

## Aspectos de la epigenética del síndrome de ovario poliquístico

### Aspects of the epigenetics of polycystic ovary syndrome

Gisel Ovies Carballo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Bertha Rodríguez Pendás<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8666-6297>

Gilda Monteagudo Peña<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Manuel Gómez Alzugaray<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

\*Autora para la correspondencia: [govies@infomed.sld.cu](mailto:govies@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico cada vez es más compleja. En la actualidad se conoce que no solo existen genes candidatos involucrados en la misma, sino cambios epigenéticos.

**Objetivo:** Realizar una revisión sobre aspectos de la epigenética del síndrome de ovario poliquístico.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 10 años sobre aspectos relacionados con la epigenética en el síndrome de ovario poliquístico. Para ello se revisaron artículos originales y revisiones en inglés de las bases Pubmed, Google académico, EMBASE y MEDLINE. Se utilizaron como palabras claves: síndrome de ovario poliquístico, epigenética, metilación del ADN, microRNAs. Se revisaron un total de 52 artículos y se seleccionaron un total de 36 por su calidad en relación al diseño metodológico, tamaño muestral, revisiones del tema actualizadas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

**Conclusiones:** La epigenética es uno de los fenómenos que contribuyen a la variabilidad en su expresión clínica, por tanto resulta un camino aunque complejo desde varias aristas tanto tecnológicas como teóricas en que debemos centrar la mirada y bien vale la pena investigar.

**Palabras clave:** síndrome de ovario poliquístico; epigenética; metilación del ADN; microRNAs.

## ABSTRACT

**Introduction:** The pathophysiology of polycystic ovary syndrome is becoming more complex. It is currently known that there are not only candidate genes involved in it, but also epigenetic changes.

**Objective:** To carry out a review on aspects of the epigenetics of polycystic ovary syndrome.

**Methods:** A literature review of the last 10 years on aspects related to epigenetics in polycystic ovary syndrome was carried out. For this, original articles and revisions in English of the Pubmed, academic Google, EMBASE and MEDLINE databases were reviewed. The following keywords were used: polycystic ovary syndrome, epigenetics, DNA methylation, microRNAs. A total of 52 articles were reviewed and a total of 36 were selected for their quality in relation to methodological design, sample size, updated subject reviews, systematic reviews, and meta-analysis.

**Conclusions:** Epigenetics is one of the phenomena that contribute to the variability in its clinical expression, therefore it is a path, albeit complex from various technological and theoretical edges, on which we must focus our gaze and it is well worth investigating.

**Keywords:** polycystic ovary síndrome; epigenetics; DNA methylation; microRNAs.

Recibido: 24/03/2021

Aprobado: 25/01/2022

## Introducción

La epigenética son los cambios en la expresión génica, que ocurren sin una alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN. Dentro de los mecanismos involucrados en este fenómeno se encuentran la metilación del ADN y el perfil de expresión de los miRNAs.<sup>(1)</sup> Estos cambios explican por qué los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros, lo que se traduce en sus características particulares y la susceptibilidad de desarrollar determinadas enfermedades. Actualmente, algunas de estas ya tienen algún nivel de evidencia sobre la relación con mecanismos epigenéticos,<sup>(2,3,4)</sup> y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) no escapa a este fenómeno.<sup>(5)</sup> Por tal motivo, nos propusimos como objetivo realizar una revisión sobre aspectos de la epigenética del síndrome de

ovario poliquístico para contribuir al conocimiento de esta entidad tan frecuente en la práctica endocrinológica y evidenciar la importancia de la realización de investigaciones en este campo.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 10 años sobre aspectos relacionados con la epigenética en el SOP. Para ello se obtuvieron artículos originales y revisiones en inglés de las bases Pubmed, Google académico, EMBASE y MEDLINE. Se utilizaron como palabras claves: síndrome de ovario poliquístico, epigenética, metilación del ADN y microRNAs. Se revisaron un total de 52 artículos y se seleccionaron un total de 36 por su calidad en relación al diseño metodológico, tamaño muestral, revisiones del tema actualizadas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

## Epigenética del síndrome de ovario poliquístico

### Metilación del ADN en el SOP

La metilación del ADN se refiere específicamente a una reacción enzimática que consiste en la adición de un grupo metilo generalmente en el carbono de la posición 5' del anillo de pirimidina, de una citosina seguida de una guanina, llamados dinucleótidos CpG.<sup>(6)</sup> Es un fenómeno fisiológico importante en la regulación de la expresión de los genes en mamíferos principalmente durante la embriogénesis, y es de vital importancia para mantener el silenciamiento genético con el fin de regular la expresión de los genes y asegurar el desarrollo normal del ser humano, ya que permite la adaptabilidad a las improntas medioambientales incluidos los cambios en los estilos de vida.<sup>(1)</sup> La figura 1 muestra un esquema de la metilación del ADN.

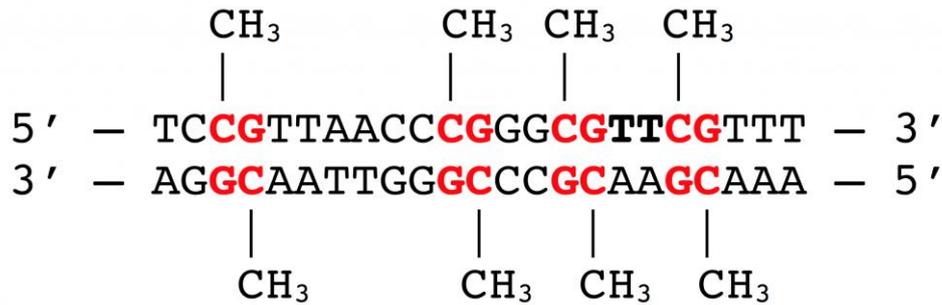


Fig. 1 - Metilación del ADN.

Además, la metilación del ADN está involucrada en procesos esenciales como la represión transcripcional de genes en el cromosoma X inactivo, la coordinación de la expresión moalélica de genes con impronta parental, la gametogénesis y el desarrollo y diferenciación del embrión, entre otros.<sup>(7)</sup> Las alteraciones en la metilación del ADN se han relacionado con la patogenia de varias enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y el cáncer.<sup>(2,3,4)</sup>

El interés en el papel de la metilación del ADN en la patogénesis del SOP se ha puesto en evidencia en los últimos años, lo que ha revelado que las mujeres con SOP tengan un programa epigenético alterado.<sup>(5)</sup> Se han observado alteraciones en la metilación del ADN tanto en la sangre periférica como en el cordón umbilical, así como en los tejidos afectados por la enfermedad (el ovario, el tejido adiposo y el músculo esquelético).<sup>(5)</sup>

En el 2013 se realizó un estudio de barrido de genoma completo<sup>(8)</sup> que demostró diferencias en la metilación de al menos 40 genes entre mujeres con y sin SOP. Además, reveló que existen 79 genes metilados de forma diferente entre las pacientes con SOP y resistencia a la insulina (RI) y las que no tienen RI. Al año siguiente, otro estudio<sup>(9)</sup> de barrido de genoma completo demostró que existen al menos 3 % de sitios diferencialmente metilados. De estos sitios diferencialmente metilados, el 59,8 % se encuentran hipermetilados y 40,2 % hipometilados en las mujeres con el síndrome. Se plantea que estos genes se encuentran implicados en procesos celulares como la regulación de la transcripción, la muerte celular, la apoptosis y la proliferación celular.<sup>(8)</sup> Li y otros<sup>(10)</sup> informaron 52 CpG metilados diferencialmente entre mujeres con SOP y controles utilizando el análisis de metilación del ADN de todo el genoma basado en bisulfito. Resultan interesantes los resultados de este estudio ya que encontró múltiples CpG que alcanzaron una significación en todo el genoma, 87 sitios CpG para el estradiol

y 199 sitios CpG para la prolactina. En este último caso relacionados con la región HLA (antígeno leucocitario humano) del cromosoma 6.

*Ou F.* y otros<sup>(11)</sup> demostraron que el hiperandrogenismo induce alteraciones epigenéticas en el *PPARG1* que está situado en el cromosoma 3p25.2 y codifica un miembro de la subfamilia de receptores nucleares del receptor activado por el proliferador de peroxisoma. Además, en el gen *NCOR1* (correpresor 1 de receptor nuclear) que es un corregulador transcripcional y que contiene varios dominios de interacción con receptores nucleares y se localiza en el cromosoma 17p12-p11.2 y en el gen *HDAC3*, situado en el cromosoma 5q31.3, que codifica la enzima histona deacetilasa de las células de la granulosa. Estos autores<sup>(11)</sup> proponen que estos genes probablemente están involucrados en la disfunción ovárica característica del SOP.

Por su parte *Ting* y otros<sup>(12)</sup> plantean que los dinucleótidos CpG del gen *LMNA*, el cual codifica proteínas denominadas láminas que conforman filamentos intermedios que proporcionan estabilidad y fuerza a las células. Se encuentran hipermetilados en el suero de mujeres con SOP, lo que puede estar relacionado con la RI en estas mujeres. Además, las láminas A y C juegan un papel fundamental en la dinámica de la cromatina y la programación transcripcional durante el desarrollo, y por tanto en el programa transcripcional de varios genes.<sup>(13)</sup> Por otro lado, los defectos en la metilación del ADN del gen *PPARGC1A* se han relacionado también con la RI y los niveles altos de andrógenos séricos en mujeres con el síndrome.<sup>(14)</sup>

La programación intrauterina se ha propuesto como uno de los mecanismos plausibles que causan el SOP.<sup>(15)</sup> Sin embargo, existe poca evidencia sobre alteraciones epigenéticas que pudieran estar relacionadas con la programación intrauterina de la descendencia de pacientes con SOP. En particular, un estudio de metilación del ADN de todo el genoma examinó la sangre del cordón umbilical de mujeres con SOP e informó 614 CpG hipermetilados y 1 066 hipometilados (asociados con 323 genes hipermetilados y 595 genes hipometilados) en comparación con mujeres sin esta condición.<sup>(16)</sup> Resulta interesante que la mayoría de los genes afectados se relacionaran con el metabolismo de la glucosa, los lípidos, las funciones hormonales y la regulación de la inflamación. Se sabe que estos genes pueden estar alterados en el SOP, por tanto se sugiere que la programación intrauterina del fenotipo del SOP podría estar mediada, al menos en parte por la metilación del ADN.<sup>(10,16)</sup>

En el 2015, *Yu* y otros<sup>(17)</sup> realizaron otro estudio de barrido completo del genoma en mujeres con esta condición y encontraron variaciones en los niveles de metilación del

ADN de las regiones genómicas relacionadas con 342 genes en el tejido ovárico de las mismas en comparación con los controles. En este estudio, las regiones genómicas hipermetiladas de las que tenían SOP se distribuyeron preferiblemente en las costas de las islas CpG (regiones genómicas que están a 1-2 kb de una isla CpG) y en promotores con alto contenido de CpG, mientras que las regiones hipometiladas se encontraron en los cuerpos génicos. Wang y otros<sup>(9)</sup> utilizando el análisis de metilación del ADN de todo el genoma basado en bisulfito, informaron que las islas CpG y las costas de las islas CpG estaban hipometiladas en las mujeres con SOP en comparación con aquellas sin el síndrome.

Por su parte, Ji y otros<sup>(18)</sup> informaron que codificada por el gen YAP 1 (Yes-associated protein-1), regula la proliferación de células de la granulosa y su hiperactivación mediada por andrógenos inhibe la ovulación en ratones. Este estudio, además informa que varios CpG en el promotor del gen YAP1 están hipometilados en las células de la granulosa de mujeres con SOP en comparación con los controles. Quizás sea debido a los altos niveles de andrógenos, lo que sugiere que la hiperactivación del YAP1 podría estar mediada por metilación del ADN.

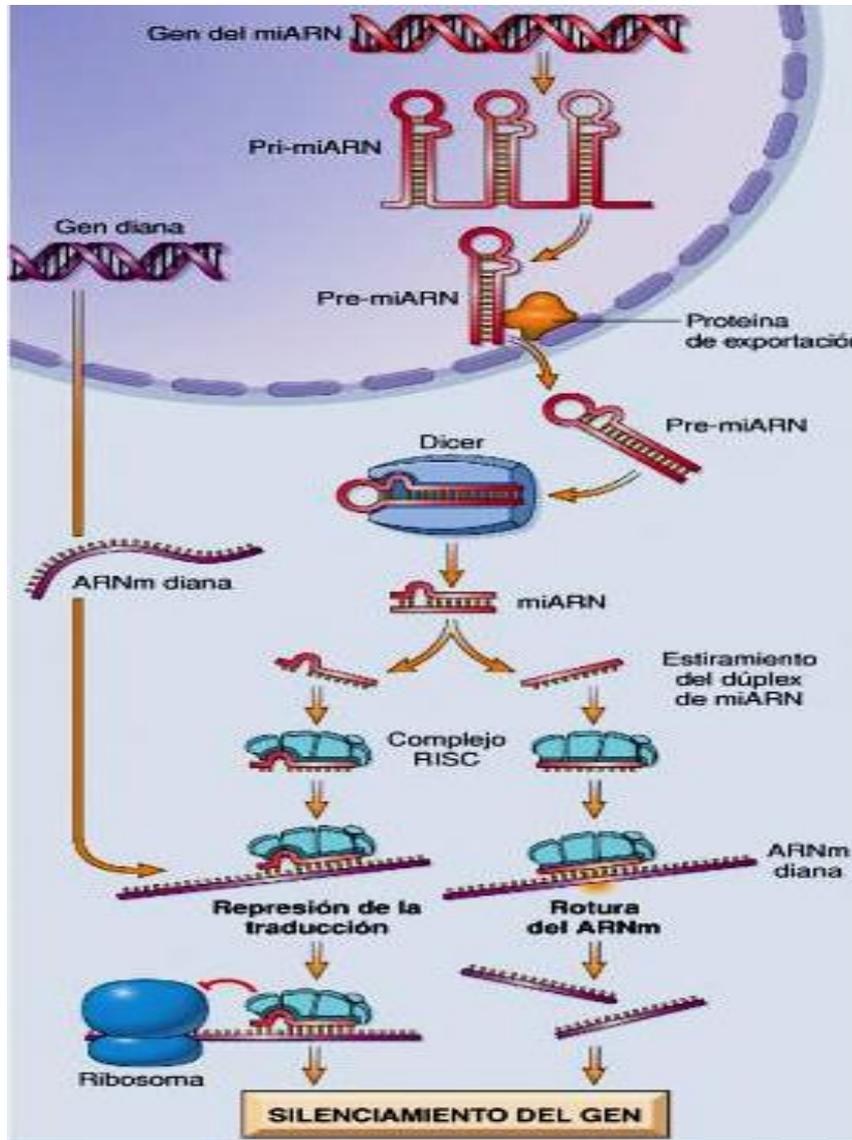
Yu y otros<sup>(19)</sup> publicaron que en células de la granulosa de mujeres con SOP existía una hipermetilación del promotor del gen CYP19A1 en comparación con los controles, lo cual relacionaron con una mayor expresión del RNAm del CYP19A1, y de la proteína codificada por este. En fecha más reciente otro grupo de investigadores<sup>(19)</sup> reportaron en igual grupo de células cambios en la metilación del promotor de varios genes (CD9, BNIP3, EDN2, NR4A1 y LIF) que participan en la síntesis de lípidos y esteroides, así como en su expresión génica. Esto indica que estas variaciones epigenéticas podrían correlacionarse con las alteraciones en las esteroidogénesis y metabolismo observadas en el SOP.<sup>(20)</sup>

De todas estas evidencias se deriva que los factores epigenéticos y en particular la metilación del ADN tiene una participación importante en la patogénesis del síndrome.

### MicroRNAs en el SOP

Los miRNAs, son moléculas de RNA no codificante de una hebra, compuestos por 20-24 nucleótidos que regulan la expresión génica negativamente a través de diferentes mecanismos tanto a nivel traduccional como postraduccional. Los miRNAs son reguladores de la expresión de RNAm que juegan un papel importante en la regulación

de muchos procesos biológicos.<sup>(21)</sup> La expresión anormal de los miRNAs se ha descrito en cáncer, en desordenes metabólicos, en la diabetes, entre otros.<sup>(22,23)</sup> En la figura 2 se muestra el proceso de síntesis y función de los miRNAs.



Tomado de internet.

**Fig. 2** - Síntesis y función de los miRNAs.

En el 2014 se publicó el primer estudio de caracterización sobre miRNA en SOP<sup>(24)</sup> y reportó 8 miRNA sobrerregulados (miR-222, miR-16, miR-19a, miR-106b, miR-30c, miR-146a, miR-24 and miR-186) y uno disminuido (miR-320). Tres de estos presentaron una expresión significativamente más alta en mujeres con SOP, en comparación a las controles (miR-222, miR-146a y miR-30c). En mujeres con SOP los niveles del miR-222 se asoció positivamente a las concentraciones de insulina y los de miR146a se

correlacionó de forma negativa con los niveles de testosterona plasmática. En sujetos con diabetes tipo 2 la expresión del miR-222 también se encontró aumentada. Posiblemente este miRNA se asocie con la sensibilidad a la insulina,<sup>(25)</sup> por lo que es probable que estos miRNAs estén involucrados con la patogénesis del SOP.

Un año antes otro grupo de investigadores<sup>(26)</sup> afirmaron que la expresión de los miRNA-21, miRNA-27b y miRNA-103 se encontraba aumentada en mujeres con SOP obesas, mientras que en hombres y mujeres controles obesos estaban disminuidos. Además, plantearon que el 22, el 11 y el 13 %, respectivamente de la variación en la expresión de estos microRNAs se explica por un efecto negativo de la obesidad y positivo de las concentraciones libres de testosterona sérica. El 13 % de la variación en la expresión del miR-155 se debe a un efecto positivo de la testosterona libre sérica.

En el 2013 se publicó el primer estudio<sup>(27)</sup> sobre miRNA en fluidos foliculares en SOP, el cual encontró que los miR-132 y miR-320 estaban disminuidos en estas pacientes en comparación con aquellas que no tenían esta condición. Sin embargo, otra investigación realizada un año después no confirmó este resultado, lo cual podría estar en relación a que se realizaron en poblaciones de origen étnico diferente.<sup>(28)</sup> Este último estudio además observó una expresión aumentada de 29 miRNA en mujeres con SOP, de estos 5 miRNA (hsa-miR-9, 18b, 32, 34c y 135a) presentaron una sobreexpresión significativa en comparación a los controles. Al mismo tiempo se observó una disminución en la expresión de tres genes IRS2, SYT1 y IL8. Es probable que todos los miRNAs diferencialmente expresados ejerzan un efecto inhibitor sobre estos genes asociados al SOP.<sup>(28)</sup>

En 2018 se publicó un reporte con el objetivo de identificar miRNAs y genes asociados con hiperandrogenismo en el líquido folicular de mujeres con SOP y demostró que los niveles de expresión de miARN (200a-3p, 10b-3p, 200b-3p, 29c-3p, 99a-3p y 125a-5p) aumentaron significativamente, mientras que hubo una expresión disminuida de miR-105-3p en pacientes con SOP con respecto a las mujeres sin el síndrome.<sup>(29)</sup>

Además, del líquido folicular también se han investigado otros componentes del folículo ovárico. Tal es el caso del trabajo de Jiang y otros, 2015<sup>(30)</sup> donde se estudió la expresión de microRNAs en células de la granulosa de mujeres con SOP y encontraron que la expresión de los miRNA-93 y miRNA-107 se encontraban elevada en estas. Las altas concentraciones de insulina aumentaban la expresión del miRNA-93 y disminuían la expresión de CDKN1A, los cuales regulan la proliferación de las células de la granulosa en mujeres con SOP.

En igual año, se realizó otro estudio<sup>(31)</sup> que identificó 59 miRNAs expresados de forma diferente entre mujeres con y sin SOP en células de la granulosa, 21 sobreexpresados y 38 disminuidos. Los que presentaron mayores diferencias fueron miRNA-10a-5p, miRNA-1307-3p, miRNA-423-5p, miRNA-1273g-3p, miRNA-199a-3p, miRNA-185-5p, miRNA-200a-3p, miRNA-92b-3p, miRNA-222-3p y miRNA-223-3p, todos relacionados con genes involucrados en el funcionamiento ovárico. Múltiples genes blancos están implicados en la vía de señalización Notch como el miR-483-5p, que participa en la regulación de la vía Notch y MAPK con sus blancos Notch3 y MAPK3. El miRNA-483-5p tiene una expresión significativamente más alta en las células de la granulosa de mujeres con SOP. Sin embargo, la expresión de la proteína y el mRNA de Notch3 y MAPK3 está significativamente disminuida en las pacientes con SOP.<sup>(30,31)</sup> De esta forma el miRNA483-5p suprime la expresión de sus blancos Notch3 y MAPK3 en las células de la granulosa.

Por otra parte, en las células de la teca se han descrito 27 miRNAs expresados de forma diferente entre mujeres con SOP y RI, mujeres con SOP y sin RI, y mujeres sin SOP.<sup>(32)</sup> Los miRNAs que presentaron una mayor disminución en la expresión fueron miRNA-200a, miRNA-141, miRNA-200c, miRNA-502-3p, miRNA-32, miRNA-92a, miRNA-92b, miRNA-19b, miRNA-1, y let-7g, siendo los posibles genes blancos de estos miRNAs CYP17, GATA6, y IRS-2. Los miRNAs que presentaron la menor expresión entre estos fueron miRNA-141, miRNA-200a, miRNA-92a, miRNA-92b y miRNA-19b. El miR92a y miR92b presentaron como posible blanco al gen IRS-2, que es un regulador clave en la vía de señalización de la insulina.<sup>(32)</sup> La disminución en la expresión de estos miRNAs es consistente con la RI característica del SOP.

Otros autores<sup>(33,34,35,36)</sup> han realizado revisiones sobre el tema y todos concluyen que existe una relación estrecha entre la expresión de los miRNAs y la etiología del SOP. Incluso, *Abdalla* y otros<sup>(36)</sup> plantean que estos hallazgos abren un camino prometedor no solo como diagnóstico sino en la terapéutica del SOP.

En fecha reciente se publicó una revisión sistemática y metaanálisis<sup>(37)</sup> con el objetivo de investigar el valor de diagnóstico y el papel de los miRNAs en la patogénesis del SOP. La misma incluyó inicialmente 21 estudios con un total de 79 miRNAs, de los cuales solo tres miRNAs (miR-29a-5p, miR-320, miR-93) se informaron en más de tres estudios, por lo que finalmente se incluyeron 12 en el análisis cuantitativo del metaanálisis y 21 estudios en la revisión sistemática. A partir de esta revisión se concluyó que los microRNAs miR-29a-5p y miR-320 estaban significativamente asociados al SOP. El análisis

de características operativas con un área bajo el valor de la curva de 0,95 demostró que el miR-29a-5p es el mejor marcador de diagnóstico del SOP.

## Conclusiones

A opinión de los autores las evidencias anteriores demuestran una vez más lo complejo de los mecanismos patogénicos del SOP y apoyan que se trata de una condición de etiología multifactorial. Si desde los años 90 del siglo pasado se comenzaron a identificar genes candidatos y polimorfismos asociados a estos mecanismos, en este siglo además se ha avanzado en demostrar el papel de la epigenética en la fisiopatología del SOP. Si bien en nuestro medio no tenemos conocimiento de estudios sobre el tema, consideramos prudente y oportuno profundizar en todos los procesos que puedan estar implicados en la aparición de esta condición.

La epigenética es uno de los fenómenos que contribuyen a la variabilidad en su expresión clínica, por tanto resulta un camino aunque complejo desde varias aristas tanto tecnológicas como teóricas en que debemos centrar la mirada y bien vale la pena investigar. Incluso *Concha* y otros<sup>(38)</sup> plantea que el enfoque epigenético podría por lo tanto ser una herramienta útil para la clasificación de fenotipos que la genética no puede discriminar. Fenotipos que podrían requerir de un enfoque clínico diferente a través de la dieta, ejercicio y fármacos.

## Referencias bibliográficas

1. Feinberg A. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. JAMA. 2008 [acceso: 10/12/2020];299(11):1345-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349095/>
2. Berson A, Nativio R, Berger S, Bonini N. Epigenetic regulation in neurodegenerative diseases. Trends Neurosciences. 2018 [acceso: 10/12/2020];41(9):587-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885742/>
3. Nebbioso A, Tambaro F, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: moving forward. PLoS Genetics. 2018;14(6):e1007362. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007362>

4. Rosa Garrido M, Chapski D, Vondriska T. Epigenomes in cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2018 [acceso: 10/12/2020];122(11):1586-1607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976233/>
5. Vázquez E, Gómez Y, García E, Reyes C, Reyes E, Camacho I, *et al.* DNA methylation in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Reprod*. 2019 [acceso: 10/12/2020];158(1):27-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959484/>
6. Ilingworth R, Kerr A, Desousa D, Jørgensen H, Ellis P, Stalker J, *et al.* A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. *PLoS Biology*. 2008;6(1):e22. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060022>
7. Senner C. The role of DNA methylation in mammalian development. *Reproductive Biomed Online*. 2011 [acceso: 10/12/2020];22(6):529-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498123/>
8. Shen H, Qiu L, Zhang Z, Qin Y, Cao C, Di W. Genome-wide methylated DNA immunoprecipitation analysis of patients with polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2013 [acceso: 10/12/2020];8(5):e64801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23705014/>
9. Wang X, Wei J, Jiao J, Jiang S, Yu D, Li D. Genome-wide DNA methylation and gene expression patterns provide insight into polycystic ovary syndrome development. *Oncotarget*. 2014 [acceso: 10/12/2020];30(16):6603-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196149/>
10. Li S, Zhu D, Duan H, Ren A, Glintborg D, Andersen M, *et al.* Differential DNA methylation patterns of polycystic ovarian syndrome in whole blood of Chinese women. *Oncotarget*. 2017 [acceso: 10/12/2020];8(13):20656-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27192117/>
11. Ou F, Wang FF, Yin R, Ding GL, El-Prince M, Gao Q, *et al.* A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012 [acceso: 10/12/2020];20(8):911-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349439/>
12. 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 [acceso: 10/12/2020];67(3):1041-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605101/>
13. Solovei I, Wang A, Thanisch K, Schmidt C, Krebs S, Zwerge M, *et al.* LBR and lamin A/C sequentially tether peripheral heterochromatin and inversely regulate differentiation.

- Cell. 2013 [acceso: 10/12/2020];152(3):584-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374351/>
14. 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 [acceso: 10/12/2020];107(2):467-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889100/>
15. Gur EB, Karadeniz M, Turan GA. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes.* 2015 [acceso: 10/12/2020];6(7):936-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499527/>
16. Lambertini L, Saul S, Copperman A, Hammerstad S, Yi Z, Zhang W, *et al.* Intrauterine reprogramming of the polycystic ovary syndrome: evidence from a pilot study of cord blood global methylation analysis. *Frontiers Endocrinol.* 2017 [acceso: 10/12/2020];8:352:e00352. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741701/pdf/fendo-08-00352.pdf>
17. Yu Y, Sun C, Liu Y, Li Y, Wang L, Zhang W. Genome-wide screen of ovary-specific DNA methylation in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2015 [acceso: 10/12/2020];104(1):145-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956362/>
18. Ji S, Liu X, Li B, Zhang Y, Liu H, Zhang Y, *et al.* The polycystic ovary syndrome-associated gene *Yap1* is regulated by gonadotropins and sex steroid hormones in hyperandrogenism-induced oligo-ovulation in mouse. *Molecular Hum Reprod.* 2017 [acceso: 10/12/2020];23(10):698-707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961951/>
19. Yu Y, Sun C, Liu Y, Li Y, Wang L, Zhang W. Promoter methylation of *CYP19A1* gene in chinese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2013 [acceso: 10/12/2020];76(4):209-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157654/>
20. Pan J, Tan Y, Wang F, Hou N, Xiang Y, Zhang J, *et al.* Aberrant expression and DNA methylation of lipid metabolism genes in PCOS: a new insight into its pathogenesis. *Clinical Epigenetics.* 2018 [[acceso: 10/12/2020];10:6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0442-y>
21. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol.* 2009 [acceso: 10/12/2020];11(3):228-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255566/>

22. Fernández Valverde S, Taft R, Mattick J. MicroRNAs in  $\beta$ -cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications. *Diabetes*. 2011 [acceso: 10/12/2020];60(7):1825-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21709277/>
23. Hulsmans M, De Keyzer D, Holvoet P. MicroRNAs regulating oxidative stress and inflammation in relation to obesity and atherosclerosis. *FASEB J*. 2011 [acceso: 10/12/2020];25(8):2515-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21507901/>
24. Long W, Zhao C, Ji C, Ding H, Cui Y, Guo X, *et al*. Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers. *Cell Physiol Biochem*. 2014 [acceso: 10/12/2020];33(5):1304-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802714/>
25. Ortega F, Mercader J, Moreno Navarrete J, Rovira O, Guerra E, Esteve E, *et al*. Profiling of circulating micrornas reveals common micrornas linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes Care*. 2014 [acceso: 10/12/2020];37(5):1375-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24478399/>
26. Murri M, Insenser M, Fernández Durán E, San Millán J, Escobar Morreale H. Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 [acceso: 10/12/2020];98(11):1835-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037889/>
27. Sang Q, Yao Z, Wang H, Feng R, Wang H, Zhao X, *et al*. Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 [acceso: 10/12/2020];98(7):3068-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23666971/>
28. Roth L, McCallie B, Alvero R, Schoolcraft W, Minjarez D, Katz Jaffe M. Altered microRNA and gene expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2014 [acceso: 10/12/2020];31(3):355-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390626/>
29. Xue Y, Lv J, Xu P, Gu L, Cao J, Xu L. Identification of microRNAs and genes associated with hyperandrogenism in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *J Cell Biochem*. 2018 [acceso: 10/12/2020];119(5):3913-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193229/>
30. Jiang L, Huang J, Li L, Chen Y, Chen X, Zhao X, *et al*. MicroRNA-93 promotes ovarian granulosa cells proliferation through targeting CDKN1A in polycystic ovarian

- syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 [acceso: 10/12/2020];100(5):729-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695884/>
31. Xu B, Zhang Y, Tong X, Liu Y. Characterization of microRNA profile in human cumulus granulosa cells: Identification of microRNAs that regulate Notch signaling and are associated with PCOS. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 [acceso: 10/12/2020];15:404: 26-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622783/>
32. Lin L, Du T, Huang J, Huang L, Yang D. Identification of differentially expressed microRNAs in the ovary of polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism and insulin resistance. *Chin Med J (Engl).* 2015 [acceso: 10/12/2020];128(2):169-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837833/>
33. Sørensen A, Udesen P, Wissing M, Englund A, Dalgaard L. MicroRNAs related to androgen metabolism and polycystic ovary syndrome. *Chem Biol Interact.* 2016 [acceso: 10/12/2020];259(A):8-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270454/>
34. Chen B, Xu P, Wang J, Zhang C. The role of miRNA in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene.* 2019 [acceso: 10/12/2020];706:91-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054362/>
35. Chen Z, Ou H, Wu H, Wu P, Mo Z. Role of microRNA in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *DNA Cell Biol.* 2019 [acceso: 10/12/2020];38(8):754-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305133/>
36. Abdalla M, Deshmukh H, Atkin SL, Sathyapalan T. MiRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review. *Life Sci.* 2020 [acceso: 10/12/2020];259:118174. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745529/>
37. Descual R, Suneja A. Dissecting the role of micro-RNAs as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020 [acceso: 10/12/2020];113(3):661-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192599/>
38. Concha F, Sir T, Recabarren S, Pérez F. Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chile.* 2017 [acceso: 10/12/2020];145(7):907-15. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n7/0034-9887-rmc-145-07-0907.pdf>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.