(21): 8211.
- 12-Li S, Zhu D, Duan H, Tan Q. *The Epigenomics of Polycystic Ovarian Syndrome: From Pathogenesis to Clinical Manifestations*. Gynecol Endocrinol 2016; 32(12): 942-6.
- 13-Wawrzekiewicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, et al. *In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond*. Int J Mol Sci 2020; 21(19): 7054.
- 14-Nilsson E, Klukovich R, Sadler-Riggelman I, Beck D, Xie Y, Yan W, et al. *Environmental Toxicant Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Ovarian Pathology and Granulosa Cell Epigenome and Transcriptome Alterations: Ancestral Origins of Polycystic Ovarian Syndrome and Primary Ovarian Insufficiency*. Epigenetics 2018; 13(8): 875-95.
- 15-Akhtarkhvari T, Behjati F. *Role of Epigenetics in Male Infertility*. SJMR 2018; 3(3): 177-83. [Persian]

- 16-Kim M, Costello J. *DNA Methylation: An Epigenetic Mark of Cellular Memory*. Exp Mol Med 2017; 49(4): e322.
- 17-Matin MM, Baumer A, Hornby DP. *An Analytical Method for the Detection of Methylation Differences at Specific Chromosomal Loci Using Primer Extension and Ion Pair Reverse Phase HPLC*. Hum Mutat 2002; 20(4): 305-11.
- 18-Neganova ME, Klochov SG, Aleksandrova YR, Aliev G. *Histone Modifications in Epigenetic Regulation of Cancer: Perspectives and Achieved Progress*. Semin Cancer Biol 2020; 83: 452-71.
- 19-Vázquez-Martínez ER, Gómez-Viais YI, García-Gómez E, Reyes-Mayoral C, Reyes-Muñoz E, Camacho-Arroyo I, et al. *DNA Methylation in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome*. Reproduction 2019; 158(1): R27-R40.
- 20-Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. *Epidemiology, Pathogenesis, Genetics & Management of Polycystic Ovary Syndrome in India*. Indian J Med Res 2019; 150(4): 333-44.
- 21-Bhardwaj JK, Panchal H, Saraf P. *Ameliorating Effects of Natural Antioxidant Compounds on Female Infertility: A Review*. Reprod Sci 2020; 28(5): 1227-56.
- 22-Sagvekar P, Kumar P, Mangoli V, Desai S, Mukherjee S. *DNA Methylome Profiling of Granulosa Cells Reveals Altered Methylation in Genes Regulating Vital Ovarian Functions in Polycystic Ovary Syndrome*. Clin Epigenetics 2019; 11(1): 61.
- 23-Buonocore F, Achermann JC. *Primary Adrenal Insufficiency: New Genetic Causes and their Long-Term Consequences*. Clin Endocrinol (Oxf) 2020; 92(1): 11-20.
- 24-Webster JD, Vucic D. *The Balance of TNF Mediated Pathways Regulates Inflammatory Cell Death Signaling in Healthy and Diseased Tissues*. Front Cell Dev Biol 2020; 8: 365.
- 25-Zhang C, Cui T, Cai R, Wangpaichitr M, Mirsaeidi M, Schally AV, et al. *Growth Hormone-Releasing Hormone in Lung Physiology and Pulmonary Disease*. Cells 2020; 9(10): 2331.
- 26-Gong Y, Luo S, Fan P, Jin S, Zhu H, Deng T, et al. *Growth Hormone Alleviates Oxidative Stress and Improves Oocyte Quality in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial*. Sci Rep 2020; 10(1): 18769.
- 27-Laban M, Shemais T, Elhelw E, El-Hussanin A. *Role of Insulin Like Growth Factor in Polycystic Ovary Syndrome*. Egypt J Hosp Med. 2018; 72(2): 4005-11.
- 28-Hiam D, Simar D, Laker R, Altıntaş A, Gibson-Helm M, Fletcher E, et al. *Epigenetic Reprogramming of Immune Cells in Women with PCOS Impact Genes Controlling Reproductive Function*. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(12): 6155-70.
- 29-Ohkura N, Yasumizu Y, Kitagawa Y, Tanaka A, Nakamura Y, Motooka D, et al. *Regulatory T Cell-Specific Epigenomic Region Variants are a Key Determinant of Susceptibility to Common Autoimmune Diseases*. Immunity 2020; 52(6): 1119-32.e4.
- 30-Cacioppo JA, Lin P-CP, Hannon PR, McDougale DR, Gal A, Ko C. *Granulosa Cell Endothelin-2 Expression is Fundamental for Ovulatory Follicle Rupture*. Sci Rep 2017; 7(1): 817.

- 31- Lundell LS, Massart J, Altıntaş A, Krook A, Zierath JR. **Regulation of Glucose Uptake and Inflammation Markers by FOXO1 and FOXO3 in Skeletal Muscle.** Mol Metab 2019; 20: 79-88.
- 32-Di Pietro M, Pascuali N, Parborell F, Abramovich D. **Ovarian Angiogenesis in Polycystic Ovary Syndrome.** Reproduction 2018; 155(5): R199-R209.
- 33-Zhao J, Li D, Tang H, Tang L. **Association of Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms with Polycystic Ovarian Syndrome Risk: A Meta-Analysis.** Reprod Biol Endocrinol 2020; 18(1): 18.
- 34-Nilsson E, Benrick A, Kokosar M, Krook A, Lindgren E, Källman T, et al. **Transcriptional and Epigenetic Changes Influencing Skeletal Muscle Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome.** J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(12): 4465-77.
- 35-Stein P, Savy V, Williams AM, Williams CJ. **Modulators of Calcium Signalling at Fertilization.** Open Biol 2020; 10(7): 200118.
- 36-Shi JH, Sun SC. **Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor Regulation of Nuclear Factor K κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways.** Front Immunol 2018; 9: 1849.
- 37-Marker A, Goel M, Das V, Agarwal A. **PI3K-Akt-Mtor and MAPK Signaling Pathways in Polycystic Ovarian Syndrome, Uterine Leiomyomas And Endometriosis: An Update.** Gynecol Endocrinol 2012; 28(3): 175-81.
- 38-Zuo T, Zhu M, Xu W, Wang Z, Song H. **Iridoids with Genipin Stem Nucleus Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Oxidative Stress by Blocking the NF-K κ B Pathway in Polycystic Ovary Syndrome.** Cell Physiol Biochem 2017; 43(5): 1855-65.
- 39-Fitzwalter BE, Thorburn A. **FOXO3 Links Autophagy to Apoptosis.** Autophagy 2018; 14(8): 1467-68
- 40-Guo F, Yuan Y. **Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Proteins in Malignant Tumors: Progress and Prospects.** Onco Targets Ther 2020; 13: 3303-18.
- 41-Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. **The NHGRI-EBI GWAS Catalog of Published Genome-Wide Association Studies, Targeted Arrays and Summary Statistics 2019.** Nucleic Acids Res 2019; 47(D1): D1005-D1012.
- 42-Yu J, Ding C, Guan S, Wang C. **Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the RAB5B Gene 3'UTR Region with Polycystic Ovary Syndrome in Chinese Han Women.** Biosci Rep 2019; 39(5): BSR20190292.
- 43-Liang J, Lan J, Li M, Wang F. **Associations of Leptin Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis.** Ann Nutr Metab 2019; 75(1): 1-8.
- 44-Tian Y, Li J, Su S, Cao Y, Wang Z, Zhao S, et al. **PCOS-GWAS Susceptibility Variants in THADA, INSR, TOX3, and DENND1A are Associated with Metabolic Syndrome or Insulin Resistance in Women with PCOS.** Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 274.
- 45-Daghestani MH. **RS1799817 in INSR Associates with Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome.** J Med Biochem 2020; 39(2): 149-59.
- 46-Castillo-Higuera T, Alarcón-Granados MC, Marin-Suarez J, Moreno-Ortiz H, Esteban-Pérez CI,

- Ferrebus-Cardozo AJ, et al. **A Comprehensive Overview of Common Polymorphic Variants in Genes Related to Polycystic Ovary Syndrome.** *Reprod Sci* 2020; 28(9): 2399-412.
- 47-Sagvekar P, Mangoli V, Desai S, Patil A, Mukherjee S. **LINE1 Cpg-DNA Hypomethylation in Granulosa Cells and Blood Leukocytes is Associated with PCOS and Related Traits.** *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(4): 1396-405.
- 48-Sang Q, Zhang S, Zou S, Wang H, Feng R, Li Q, et al. **Quantitative Analysis of Follistatin (FST) Promoter Methylation in Peripheral Blood of Patients with Polycystic Ovary Syndrome.** *Reprod Biomed Online* 2013; 26(2): 157-63.
- 49-Shen HR, Qiu LH, Zhang ZQ, Qin YY, Cao C, Di W. **Genome-Wide Methylated DNA Immunoprecipitation Analysis of Patients with Polycystic Ovary Syndrome.** *PLoS One* 2013; 8(5): e64801.
- 50-Ting W, Yanyan Q, Jian H, Keqin H, Duan M. **The Relationship between Insulin Resistance and Cpg Island Methylation of LMNA Gene in Polycystic Ovary Syndrome.** *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(3): 1041-47.
- 51-Wang P, Zhao H, Li T, Zhang W, Wu K, Li M, et al. **Hypomethylation of the LH/Choriogonadotropin Receptor Promoter Region is a Potential Mechanism Underlying Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome.** *Endocrinology* 2014; 155(4): 1445-52.
- 52-Zhao H, Zhao Y, Ren Y, Li M, Li T, Li R, et al. **Epigenetic Regulation of an Adverse Metabolic Phenotype in Polycystic Ovary Syndrome: The Impact of the Leukocyte Methylation of Ppargc1a Promoter.** *Fertil Steril* 2017; 107(2): 467-74.e5.
- 53-Lambertini L, Saul SR, Copperman AB, Hammerstad SS, Yi Z, Zhang W, et al. **Intrauterine Reprogramming of the Polycystic Ovary Syndrome: Evidence from a Pilot Study of Cord Blood Global Methylation Analysis.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 352.
- 54-Jiang LL, Xie JK, Cui JQ, Wei D, Yin BL, Zhang YN, et al. **Promoter Methylation of Yes-Associated Protein (YAP1) Gene in Polycystic Ovary Syndrome.** *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(2): e5768.
- 55-Xu J, Bao X, Peng Z, Wang L, Du L, Niu W, et al. **Comprehensive Analysis of Genome-Wide DNA Methylation Across Human Polycystic Ovary Syndrome Ovary Granulosa Cell.** *Oncotarget* 2016; 7(19): 27899-909.
- 56-Pan JX, Tan YJ, Wang FF, Hou NN, Xiang YQ, Zhang JY, et al. **Aberrant Expression and DNA Methylation of Lipid Metabolism Genes in PCOS: A New Insight into its Pathogenesis.** *Clin Epigenetics* 2018; 10(1): 6.
- 57-Dehghan Z, Mohammadi-Yeganeh S, Salehi M. **Mirna-155 Regulates Cumulus Cells Function, Oocyte Maturation, and Blastocyst Formation.** *Biol Reprod* 2020; 103(3): 548-59.
- 58-Arghiani N, Matin MM. **Mir-21: A Key Small Molecule with Great Effects in Combination Cancer Therapy.** *Nucleic Acid Ther* 2021; 31(4): 271-83.
- 59-Shin VY, Siu MT, Liu X, Ng EKO, Kwong A, Chu KM. **Mir-92 Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis by Targeting EP4/Notch1 Axis in Gastric Cancer.** *Oncotarget* 2018; 9(36): 24209-20.
- 60-Chen B, Xu P, Wang J, Zhang C. **The Role of Mirna in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).** *Gene* 2019; 706: 91-6.

- 61-Fu X, He Y, Wang X, Peng D, Chen X, Li X, et al. ***Microrna-16 Promotes Ovarian Granulosa Cell Proliferation and Suppresses Apoptosis Through Targeting PDCD4 in Polycystic Ovarian Syndrome.*** Cell Physiol Biochem 2018; 48(2): 670-82.
- 62-Eini F, Novin MG, Joharchi K, Hosseini A, Nazarian H, Piryaei A, et al. ***Intracytoplasmic Oxidative Stress Reverses Epigenetic Modifications in Polycystic Ovary Syndrome.*** Reprod Fertil Dev 2017; 29(12): 2313-23.
- 63-Tian Y, Wong VW, Wong GL, Yang W, Sun H, Shen J, et al. ***Histone Deacetylase HDAC8 Promotes Insulin Resistance And B-Catenin Activation in NAFLD-Associated Hepatocellular Carcinoma.*** Cancer Res 2015; 75(22): 4803-16.
- 64-Sinha N, Roy S, Huang B, Wang J, Padmanabhan V, Sen A. ***Developmental Programming: Prenatal Testosterone-Induced Epigenetic Modulation and its Effect on Gene Expression in Sheep Ovary.*** Biol Reprod 2020; 102(5): 1045-54.
- 65-Hosseini E, Shahhoseini M, Afsharian P, Karimian L, Ashrafi M, Mehraein F, et al. ***Role of Epigenetic Modifications in the Aberrant CYP19A1 Gene Expression in Polycystic Ovary Syndrome.*** Arch Med Sci 2019; 15(4): 887-95.
- 66-Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. ***Recent Advances in the Understanding and Management of Polycystic Ovary Syndrome.*** F1000Res 2019; 8(F1000 Faculty Rev): 565.
- 67-Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. ***Aromatase Inhibitors (Letrozole) for Subfertile Women with Polycystic Ovary Syndrome.*** Cochrane Database Syst Rev 2018; 5(5): Cd010287.
- 68-Guo X, Puttabyatappa M, Thompson RC, Padmanabhan V. ***Developmental Programming: Contribution of Epigenetic Enzymes to Antral Follicular Defects in the Sheep Model of PCOS.*** Endocrinology 2019; 160(10): 2471-84.
- 69-Leung KL, Sanchita S, Pham CT, Davis BA, Okhovat M, Ding X, et al. ***Dynamic Changes in Chromatin Accessibility, Altered Adipogenic Gene Expression, and Total Versus De Novo Fatty Acid Synthesis in Subcutaneous Adipose Stem Cells of Normal-Weight Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women During Adipogenesis: Evidence of Cellular Programming.*** Clin Epigenetics 2020; 12(1): 181.
- 70-Bidkhor HR, Farshchian M, Heirani-Tabasi A, Naderi-Meshkin H, Dastpak M, Ahmadian Kia N, et al. ***Comparative Analysis of the Gene Expression Profile of Chemokine Receptors between Adipose-Derived and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells.*** Int J Pediatr 2014; 2(2.3): 17.
- 71-Matsuda S, Yasukawa T, Sakaguchi Y, Ichiyanagi K, Unoki M, Gotoh K, et al. ***Accurate Estimation of 5-Methylcytosine in Mammalian Mitochondrial DNA.*** Sci Rep 2018; 8(1): 5801.
- 72-Farge G, Falkenberg M. ***Organization of DNA in Mammalian Mitochondria.*** Int J Mol Sci 2019; 20(11): 2770.
- 73-Jia L, Zeng Y, Hu Y, Liu J, Yin C, Niu Y, et al. ***Homocysteine Impairs Porcine Oocyte Quality Via Dereglulation of One-Carbon Metabolism and Hypermethylation of Mitochondrial DNA.*** Biol Reprod 2019; 100(4): 907-16.

Major Epigenetic Changes in Polycystic Ovary Syndrome

Tara Akhtarkhavari¹, Maryam Moghaddam-Matin^{*1}

Review Article

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common causes of female infertility. The etiology of this condition is complex. Various genetic and environmental factors have been identified in the pathogenesis of PCOS. The prevalence of this syndrome among Iranian females has been reported between 7.1% to 14.6%. Common symptoms include irregular menstruation, infertility, ovarian cysts, acne, insulin resistance and obesity. This study was performed to collect and classify epigenetic changes in polycystic ovary syndrome.

Conclusion: Epigenetic changes in PCOS could occur in two levels, including nucleus and mitochondrial level. The nuclear level consists of four categories. First, changes in DNA methylation, that could affect genes involved in signaling pathways, apoptosis and autophagy, hormone synthesis, oxidative phosphorylation, cell metabolism, ovulation, follicular angiogenesis, inflammation and immune system. The second category is changes in microRNAs, which have been reported to increase or decrease in tissues such as fat, serum, and follicle. The third category consists of changes in histone modifications such as acetylation and methylation. The last category affects chromatin remodeling that leads to alterations in structure of chromatin fibers. At the mitochondrial level, both the nuclear genes with crucial role in mitochondrial function and the genome of the organelle could be affected. In recent years, various epigenetic alterations have been identified among the patients with PCOS, however, still more studies are needed to find further Epimutations. Comprehensive studies should investigate the exact effects of these changes on the pathology of the disease in order to find epidrugs or environmental factors that can modify these alterations.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Epigenomics, Infertility, Hyperandrogenism, Oligomenorrhea.

Citation: Akhtarkhavari T, Moghaddam-Matin M. **Major Epigenetic Changes in Polycystic Ovary Syndrome.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(6): 4897-4909.

¹Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 05138802000, **email:** martin@um.ac.ir