

ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS EM FTO, GSTM1 E SOD2 COM A ANÁLISE BIOQUÍMICA NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UM ESTUDO DE CASO

Genômica Brasil, 1ª edição, de 10/04/2021 a 11/04/2021
ISBN dos Anais: 978-65-89908-01-2

FERREIRA; Alana Ferreira¹, SANTOS; Rafaela², TEIXEIRA; Carolynne³, FILIPPI; Rosana De⁴, RIEGEL; Glaube⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma endocrinopatia que afeta mundialmente 15% das mulheres em idade reprodutiva¹. Hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e infertilidade compreendem alguns dos fenótipos da SOP². Devido à variabilidade clínica, vários aspectos nutrigenéticos e epigenéticos relacionados ao estresse oxidativo (EO) e a obesidade podem estar associados à gênese da doença^{3,4}. **OBJETIVOS:** Relacionar polimorfismos envolvidos na SOP que atuam no processo de infertilidade feminina com os resultados bioquímicos para melhor adequação nutricional. **MÉTODO:** Estudo de caso, com coleta de dados feita em prontuário eletrônico no período de setembro de 2020 a janeiro de 2021. Paciente feminina, 31 anos, diagnóstico de SOP, anovulação, com tentativas de gravidez sem êxito. Foi realizada análise de resultados dos exames bioquímicos, genotipagem por NGS (next-generation sequencing) das variantes de FTO (rs9939609), GSTM1 (rs2071487 e rs74837985) e SOD2 (rs4880) e intervenção terapêutica. **RESULTADOS:** Paciente apresenta genótipo nulo em GSTM1, família das enzimas Glutathionas S-transferase, o maior grupo de genes de destoxificação atualmente⁵. Os polimorfismos destes reduzem as atividades de desintoxicação das enzimas GSTM1 aumentando a suscetibilidade à SOP pelo EO⁶. Contudo, estudos não associaram a ação nula da GSTM1 e SOP isoladamente, apenas em combinação^{7,8,9}. Em relação à SOD2, a presença de genótipo em heterozigose está associada à redução da atividade da enzima superóxido dismutase, que utiliza o manganês como cofator¹⁰. Deduz-se que a capacidade enzimática e antioxidante da paciente pode ser alterada, sendo um fator agravante para SOP, pois as dosagens de zinco de 64 µg/dL (70 a 120 µg/dL), cobre de 164,6 µg/dL (80 a 155 µg/dL) corroboram com aumento do EO apresentado pelo desequilíbrio da relação zinco/cobre, indicando a menor capacidade destoxicante através da elevação sérica de 16,9 µg/L do alumínio (<10 µg/L). Porém, apesar do perfil genético para homozigose em FTO ser um fator de risco para SOP, a resistência insulínica e aumento da gordura corporal, quadro clássico da doença, a manifestação fenotípica encontrada diverge do genótipo, visto que os achados bioquímicos, insulina 3,7 u/ml (2,6 a 24,9 µU/ml), glicose 83 mg/dL (70 a 100 mg/dL), Hb1Ac 5,2% (<5,7%) estão adequados, não correspondendo com a associação ao quadro de SOP. Estudos apontam que mulheres com SOP têm alterações metabólicas que são fatores de risco para resistência à insulina, obesidade central e diabetes, contudo a paciente apresenta baixo IMC de 17,8 kg/m² (18,5 a 24,9 kg/m²) e CA de 71 cm (<80 cm), além dos níveis bioquímicos endócrinos adequados, não refletindo o quadro clínico padrão de SOP¹¹. A conduta nutricional foi direcionada para uma melhor resposta metabólica e favorecimento do perfil de estresse oxidativo, fertilidade e detoxificação, com base da herdabilidade genética. Recomendou-se a suplementação de Cholella (6g), Coenzima Q10 (200mg), vitamina E (100mg), vitamina C (200mg), vitamina D (2000UI), zinco quelado (15mg), magnésio dimaltato (200mg) e selênio (50mcg) aumentando a capacidade enzimática e antioxidante da paciente. **CONCLUSÃO:** Sendo o teste nutrigenético uma ferramenta preditiva, e a SOP uma patologia poligênica associada à infertilidade, modificações epigenéticas que vão além da sequência do DNA e são influenciadas pelo estilo de vida, podem modular o quadro clínico. Sugerimos a realização de estudos para avaliação de painéis específicos que tragam mais informações clínicas e possibilidades de intervenções à SOP e à infertilidade.

REFERÊNCIAS

1. DAPAS, M et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. **PLoS Med** 17(6): e1003132.2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>.
2. ZHANG, Jingshun; BAO, Yigang; ZHOU, Xu; ZHENG, Lianwen. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. **Reprod Biol Endocrinol**. v. 17, n. 67. Aug. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>

¹ Sem vínculo, alaperes@yahoo.com.br

² Sem vínculo, rafaelasantosnutricionista@gmail.com

³ Sem vínculo, teixeiracarlynn@gmail.com

⁴ Sem vínculo, rfilippi@gmail.com

⁵ Sem vínculo, glaube.riegel@gmail.com

3. KHAN, Muhammad Jaseem; ULLAH, Anwar; BASIT, Sulman. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): current perspectives. **The Application Of Clinical Genetics**, [S.L.], v. 12, p. 249-260, dez. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/tacg.s200341>.
4. ESCOBAR-MORREALE, Héctor F.. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **Nat Rev Endocrinol**. May;14(5):270-284. 2018. <http://doi:10.1038/nrendo.2018.24>. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569621.
5. SAVIĆ-RADOJEVIĆ, A et al. Glutathione S-transferase (GST) polymorphism could be an early marker in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) - an insight from non-obese and non-insulin resistant adolescents. **Endokrynol Pol**. 2018;69(4):366-374. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29952411. <http://doi:10.5603/EP.a2018.0034>.
6. AZEVEDO, Mariana Mendes Porto et al. Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 66, n. 11, p. 1560-1565, Nov. 2020. doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1560
7. BABU, K Arvind et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 194-200, jan. 2004. Elsevier BV. [http://doi:10.1016/s1472-6483\(10\)62129-3](http://doi:10.1016/s1472-6483(10)62129-3).
8. ALVES, Maria Manuel Casteleiro et al. Women with polycystic ovary syndrome and other causes of infertility have a higher prevalence of GSTT1 deletion. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 892-901, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.010>.
9. CHUNG, Youn Kyung et al. Association Between Polycystic Ovary Syndrome and the Polymorphisms of Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor, Glutathione-S-transferase T1, and Glutathione-S-transferase M1 Genes. **Gynecological Endocrinology**, [S.L.], p. 1-4, 30 out.2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1832066>.
10. HERMAN, Rok et al. Genetic Variability in Antioxidative and Inflammatory Pathways Modifies the Risk for PCOS and Influences Metabolic Profile of the Syndrome. **Metabolites**. [S.L.], v. 10, n. 11, p. 439, 29 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo10110439>.
11. LI, Tao et al. Common variant rs9939609 in gene FTO confers risk to polycystic ovary syndrome. **PLoS One**. 2013;8(7):e66250. Jul 2013. <http://doi:10.1371/journal.pone.0066250>.

ABSTRACT

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS IN FTO, GSTM1 AND SOD2 WITH BIOCHEMICAL ANALYSIS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A CASE STUDY

INTRODUCTION: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrinopathy that affects 15% of women of reproductive age worldwide¹. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and infertility comprise some of the PCOS phenotypes². Due to clinical variability, several nutrigenetic and epigenetic aspects related to oxidative stress (OS) and obesity may be associated with the genesis of the disease^{3,4}. OBJECTIVES: Associate polymorphisms involved in PCOS that act in the female infertility process with the biochemical results for better nutritional adequacy. METHOD: Case study of a female patient, 31 years old, diagnosed with PCOS, anovulation, with unsuccessful pregnancy attempts, BMI: 17.8 kg / m², abdominal circumference (AC 78 cm); biochemical tests: Insulin (3.7u / ml), glucose (83mg / dL), glycated hemoglobin (Hb1Ac) (5.2%), aluminum (16.9 µg / L), zinc (64 µg / dL), copper (164.6 µg / dL). Genotyping by NGS (next-generation sequencing) of the FTO (rs9939609), GSTM1 (rs2071487 and rs74837985) and SOD2 (rs4880) variants. RESULTS: The patient has a null genotype in GSTM1, a family of enzymes Glutathione S-transferase, currently the largest group of detoxification genes⁵. Their polymorphisms reduce the detoxification activities of the GSTM1 enzymes, increasing the susceptibility to PCOS by OS⁶. However, studies have not associated the null action of GSTM1 and PCOS alone, only in combination^{7,8,9}. In relation to SOD2, the presence of a heterozygous genotype is associated with a reduction in the activity of the superoxide dismutase enzyme, which uses manganese as a cofactor¹⁰. It is inferred that the patient's enzymatic and antioxidant capacity can be altered, being an aggravating factor for PCOS, since zinc (64µg / dL), copper (164.6 µg / dL) measurements corroborate with the increase in OS presented by the imbalance of zinc / copper ratio, indicating the lowest detoxifying capacity through the elevation of aluminum serum (16.9 µg / L). However, despite the genetic profile for homozygosity in FTO being a risk factor for PCOS, insulin resistance and increase in body fat, a classic condition of the disease, the phenotypic manifestation found differs from the genotype, since the biochemical findings of insulin (3, 7u /

¹ Sem vínculo, alaperes@yahoo.com.br

² Sem vínculo, rafaelasantosnutricionista@gmail.com

³ Sem vínculo, teixeiracarolynne@gmail.com

⁴ Sem vínculo, rdfilippi@gmail.com

⁵ Sem vínculo, glaupe.riegel@gmail.com

ml), glucose (83mg / dL), Hb1Ac (5.2%) are adequate, not corresponding to the association with PCOS. Studies indicate that women with PCOS have metabolic changes that are risk factors for insulin resistance, central obesity and diabetes. However the patient has a low BMI (17.8 kg / m²) and AC (78 cm), in addition to adequate endocrine biochemical levels, not reflecting the standard clinical picture of PCOS¹¹. Nutritional approach was directed to metabolic changes associated with improved quality of life and fertility. Low carb and ketogenic diet cycles, supplementation of Chorella (6g), Coenzyme Q10 (200mg), vitamin E (100mg), vitamin C (200mg), vitamin D (2000UI), chelated zinc (15mg), magnesium dimalate (200mg) and selenium (50mcg) increasing the patient's enzymatic and antioxidant capacity. **CONCLUSION:** Since the nutrigenetic test is a predictive tool, and PCOS is a polygenic pathology associated with infertility, epigenetic changes that go beyond the DNA sequence and are influenced by lifestyle, can modulate the clinical picture. We suggest conducting studies to evaluate specific panels that bring more clinical information and possibilities for interventions to PCOS and infertility.

KEYWORDS: Oxidative stress; Epigenetics; Infertility; Polycystic Ovary Syndrome; Nutrigenetics.

REFERÊNCIAS

1. DAPAS, M et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. **PLoS Med** 17(6): e1003132.2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>.
2. ZHANG, Jingshun; BAO, Yigang; ZHOU, Xu; ZHENG, Lianwen. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. **Reprod Biol Endocrinol**. v. 17, n. 67. Aug. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>
3. KHAN, Muhammad Jaseem; ULLAH, Anwar; BASIT, Sulman. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): current perspectives. **The Application Of Clinical Genetics**, [S.L.], v. 12, p. 249-260, dez. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/tacg.s200341>.
4. ESCOBAR-MORREALE, Héctor F.. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **Nat Rev Endocrinol**. May;14(5):270-284. 2018. <http://doi:10.1038/nrendo.2018.24>. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569621.
5. SAVIĆ-RADOJEVIĆ, A et al .Glutathione S-transferase (GST) polymorphism could be an early marker in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) - an insight from non-obese and non-insulin resistant adolescents. **Endokrynol Pol**. 2018;69(4):366-374. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29952411. <http://doi:10.5603/EP.a2018.0034>.
6. AZEVEDO, Mariana Mendes Porto et al. Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 66, n. 11, p. 1560-1565, Nov. 2020. <doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1560>
7. BABU, K Arvind et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 194-200, jan. 2004. Elsevier BV. [http://doi:10.1016/s1472-6483\(10\)62129-3](http://doi:10.1016/s1472-6483(10)62129-3).
8. ALVES, Maria Manuel Casteleiro et al. Women with polycystic ovary syndrome and other causes of infertility have a higher prevalence of GSTT1 deletion. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 892-901, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.010>.
9. CHUNG, Youn Kyung et al. Association Between Polycystic Ovary Syndrome and the Polymorphisms of Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor, Glutathione-S-transferase T1, and Glutathione-S-transferase M1 Genes. **Gynecological Endocrinology**, [S.L.], p. 1-4, 30 out.2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1832066>.
10. HERMAN, Rok et al. Genetic Variability in Antioxidative and Inflammatory Pathways Modifies the Risk for PCOS and Influences Metabolic Profile of the Syndrome. **Metabolites**. [S.L.], v. 10, n. 11, p. 439, 29 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo10110439>.
11. LI, Tao et al. Common variant rs9939609 in gene FTO confers risk to polycystic ovary syndrome. **PLoS One**. 2013;8(7):e66250. Jul 2013. <http://doi:10.1371/journal.pone.0066250>.

¹ Sem vínculo, alaperes@yahoo.com.br

² Sem vínculo, rafaelasantosnutricionista@gmail.com

³ Sem vínculo, teixeiracarolynne@gmail.com

⁴ Sem vínculo, rdlippi@gmail.com

⁵ Sem vínculo, glaupe.riegel@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Estresse Oxidativo, Epigenética, Infertilidade, Síndrome dos Ovários Policísticos, Nutrigenética

¹ Sem vínculo, alaperes@yahoo.com.br
² Sem vínculo, rafaelasantosnutricionista@gmail.com
³ Sem vínculo, teixeiracarolynne@gmail.com
⁴ Sem vínculo, rdfilippi@gmail.com
⁵ Sem vínculo, glaupe.riegel@gmail.com