مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۴، صفحه‌های ۳۱۳ ـ ۳۰۳ (مهر ـ آبان ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

مواجهه جنینی با مقادیر مازاد آندروژن‌ها و اثرات آن‌ها بر بیان ژن‌ها

مرضیه صالحی جهرمی[۱]، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی[۱]، دکتر آزیتا زاده‌وکیلی[۲]

۱) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، ولنجک، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر آزیتا زاده‌وکیلی؛
e-mail: azitavakili@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: مواجهه با مقادیر مازاد آندروژن‌ها در دوران پیش از تولد، به عنوان یک عامل محیطی مؤثر بر اپی‌ژنوم جنین و هم‌چنین عامل زمینه‌ساز بروز فنوتیپ‌های ویژه در بزرگسالی، در دهه‌های اخیر موضوع پژوهش‌های بسیاری بوده است. نتایج مطالعات مولکولی متعدد این واقعیت را نشان دادند که مواجهه با آندروژن‌ها، در مقاطع خاصی از رشد و تکامل جنین، فرآیندهای سلولی و به دنبال آن فرآیند تکامل بافت‌ها و اندام‌ها را به گونه‌ای متأثر می‌سازند که در نهایت به تغییرات فنوتیپی و رفتاری جاندار در بزرگسالی منجر می‌شود؛ که یکی از اصلی‌ترین این تغییرات ایجاد استعداد ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بزرگسالی است. هورمون تستوسترون به عنوان مهم‌ترین آندروژن در دوران جنینی، دارای اثراتی مداخله‌گر در مسیرهای متابولیک و اندوکرین است که بسیاری از آن‌ها از طریق تغییرات اپی‌ژنتیک اعمال می‌شوند. با شناخت مسیرهای منحرف شده منتهی به ایجاد شرایط بیماری و در نظر گرفتن امکان مداخله در سطح مولکولی در این مسیرها، می‌توان کنترل شرایط دوران پیش از تولد را اولین و مهم‌ترین گام در پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های مرتبط در نظر گرفت. این مقاله، به مرور مطالعات انجام شده درباره تغییرات اپی‌ژنتیکی و بیان ژن‌های مسیرهای مختلف بیولوژیکی ناشی از مواجهه پیش از تولد با مقادیر مازاد آندروژن، با تکیه بر بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان یک مدل مناسب برای نمایش اثرات این مواجهه، می‌پردازد.

واژگان کلیدی: مواجهه پیش از تولد، آندروژن مازاد، اپی‌ژنتیک، بیان ژن، تکامل جنینی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک
دریافت مقاله: ۹۵/۵/۴ـ دریافت اصلاحیه: ۹۵/۶/۱۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۵/۶/۱۶

مقدمه

شواهد اپیدمیولوژیکی و بالینی مختلفی، وجود ارتباط بین شرایط محیط پیش از تولد و خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف و فنوتیپ‌های ویژه در بزرگسالی را نشان می‌دهند. اولین مشاهدات در این‌باره، به ارتباط بین وزن پایین هنگام تولد، که شاخصی از شرایط نامساعد دوران پیش از تولد است، با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی و متابولیکی بزرگسالی برمی‌گردد.[۱] محیط رشد جنینی، نه تنها بقای جنین، بلکه فنوتیپ بزرگسالی‌اش را نیز متاثر می‌کند. ناهنجاری محیط رشد جنین که شامل فقر غذایی، کمبود اکسیژن و عدم تعادل هورمونی است، می‌تواند تمایز و رشد اندام‌ها را به سمتی هدایت کند که بدکاری یا عدم کارایی اندام‌ها را به همراه داشته باشد.[۲،۳] چنین شرایطی علاوه بر اثراتی که بر سلامت دوران بزرگسالی دارد، ممکن است اثرات فرانسلی نیز در پی داشته باشد. تأثیر عوامل محیطی بر عملکرد آتی بافت‌ها و اندام‌ها با واسطه‌ی ایجاد تغییر در شیوه‌ی استفاده از ژن‌ها، یا به عبارتی تغییر در الگوی بیان آن‌ها اعمال می‌شود. این تغییرات، بدون برهم زدن توالی نوکلئوتیدی ژن‌ها و به طور عمده با ایجاد دگرگونی در ساختار فضایی و/ یا میزان دسترسی اجزای سیستم

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

رونویسی به توالی‌های تنظیمی ژن‌ها اعمال می‌شود و تغییرات اپی‌ژنتیک نامیده می‌شود.

در میان عوامل محیطی، نقش هورمون‌ها در ایجاد تغییر و تحول در سازوکارهای زیستی سلول بسیار برجسته است. تغییرات اپی‌ژنتیکی به وجود آمده از اثرات هورمون‌های استروئیدی، به ویژه آندروژن‌ها و استروژن، در دوران جنینی پدیده‌ای غیر قابل چشم‌پوشی است؛ چرا که این هورمون‌ها، در اتصال به گیرنده‌ی درون سیتوپلاسمی خود، قادر به القای تغییر در اپی‌ژنوم، یا به عبارتی پروفایل بیانی سلول و بافت، خواهند بود. در میان آندروژن‌ها، نقش تستوسترون و دی هیدروکسی تستوسترون در رشد و تکامل دستگاه‌های مختلف بدن پستانداران از سایر آندورژن‌ها پررنگ‌تر است. به عنوان مثال، تستوسترون نقش مهمی در تکامل سیستم اعصاب مرکزی پستانداران بازی می‌کند؛ به طوری که تکامل مورفولوژیکی و الگوهای رفتاری وابسته به جنس در بزرگسالی توسط وجود یا عدم وجود این هورمون در مراحل بحرانی و حساس رشد و تکامل سیستم عصبی تعیین می‌شود.[۴] با توجه به حضور گیرنده‌ی آندروژن در سلول‌های عصبی سراسر مغز،[۵] و این که پیام اولیه‌ی راه‌اندازی اکثر مسیرهای عصبی و واکنش‌های زیستی از مغز آغاز می‌شود، تأثیر میزان نامتعادل این هورمون‌ها بر تکامل عصبی و پیامدهای آن مهم به نظر می‌رسد.[۶] در مناطقی از مغز که گیرنده‌های تستوسترون و یا متابولیت‌های آن قرار دارند، می‌توان تأثیر این هورمون بر الگوهای مرگ و بقای سلولی، ارتباطات عصبی و عملکردهای عصبی- شیمیایی سلول‌های عصبی را به وضوح مشاهده کرد.[۷،۸]

هیپرپلازی آدرنال بهترین مثال از تأثیر آندروژن مازاد دوران جنینی بر اپی‌ژنوم و به دنبال آن فنوتیپ نوزاد است؛ به طوری که مردانه شدن اندام جنسی[i] در جنین‌های دختر (46,XX) به دلیل ابتلای مادر به فرم کلاسیک هیپرپلازی آدرنال[ii]،[۹] و هم‌چنین رفتار مردانه[iii] دخترانـــی که با هیپرپلازی آدرنال زاده می‌شوند، نتیجه‌ی تأثیر مواجهه با آندروژن مازاد در دوران جنینی است.[۱۰] در جنین‌های دختری که مبتلا به فرم کلاسیک هیپرپلازی مادرزادی آدرنال هستند، تغییرات رفتاری در کودکی با کاهش رضایت جنسی زنانه و کاهش تمایل به جنس مخالف در بزرگسالی همراه خواهد بود. نتایج مطالعات نشان‌دهنده‌ی کاهش فاکتورهای رشد مثل IGF-1[iv] و بروز تغییرات متابولیک منجر به مقاومت به انسولین و نقص در ترشح انسولین در حیواناتی است که در مراحل اولیه جنینی با آندروژن مازاد مواجه شده‌اند.[۱۱-۱۵] افزایش احتمال ابتلا به بیماری‌های شایعی مثل آترواسکلروزیس،[۱۶] سرطان پروستات،[۱۷] سرطان پستان[۱۸] و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)[۱۹،۲۰] در زنان، و اختلال در سیستم تولیدمثلی و کاهش باروری در مردان،[۲۱] در اثر مواجهه جنینی با آندروژن مازاد، گویای آن است که هورمون تستوسترون، به عنوان یک عامل محیطی، دارای اثرات مداخله‌گری در مسیرهای متابولیک و آندوکرین است.

در PCOS، به عنوان یکی از اصلی‌ترین نتایج مواجهه پیش از تولد با آندروژن مازاد، آندروژن با اثر بر ژن‌های مرتبط با این سندرم، ساز و کارهای انتقال پیام درون سلولی را تغییر داده و باعث تغییر بیان ژن‌هایی می‌شود که فرآیند ساخت استروئیدها توسط سلول‌های تکا، در جهت تولید آندروژن بیشتر، را افزایش می‌دهند.

افزون بر شواهد انسانی، مدل‌های حیوانی نیز تأثیر مواجهه آندروژن مازاد بر جنین را، به صورت تأثیر بر عملکرد ژن‌های مسیرهای مختلف در دوران بزرگسالی، نشان داده‌اند و اغلب این مدل‌ها بر اساس فنوتیپ‌های PCOS طراحی شده‌اند. به طور کلی، مهم‌ترین تغییرات ناشی از مواجهه پیش از تولد با آندروژن مازاد در مسیرهای متابولیکی، مسیر ساخت استروئیدها، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدانی و مسیرهای پیام رسانی رخ می‌دهند که با واسطه‌ی تغییرات اپی‌ژنتیکی ژن‌های دخیل ایجاد می‌شوند. این نوشتار، نتایج بررسی‌های انجام شده بر روی نمونه‌های انسانی و مدل‌های حیوانی، بیشتر مدل‌های PCOS، در مورد تأثیر آندروژن مازاد جنینی در ایجاد تغییر بیان ژن‌ها و پیامدهای آن‌ها را مرور و بررسی خواهد کرد.

تغییر بیان ژن‌های مسیرهای متابولیسم قند و لیپید

یکی از اصلی‌ترین مسیرهایی که تحت تأثیر آندروژن قرار می‌گیرد، مسیر پیام‌رسانی انسولین و سوخت و ساز قندها و لیپیدهاست. بهترین مثال از این تاثیرپذیری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که احتمال ابتلا به آن با مواجهه

i - Genital Masculinization
ii - Adrenal Hyperplasia
iii - Behavioral Masculinization
iv - Insulin-like Growth Factor-1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

پیش از تولد با آندروژن مازاد افزایش می‌یابد. بروز ناهنجاری‌های متابولیکی در دخترانی که از مادران مبتلا به PCOS زاده می‌شوند، بیشتر از سایرین است که می‌تواند نتیجه‌ای از هیپرآندروژنمی در این مادران باشد.[۲۲] مقاومت به انسولین، به عنوان اساسی‌ترین ناهنجاری متابولیکی در بیماران مبتلا به این سندرم است.[۲۲] افزایش بیان ژن‌های دخیل در تکامل و عملکرد جزایر بتای پانکراس، شامل انسولین، گیرنده‌ی انسولین، PDX1[i] و IGF1-R[ii] در مدل‌های گوسفندی PCOS، حاصل از القای آندروژن، نیز به روشنی مشاهده شده است.[۲۳] در مدل‌های موشی بیماری نیز افزایش بیان گیرنده‌های آلفا و بتای استروژن، و گیرنده‌های آندروژن و ۱۷-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز۲ در مواجهه با آندروژن مازاد رخ می‌دهد که همگی در مسیر ساخت استروئیدهای جفتی و در نهایت سوخت و ساز لیپید نقش دارند.[۲۴]

آدیپسین یک سرین پروتئاز مترشحه از بافت چربی است که در سوخت و ساز چربی‌ها و فرایندهای فیزیولوژیک مرتبط با تعادل انرژی نقش دارد.[۲۵] در موش‌های صحرایی نری که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، بیان آدیپسین کاهش می‌یابد. در همین مدل، بیان سوبسترای گیرنده‌ی انسولین۱-[iii] و گیرنده‌های آدرنژیک α1-D نیز کمتر می‌شود.[۲۶] بیماری‌هایی مثل کبد چرب غیر الکلی[iv] و افزایش ترشح انسولین، که از عوارض متابولیکی PCOS هستند؛[۲۷،۲۸] در گوسفندان مواجهه شده با آندروژن جنینی بروز می‌کنند. علاوه بر این، پیشنهاد می‌شود که افزایش بیان ژن‌های مربوط به سوخت و ساز گلوکز، پیام‌رسانی انسولین، گیرنده‌های کبدی آندروژن و گلوکوکورتیکوئیدها، UDP- گلوکز سرامید گلوکوزیل ترانسفراز (UGCG)[v]، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF)[vi] و تغییر میزان ترشح و تولید برخی از آنزیم‌های کبدی، مثل MAP2K4[vii]، در این مدل حیوانی می‌تواند به دلیل تأثیر مستقیم آندروژن مازاد جنینی بر سوخت و ساز و عملکرد کبد باشد.[۲۹] در زاده‌های ماده‌ی یک مدل موشی PCOS، که از تیمار با یک دوز تستوسترون در روز بیستم جنینی ایجاد شده بودند، نیز مقاومت به انسولین، و افزایش وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی مشاهده شد.[۱۵] افزایش سطح گلوکز ناشتا، سطح انسولین و لپتین و هم‌چنین افزایش مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی ماده‌ی بالغی که در دوران جنینی در معرض ۵-α-دی‌هیدروکسی تستوسترون قرار گرفته بودند، نیز گزارش شده است. در همین مدل حیوانی، فسفوریلاسیون متأثر از انسولین AKT، یا همان پروتئین کیناز B، نیز در ماهیچه‌های اسکتی وجود دارد. همه اینها شواهدی دال بر این واقعیت هستند که آندوژن مازاد جنینی، از طریق ایجاد مقاومت به انسولین طی بلوغ جاندار، باعث به وجود آمدن بی‌نظمی‌های متابولیکی و نقص مسیر AKT و IRS[viii] پیام‌رسانی انسولین می‌شود.[۳۰]

ژن‌های مسیر ساخت استروئیدها

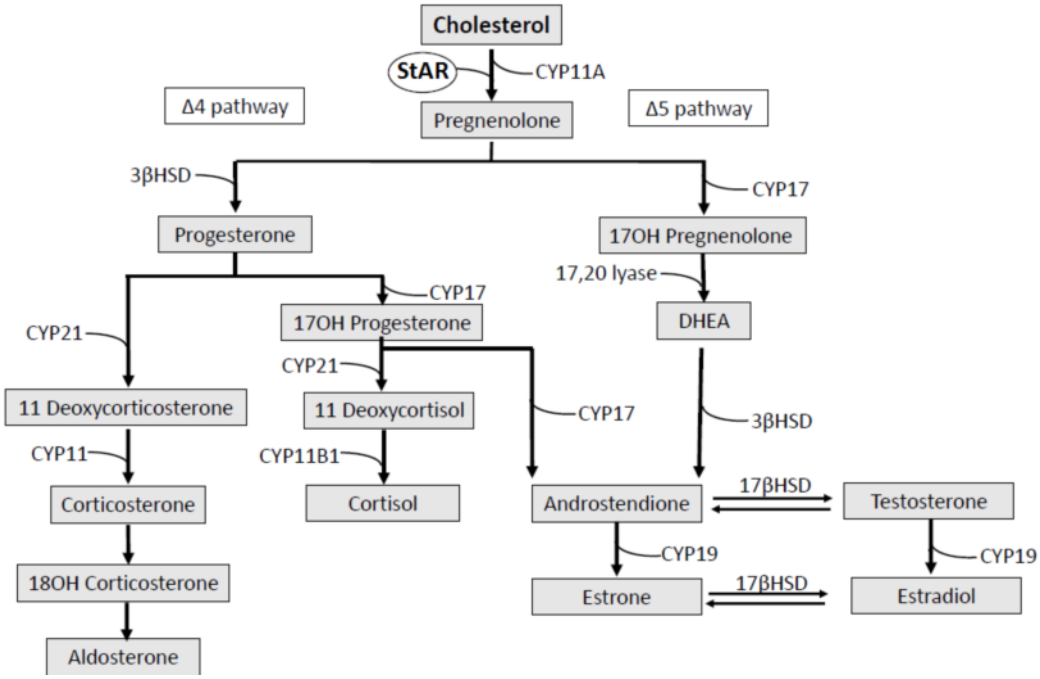
با توجه به عوارض ناشی از مواجهه با آندروژن مازاد، ژن‌های دخیل در مسیر ساخت هورمون‌های استروئیدی، که همگی با پیش‌ساز کلسترول آغاز می‌شوند، از نامزدهای ایفای نقش در بروز این عوارض هستند. شکل ۱ مسیر ساخت هورمون‌های استروئیدی و آنزیم‌های دخیل در آن را نشان می‌دهد.

در موش‌های صحرایی نری که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، کاهش بیان پروتئین‌ها و آنزیم‌های دخیل در مسیر ساخت استروئیدها، از قبیل StAR, CYP17 و CYP11، رخ می‌دهد.[۳۱] در مدل‌های ماده نیز کاهش میزان mRNAی گیرنده‌ی آندروژن، LHR, [ix]StAR, CYP17, CYP19, CYP11 [۳۲] و هم‌چنین چنین گیرنده‌های α و βی استروژن گزارش شده است.[۱۲،۳۲] لازم به ذکر است که StAR، یک پروتئین تنظیم کننده‌ی غشای میتوکندری است که توسط ژن StARD1 کد می‌شود و وظیفه‌ی انتقال کلسترول را به فضای بین‌غشایی میتوکندری، برای آغاز عمل CYP11، بر عهده دارد. این مرحله از فرآیند ساخت استروئیدها، به عنوان مرحله‌ی محدودکننده‌ی سرعت فرآیند[x] مطرح است.[۳۳]

i - Insulin promoter factor 1
ii - Insulin-like Growth Factor1 Receptor
iii - IR-1: insulin receptor substrate-1
iv - Non-alcoholic fatty liver disease
v - UDP- glucose ceramide glucosyltransferase
vi - Insulin–like growth factor
vii- Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 4

viii - IR substrate
ix - Steroidogenic Acute Regulatory Protein
x Rate-limiting

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]



شکل ۱- مسیر ساخت هورمون‌های استروئیدی و آنزیم‌های دخیل در آن. آنزیم‌های کلیدی و کوفاکتورهای پروتئینی در کنار فلش‌های مربوط به واکنش مرتبط با آن آورده شده‌اند. پروتئین StAR کلسترول را به فضای بین غشایی میتوکندری مکانی که P450SCC، با برش کلسترول، آن را به پرگنانولون تبدیل می‌کند، منتقل می‌سازد. استروئیدهای ستون راست، استروئیدهای Δ5 هستند که سازنده‌ی مسیر تولید استروئیدهای C19 در انسان هستند. استروئیدهای ستون میانی و سمت چپ، استروئیدهای Δ4 هستند در این مسیر تبدیل پروژسترون به ۱۷-آلفا پروژسترون و سپس آندروستندیون به تولید تستوسترون و استرادیول می‌انجامد.

ژن DENND1A[i]، کدکننده‌ی یکی از اعضای خانواده کانکدین[ii] است و به‌عنوان عامل معاوضه‌کننده‌ی گوانین در همکاری با حفرات غشایی پوشیده از کلاترین، در اندوسیتوز پروتئین‌ها و لیپیدها نقش دارد. این پروتئین در سلول‌های تکای افراد مبتلا به PCOS با افزایش بیان مواجه است. از آنجا که این پروتئین در تنظیم بیان ژن‌های کدکننده‌ی CYP17 و CYP11[۳۴] نقش دارد و از سوی دیگر، ارتباط پلی‌مورفیسم‌های نقطه‌ای این ژن با بروز PCOS[۳۵] نشان داده شده است، این ژن کاندیدای مناسبی برای تأثیر هایپرآندروژنی معرفی شده است، در گوسفندانی که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، کاهش بیان CYP11a و افزایش بیان CYP19 و α-۵ ردوکتاز نیز گزارش شده است.[۳۶]

در مدل گوسفندی، افزایش بیان پایه‌ی ژن‌های مربوط به StAR، CYP11A، HSD3B1، CYP17 و LHR مشاهده شد، که همان‌طور که در بخش پیشین نیز بیان شد، نشان‌دهنده‌ی افزایش ظرفیت و توان تولیدکنندگی استروژن سلول‌های تکای تخمدانی تحت تأثیر مواجهه جنینی با آندروژن است.[۳۷]

مقدار مازاد هر دو نوع آندروژن تستوسترون و DHT[iii]، DHT[iii]، در فولیکول‌های پری آنترال گوسفندان ماده‌ی تازه تازه بالغ و بالغی که در دوران جنینی در معرض این دو آندروژن قرار گرفته‌اند، بیان StARD1 را افزایش و بیان CYP19A1 را کاهش می‌دهد. این در حالی است که کاهش بیان CYP17A1، فقط در گوسفندانی دیده می‌شود که تنها با تستوسترون تیمار شده‌اند. با این یافته‌ها به نظر می‌رسد که کاهش CYP17 و CYP19 در سلول‌های تکای بالغین، تعادل آندروژن/ استروژن درون فولیکولی را به هم می‌ریزد و باعث پایداری و عدم تکامل فولیکول‌ها می‌شود. کاهش بیان CYP17 در سلول‌های تکا نشان می‌دهد که فنوتیپ تخمدان هایپرآندروژنی می‌تواند یا از افزایش فعالیت آنزیمی

i - DENN Domain Containing 1A
ii- Connecdenn family

iii - Dihydrotestosterone, or 5α-dihydrotestosterone

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

CYP17 و یا از طریق فعالیت یک ایزوفرم دیگر CYP17 ایجاد شده باشد.[۳۸]

دیده شده است که ژن‌های مسیر ساخت استروئیدهای آدرنال تحت تأثیر دی ان بوتیل فتالات (DBP)، که نوعی استر فتالات است، قرار نمی‌گیرند؛ هرچند همین ماده قادر است با مهار بیان ژن‌های مسیر ساخت استروئیدهای بیضه، مثل CYP17، CYP11، SCarb1 و StAR منجر به مادینه‌سازی موش‌های صحرایی نری شود که در دوران جنینی در معرض DBP قرار گرفته‌اند.[۳۹،۴۰] ماده شیمیایی MEHP [i] نیز، اختصاصاً ژن CYP17 را در سلول‌های لایدیگ بیضه جنین هدف قرار داده و بیان آن را مهار می‌کند.[۴۱]

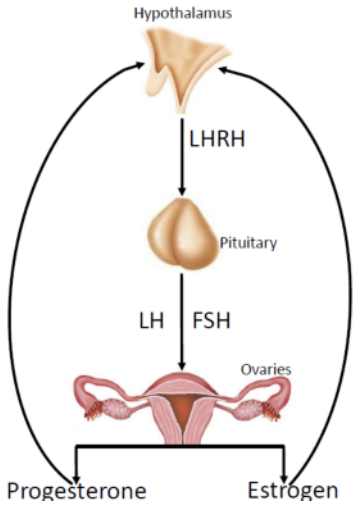
یکی دیگر از آنزیم‌های این مسیر که تغییرات آن نقش عمده‌ای در ایجاد هیپرپلازی مادرزادی آدرنال دارد، CYP21 است. تغییرات ژن CYP21 در ایجاد هیپرپلازی آدرنال تحت مواجهه با آندروژن‌هایی مثل تستوسترون و ٤ Δ- آندروستندیون [ii] اثبات شده است.[۴۲] افزایش سطح سرمی ۱۷- هیدروکسی‌پروژسترون، که نتیجه تغییرات ژنی CYP21 است، در پاسخ به تحریک با ACTH [iii]، در زنان مبتلا به PCOS نیز دیده می‌شود.[۴۳] علاوه بر آن، زنانی که دارای موتاسیون‌های این ژن هستند، فنوتیپ‌های PCOS را بروز می‌دهند.[۴۴] لذا، با توجه به نقش این ژن در بروز هر دو سندرم CAH و PCOS، می‌توان چنین استدلال کرد که ژن CYP21 نیز یکی از اهداف تأثیر مواجهه جنینی با آندروژن باشد.

ژن‌های محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدانی [iv]

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، GnRHی که توسط نورون‌های تولیدکننده‌ی GnRH از هیپوتالاموس ترشح می‌شود، بر بخش پیشین هیپوفیز اثر می‌گذارد و باعث ترشح LH و FSH و در نهایت تولید استروژن و پروژسترون در تخمدان‌ها می‌شود و با این عمل، چرخه‌های رحمی و تخمدانی را کنترل می‌کند. فیدبک مثبت بین استروژن و LH به فولیکول‌های تخمدانی کمک می‌کند تا برای تخمک‌گذاری و لانه‌گزینی آماده شوند. پس از تخمک‌گذاری، فولیکول‌های خالی شروع به ترشح پروژسترون می‌کنند تا بدین طریق هیپوتالاموس و هیپوفیز را مهار کرده و مسیر فیدبکی استروژن- LH را بلوکه کنند. اگر لقاح صورت پذیرد، تولید و ترشح پروژسترون توسط جفت ادامه پیدا کرده و بدین ترتیب تخمک‌گذاری متوقف می‌شود. در غیر این صورت، کاهش پروژسترون به هیپوتالاموس اجازه خواهد داد که ترشح GnRH را از سر بگیرد. سطوح این هورمون‌ها، چرخه‌های رحمی (چرخه‌های قاعدگی)[v] را نیز، در مرحله فولیکولی با آماده کردن فولیکول‌ها برای تخمک‌گذاری و در مرحله لوتئال برای رخداد قاعدگی کنترل می‌کنند. فعال شدن این محور طی بلوغ به ایجاد صفات ثانویه جنسی می‌انجامد.[۴۵]

بر اساس دسته‌بندی سازمان بهداشت جهانی،[vi] ناهنجاری‌های مربوط به این محور به دو دسته تقسیم بندی می‌شوند:

- گروه ۱: نقص مسیر هیپوتالاموس – هیپوفیز
- گروه ۲: بدکاری مسیر هیپوتالاموس – هیپوفیز؛ که اصلی‌ترین دلیل ناهنجاری‌های تخمک‌گذاری است و مهم‌ترین عارضه این گروه، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است.[۴۶]



شکل ۲- محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان. هیپوتالاموس با آزادسازی GnRH، هیپوفیز را برای ترشح دو هورمون FSH و LH تحریک می‌کند. هورمون‌های FSH و LH نیز با تحریک تخمدان‌ها، منجر به ترشح استروئیدهای جنسی زنانه (استروژن و پروژسترون) می‌شوند.

i - Mono-(2-ethylhexyl) Phthalate
ii - Δ4-androstenedione
iii - Adrenocorticotropic hormone
iv - Hypothalamic–Pituitary–Ovarian axis (HPO axis)
v - Menstrual cycle
vi - World Health Organization (WHO)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

در گوسفندان ماده‌ای که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، افزایش mRNAی GnRH مشاهده می‌شود؛ که در برنامه‌ریزی جنینی از طریق تغییر بیان ژن‌های هیپوفیزی دخیل در ترشح FSH و LH عمل می‌کند.[۱۲] بررسی بیان ژن Kiss 1، ژن کد کننده‌ی انتقال دهنده‌ی عصبی kisspeptin، که محرک ترشح GnRH و تنظیم‌کننده‌ی فعالیت نورون‌های GnRH در زمان بلوغ است،[۴۷] در موش‌های صحرایی مدل PCOS آندروژنیزه شده با DHT، نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های بافتی مربوط به PCOS ممکن است در اثر بیان ناهنجار kisspeptin در نورون‌های هیپوتالاموسی باشد.[۴۸]

در زاده‌های ماده‌ی موش‌های صحرایی که در روزهای ۱۶ تا ۱۹ بارداری با تستوسترون تیمار شده‌اند، فعال‌سازی گیرنده‌ی آندروژن می‌تواند موجب مهار دایمی بیان وابسته به E2 (استروژن تخمدانی) ژن‌های گیرنده‌ی پروژسترون A و B (PgrA+B) در هسته‌ی پری‌اپتیکال[i] هیپوتالاموس و نیز نیز باعث عدم ایجاد موج و افزایش ناگهانی LH شده و در نهایت منجر به زنانگی‌زدایی[ii] دایمی سیستم ترشحی-نورونی نورونی GnRH شود.[۴۹]

ژن‌های مسیرهای پیام رسانی[iii]

یکی از اصلی‌ترین مسیرهایی که تاکنون مورد بررسی قرار گرفته‌اند و تغییر بیان چهار ژن از این مسیر تأیید و گزارش شده، مسیر پیام‌رسانی Wnt است. چهار ژنی که تغییر بیان آن‌ها در شرایط PCOS دیده شده است؛ عبارتند از: کاهش بیان Dickkopf Homolog 3، به عنوان مهارکننده مسیر Wnt، افزایش بیان کربوکسی پپتیداز Z و Wnt5A، به عنوان مهارکننـــده مسیر Wnt و هم‌چنین افزایش بیان Wnt-1-responsive cdc42 homolog.[۵۰،۵۱] علاوه بر این، ژن‌هایی مثل DUSP1[iv]؛ از واسطه‌های مسیر پیام‌رسانی مربوط به آپوپتوز[v] و پاسخ به استرس[vi]، ADAMTS-1[vii]؛ از متالوپروتئین‌های ماده‌ی زمینه‌ای بین سلولی، و PAI[viii] نیز در شرایط PCOS دچار کاهش بیان می‌شوند؛ این در حالی است که ژنی مانند TPA[ix] در همین شرایط با افزایش بیان مواجه می‌شود.[۳۵]

بی‌نظمی‌های تخمدانی و نقایص فولیکولی این حیوانات می‌تواند ناشی از تولید کاهش یافته و نیز کاهش دسترسی اکتیوین درون فولیکولی باشد؛ که این فرضیه با مشاهده‌ی کاهش بیان mRNAی ژن اکتیوین بتا[x] و افزایش بیان mRNAی ژن فولیستاتین[xi] در یک مدل حیوانی دیگر اثبات شده است.[۵۲] بررسی بیان ژن‌های مسیر ریخت‌زایی تخمدان، از قبیل E-Cadherin، GATA4، Ki-67 و TNF-α[xii] در خوک‌های باردار، که در روزهای مختلف بارداری با فلوتامید (آنتاگونیست گیرنده آندروژن)[xiii] مواجهه داده شدند، نشان داد که آندروژن مازاد جنینی می‌تواند، بسته به مرحله جنینی، اثرات زیستی متنوعی داشته باشد. [۵۳]

پروتئین GATA-4 نیز فاکتور مهم مورفوژنز سلول‌های لایدیگ است که بیانش تحت تأثیر DBP قرار می‌گیرد.[۴۰] سطح بیان AMH، TGFβ1 و گیرنده‌ی آندروژن در گوسفندان نری که در روزهای ۱۲۰-۹۰ جنینی در معرض پروپیونات تستوسترون قرار گرفتند، کاهش معنی‌داری را نشان داد،[۵۴] در حالی‌که در همین مدل می‌توان افزایش بیان mRNAی FSHR و TβR-I[xiv] را مشاهده کرد. ارتباط بیان AMH با میزان بیان TGFβ3 در این مدل PCOSای بیانگر نقش آندروژن مازاد در تغییرات بافت‌شناسی و شاخصه‌های تکامل بیضوی است.[۵۵] در رت‌های ماده‌ای که، به ترتیب در روز ۲۰ جنینی و روزهای ۱۹-۱۶ جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته بودند، به ترتیب بیان گیرنده‌ی AMH[۵۶] و گیرنده‌ی پروژسترون در هسته پری‌اپتیکال هیپوتالاموس به صورت معنی‌داری افزایش یافت که همگی می‌تواند از نقش آندروژن بر تغییر میزان بیان ژن‌ها باشد. [۵۷]

i - POA: Preoptic area
ii - Defeminization
iii - Signaling Pathways
iv - Dual Specificity Phosphatase1
v - Apoptosis
vi - Stress response
vii- A Disintegrinand Metalloprotease with Thrombospondin Thrombospondin motifs-1
viii - Plasminogen Activator Inhibitor

ix - Tissue Plasminogen Activator
x - Activin beta
xi - Follistatin
xii- Tumor necrosis factor alpha
xiii - Flutamide: Androgen receptor antagonist
xiv - Transforming growth factor-β1 Receptor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

روش‌های القای تغییرات اپی‌ژنتیکی

به طور کلی، تغییرات اپی‌ژنتیکی از طریق سه مکانیسم اصلی اعمال می‌شوند: متیلاسیون DNA، تغییرات شیمیایی هیستون‌ها و RNAهای کوچک غیرکدکننده. [۵۸]

تغییر الگوی متیلاسیون ژن‌ها: اولین مطالعه در این زمینه در سال ۲۰۱۱ برروی بافت چربی احشایی میمون‌های رزوسی انجام شد که در دوران جنینی با آندروژن مواجه شده بودند. در میمون‌های مواجهه یافته، بروز فنوتیپ شبه PCOS به وضوح دیده شد و با مشاهده‌ی تغییر الگوی متیله‌شدن بافت چربی احشایی، هم در نوزادان و هم در بالغین، پیشنهاد شد که نابسامانی اپی‌ژنوم، به صورت تغییر الگوی متیله‌شدن DNA، می‌تواند یکی از ساز و کارهای ایجاد این پدیده باشد. در این میمون‌ها، ۲۷۵۷۸ جایگاه CpG بررسی شد و اختلاف متیله‌شدن در ۱۶۳ جایگاه نوزادان و ۳۲۵ جایگاه بالغین گزارش شد. اغلب این جایگاه‌ها در پروموتر ژن‌های دخیل در پیام‌رسانی TGF-β[i] قرار دارند. [۵۹]

مقدار و عملکرد غیر طبیعی اعضای ابرخانواده TGF-β، مثل AMH[ii]، اینهیبین B، اکتیوین A، فولیستاتین و فیبریلین ۳، پیشتر در ارتباط با PCOS تأیید شده بود. الگوی تغییر یافته‌ی متیله‌شدن ژن‌های مسیرهای پیام‌رسانی مشابه در این میمون‌ها پیشنهاد می‌کند که پیام‌رسانی ناکارای TGF-β می‌تواند در پاتوژنز PCOS نقش داشته باشد. [۶۰]

دیده شده که آندروژن مازاد جنینی در ابتدای زندگی قادر است با تغییر الگوی متیلاسیون ژن‌های درگیر، اپی‌ژنوم مغز را به سمت نرینگی سوق دهد و این اثرات، هرچند پویا هستند، اما دیر ظاهر می‌شوند. [۶۱] از سوی دیگر، در مدل حیوانی دیگری نیز گزارش شد که مواجهه جنینی با آندروژن مازاد می‌تواند از طریق تغییر میزان کلی متیلاسیون DNAی تخمدانی، منجر به تغییر اپی‌ژنوم تخمدان شود که ممکن است باعث بروز PCOS در بزرگسالی شود. [۶۲]

در مدل‌های حیوانی موش صحرایی که مواجهه جنینی با پروپیونات تستوسترون داشتند، هایپرمتیله‌شدن ۵۲۸ ژن گزارش شد که اکثریت این ژن‌ها در فرآیندهای زیستی و تکاملی دستگاه تناسلی دخالت دارند. از میان این ژن‌ها، ژن BCL2L1 و ژن Scr5a1 مورد بررسی قرار گرفتند که افزایش معنی‌داری در متیله‌شدن DNA و کاهش سطح بیان mRNAی ژن BCL2L1 نیز دیده شد. از سوی دیگر، در این مدل حیوانی، درصد سلول‌های caspase-3-positive نیز نسبت به گروه شاهد افزایش داشت. [۶۳]

بررسی وضعیت متیله‌شدن DNAی ژن‌های کلیدی مرتبط با PCOS، از قبیل ژن گیرنده‌ی آندروژن، LHCGR[iii]، FSHR و ژن H19 در یک مدل موشی PCOS PCOS تیمار شده با DHEA در ۲۰ روز متوالی جنینی، نشان داد که متیله‌شدن LHCGR در تخمدان این موش‌ها کاملاً متوقف می‌شود و با این یافته، نقش اختلال متیله‌شدن این ژن و تأثیر آندروژن بر این تغییر در ایجاد فنوتیپ PCOS پررنگ‌تر شد. [۶۴] چنان‌چه جنین گورخر ماهی[iv] در معرض تستوسترون و یا DHT قرار بگیرد، هایپومتیله‌شدن تخمدانی در نسل اول و تغییراتی در اپی‌ژنوم تخمدانی و همئوستازی گلوکز چندین نسل متوالی این حیوان به وضوح دیده می‌شود. این تغییرات، بیانگر تغییر مسیر سوخت و ساز به سمت ایجاد فنوتیپ سوخت و سازی شبه PCOS در اثر مواجهه زودهنگام جنینی با آندروژن از طریق ایجاد اختلال اپی‌ژنتیکی است. [۶۲]

از مطالعات انسانی که در بررسی نقش اپی‌ژنتیک، به ویژه تغییر الگوی متیلاسیون DNA، در ایجاد PCOS صورت گرفت، می‌توان به بررسی ژن‌های PPARG1[v]، هیستون داستیلاز ۳ و NCOR1[vi] در سلول‌های گرانولوزای زنان مبتلا به PCOS دارای هایپرآندروژنی اشاره کرد. هایپرمتیله‌شدن CpGهای پروموتر PPARG1 و هایپومتیله‌شدن CpGهای پروموتر NCOR و در نهایت همین الگوی متیله‌شدن و تغییر بیان همین دو ژن در یک مدل موش صحرایی PCOS نیز نشان دادند که یکی از دلایل بدکاری تخمدانی در PCOS می‌تواند تغییر الگوی متیله‌شدن ژن‌های ویژه‌ای باشد. [۶۵] مبتلایان به PCOS، در مقایسه با افراد سالم، ناپایداری‌های ژنومی، شامل آسیب DNA و تشکیلات هسته‌ای نابهنجار[vii] بیشتری از خود نشان می‌دهند، [۶۶،۶۷] که شاید بیانگر تغییرات اپی‌ژنتیکی باشد؛ چراکه ناپایداری ژنومی با هایپومتیله‌شدن جزایر CpG مرتبط است. [۶۸]

i - Tumor Growth Factor beta
ii - Anti-Mullerian Hormone

iii - Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor receptor
iv - Zebrafish
v - Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma 1
vi - Nuclear Receptor Corepressor
vii- Micronuclei

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

تغییرات شیمیایی هیستون‌ها: دستکاری‌ها و تغییرات هیستونی، که شامل متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون و یوبیکوئیتیلاسیون[i]، به‌ویژه در هیستون ۳ هستند،[۶۹،۷۰] از مسیرهای اپی‌ژنتیکی مهم محسوب می‌شوند. محققانی که تغییر وضعیت متیله‌شدن ژن‌های PPARG1 و NCOR1 را بررسی کردند، به‌روی استیلاسیون هیستون‌ها هم کار کردند و با مشاهده‌ی کاهش سطح استیلاسیون هیستون ۳ در تخمدان رت‌های مدل PCOS و هم‌چنین تغییرات مشابه در استیلاسیون و بیان هیستون داستیلاز ۳، و آنزیم مسئول داستیله کردن هیستون ۳، در سلول‌های گرانولوزای انسانی تیمار شده با DHT در محیط کشت، به این نتیجه رسیدند که بیان هیستون داستیلاز ۳ در حضور آندروژن تغییر می‌یابد، ساز و کار داستیلاسیون هیستون ۳ مختل می‌شود و در نهایت ممکن است یکی از دلایل ایجاد PCOS باشد.[۶۵]

میکروRNAهای غیرکدکننده: از دیگر واسطه‌های اپی‌ژنتیکی، میکروRNAهای غیرکدکننده هستند که با طول حدود بیست نوکلئوتید، به عنوان تنظیم کننده‌های پس از رونویسی و با ساز و کاری خاص، باعث خاموشی ژن از طریق جلوگیری از ترجمه‌ی mRNA در ژن‌های پستانداران می‌شوند.[۷۱] میکروRNA ها ممکن است بیان ژن‌های خاصی را در بلوغ اووسیت‌ها، تکامل فولیکول‌های تخمدانی و در نهایت فرآیند باروری موش و انسان بازی کنند؛ به طوری که نقش آن‌ها در تغییرات بیان ژن در سلول‌های گرانولوزا و هم‌چنین آغاز سرطان تخمدان مشخص شده است.[۷۲] این مولکول‌ها از طریق هدف قراردادن ژن‌های ویژه در ایجاد PCOS نیز نقش دارند. در این میان، نقش تستوسترون به عنوان یک عامل تأثیرگذار بر بیان میکروRNAهای تخمدانی حائز اهمیت است[۷۳،۷۴] و مسلماً زمانی پررنگ‌تر خواهد بود که این تأثیر در مراحل بحرانی تکامل جنین گذاشته شود.

بررسی میزان بیان ۳۴۹ میکروRNAی تخمدانی در یک مدل موش صحرایی PCOS مواجه شده با DHT، تفاوت بیان ۲۴٪ از این میکروRNAها را نشان داد که البته اغلب آن‌ها در سلول‌های تکای فولیکول‌ها، یعنی مکان اصلی تولید آندروژن تخمدانی، جای دارند. نتیجه این آزمایش نشان داد که آن‌ها به طرق متفاوتی فرآیند هایپرآندروژنی را تنظیم می‌کنند و بدین طریق در اتیولوژی PCOS نقش دارند.[۷۵] تستوسترون مازاد جنینی بیان میکروRNA ها را در تخمدان یک مدل PCOS گوسفندی تغییر می‌دهد و اختلال بیان برخی از این میکروRNAها، هم ژن‌های کلیدی تکامل غدد جنسی و هم ژن‌های دخیل در سوخت و ساز و پیام‌رسانی انسولین را مورد هدف قرار می‌دهد.[۷۶] پیشنهاد می‌شود که آندروژن مازاد مادری، علاوه بر عملکرد آندروژنی خود، در کارکردهای مستقیم استروژن در برنامه‌ریزی تکامل تخمدان نیز نقش دارد. این پیشنهاد برگرفته از نتایج مطالعه‌ای است که تغییر میزان بیان microRNAهای تخمدانی، از قبیل miR-497 و miR-15، که در مسیر پیام‌رسانی انسولین کار می‌کنند، در گوسفندانی که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفتند، را گزارش کرد.[۳۶]

به طور کلی، آندروژن اضافی در طی مراحل اولیه‌ی زندگی ممکن است باعث یک حمله هورمونی – محیطی شود که قادر است اپی‌ژنوم رویان را تغییر داده و ایجاد PCOS در بزرگسالی جنین را برای او برنامه‌ریزی کند.[۶۲]

نتیجه‌گیری

مطالعات مولکولی متعددی که در مورد تأثیر آندروژن‌های مازاد در دوران پیش از تولد بر اپی‌ژنوم جنین صورت گرفته است، یکی پس از دیگری، شواهد تأییدکننده و روشنی به دست می‌دهند. این مطالعات، از بررسی پلی‌مورفیسم ژن‌های مسیرهای مختلف زیستی گرفته تا مطالعه‌ی فرآیندها و مسیرهای کنترل اپی‌ژنتیکی، حاکی از این واقعیت هستند که آندروژن‌ها، در مقاطع خاصی از رشد و تکامل، قادرند مسیر تکامل سلول‌های جنینی را به گونه‌ای تغییر دهند که فرآیند تکامل اندام‌ها، فنوتیپ و حتی رفتار جاندار دستخوش دگرگونی شود. این اثرات گاهی چنان پایدارند که هم خود فرد، و هم چند نسل پس از او را به ابتلا به ناهنجاری‌های خاص، مانند هرمافرودیسم، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و هم‌جنس‌گرایی مستعد کند.[۴۹،۷۴،۵۵]

در نهایت، از آنجایی که حتی شرایط محیطی و هورمون‌ها نیز اثر خود را از طریق تغییر عملکرد ژن‌ها اعمال کرده و باعث تغییرات اپی‌ژنتیکی در جانداران می‌شوند، مطالعاتی، اعم از مولکولی و جمعیتی، برای بررسی اثر ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی شرایط هورمونی درون رحمی و چگونگی برنامه‌ریزی این هورمون‌ها در تمایز و تکامل بافت‌ها و اندام‌های خاص جنین مورد نیاز است؛ که در این میان، طراحی و ایجاد مدل‌هایی حیوانی نزدیک به شرایط انسانی، و مطالعات گسترده‌تر ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، شامل

i - Ubiquitylation

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

بررسی مولکولی وسیع مسیرهای زیستی سلول بسیار ضروری به‌نظر می‌رسد.

بر اساس اینکه کنترل مولکولی مسیرهای دستخوش انحراف با علم پزشکی نوین، با استفاده از واسطه‌های مولکولی از قبیل میکروRNAهای خاموش‌گر و ژن درمانی امکان‌پذیر است، شاید این یافته‌ها بتوانند با پیشنهاد راه‌هایی در مقابله با عوارض مواجهه جنینی با مقادیر مازاد آندروژن، مؤثر باشد هرچند هنوز نادانسته‌های این مقوله فراوان است اما، در هر حال، کنترل شرایط دوران بارداری و حفظ تعادل هورمونی مادر، از طریق داشتن تغذیه، شرایط روحی و روش زندگی سالم و مناسب، می‌تواند اولین و مهم‌ترین گام در پیشگیری از ابتلا به چنین بیماری‌هایی باشد.

References

1. Forsdahl A. Observations throwing light on the high mortality in the county of Finnmark. Is the high mortality today a late effect of very poor living conditions in childhood and adolescence? 1973. Int J Epidemiol 2002; 31: 302-8.
2. Fowden AL,Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. Physiology (Bethesda) 2006; 21: 29-37.
3. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the roleof the mother, placenta, and fetus. Endocr Rev 2006; 27: 141-69.
4. Day J, Frank A, O'Callaghan J, Jones B and Anderson J. The effect of age and testosterone on the expression of glial fibrillary acidic protein in the rat cerebellum. Experimentalneurology 1998; 151: 343-46.
5. Belle MDC, Lea RW. Androgen receptor immunolocalization in brains of courting and brooding male and female ring doves (Streptopelia risoria). General and comparative endocrinology 2001; 124: 173-87.
6. Białek M, Zaremba P, Borowicz KK, Czuczwar S a J. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. Pol J Pharmacol 2004; 56: 509-18.
7. Filova B, Ostatnikova D, Celec P, Hodosy J. The effect of testosterone on the formation ofbrain structures. Cells Tissues Organs 2013; 197: 169-77.
8. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. Eur J Endocrinol 2006; 155 Suppl 1: S115-21.
9. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. Arch Sex Behav 2008; 37: 85-99.
10. Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects of prenatal versus postnatalandrogen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 727-33.
11. Crespi EJ, Steckler TL, MohanKumar PS, Padmanabhan V. Prenatal exposure to excess testosterone modifies the developmental trajectory of the insulin-like growth factor system in female sheep. J Physiol 2006; 572: 119-30.
12. Manikkam M, Thompson RC, Herkimer C, Welch K B, Flak J, Karsch FJ, et al. Developmental programming: impact of prenatal testosterone excess on pre- and postnatal gonadotropin regulation in sheep. Biol Reprod 2008; 78: 648-60.
13. Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, Eisner JR, Kemnitz JW, Weindruch R, et al. Insulin resistance and impaired insulin secretion in prenatally androgenized male rhesus monkeys. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 6218-23.
14. Eisner J R, Dumesic D A, Kemnitz J W and Abbott D H. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys 1. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1206-10.
15. Noroozzadeh M, Tehrani FR, Sedaghat K, Godini A, Azizi F. The impact of prenatal exposure to a single dose oftestosterone on insulin resistance, glucose tolerance and lipid profile of female rat's offspring in adulthood. J Endocrinol Invest 2015; 38: 489-95.
16. Cai Z, Xi H, Pan Y, Jiang X, Chen L, Cai Y, et al. Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet. Lipids Health Dis 2015; 14: 18.
17. Costello LC, Franklin RB. Testosterone and prolactin regulation of metabolic genes and citrate metabolism of prostate epithelial cells. Horm Metab Res 2002; 34: 417-24.
18. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 120: 293-308.
19. Tehrani FR, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Hashemi S , Azizi F. The time of prenatal androgen exposure affects development of polycystic ovary syndrome-like phenotype in adulthood in female rats. Int J Endocrinol Metab 2014; 12: e16502.
20. Xita N and Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1660-66.
21. Tehrani FR, Noroozzadeh M, Zahediasl S, GhasemiA, Piryaei A, Azizi F. Prenatal testosterone exposure worsen the reproductive performance of male rat at adulthood. PloS one 2013; 8: e71705.
22. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladron de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1923-30.
23. Rae M, Grace C, Hogg K, Wilson L M, McHaffie S L, Ramaswamy S, et al. The pancreas is altered by in utero androgen exposure: implications for clinical conditions such as polycystic ovary syndrome (PCOS). PLoS One 2013; 8: e56263.
24. Sun M, Maliqueo M, Benrick A, Johansson J, Shao R, Hou L, et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 303: e1373-85.
25. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilsell K, et al. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. J Biol Chem 1999; 274: 18243-51.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

26. Lazic M, Aird F, Levine JE, Dunaif A. Prenatal androgen treatment alters body composition and glucose homeostasis in male rats. J Endocrinol 2011; 208: 293-300.
27. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 243-47.
28. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, Ioannidis D, Kosma L,Katsoulis K, et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2010; 25: 212-20.
29. Hogg K, Wood C, McNeilly AS, Duncan WC. The in utero programming effect of increased maternal androgens and a direct fetal intervention on liver and me tabolic function in adult sheep. PLoS One 2011; 6: e24877.
30. Yan X, Dai X, Wang J, Zhao N, Cui Y, Liu J. Prenatal androgen excess programs metabolic derangements in pubertal female rats. J Endocrinol 2013; 217: 119-29.
31. Connolly F, Rae M T, Bittner L, Hogg K, McNeilly AS, Duncan WC. Excess androgens in utero alters fetal testis development. Endocrinology 2013; 154: 1921-33.
32. HoggK, McNeilly AS, Duncan WC. Prenatal androgen exposure leads to alterations in gene and protein expression in the ovine fetal ovary. Endocrinology 2011; 152: 2048-59.
33. Christenson LK, Strauss JF 3rd. Steroidogenic acute regulatory protein: an update on its regulation and mechanism of action. Arch Med Res 2001; 32: 576-86.
34. McAllister J M, Modi B, Miller B A, Biegler J, Bru ggeman R, Legro RS, et al. Overexpression of a DEN ND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: E1519-27.
35. Eriksen MB, Nielsen MF, Brusgaard K, Tan Q, Andersen MS, Glintborg D, et al. Genetic alterations within the DENND1A gene in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). PLoS One 2013; 8: e77186.
36. Luense LJ, Veiga-Lopez A, Padmanabhan V, Christenson LK. Developmental programming: gestational test osterone treatment alters fetal ovarian gene expression. Endocrinology 2011; 152: 4974-83.
37. Hogg K, Young JM, Oliver EM, Souza CJ, McNeilly AS, Duncan WC. Enhanced thecal androgen production is prenatally programmed in an ovine model of polycystic ovary syndrome. Endocrinology 2012; 153: 450-61.
38. Padmanabhan V, Salvetti NR, Matiller V, OrtegaHH. Developmental programming: prenatal steroid excess disrupts key members of intraovarian steroidogenic pathway in sheep. Endocrinology 2014; 155: 3649-60.
39. Thompson CJ, Ross SM, Hensley J, Liu K, Heinze SC, Young SS, et al. Differentialsteroidogenic gene expression in the fetal adrenal gland versus the testis and rapid and dynamic response of the fetal testis to di(n-butyl) phthalate. Biol Reprod 2005; 73: 908-17.
40. Kilcoyne KR, Smith LB, Atanassova N, Macpherson S, McKinnellC, van den Driesche S, et al. Fetal programming of adult Leydig cell function by androgenic effects on stem/progenitor cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: E1924-32.
41. Chauvigne F, Plummer S, Lesne L, Cravedi JP, Dejucq-Rainsford N, Fostier A, et al. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate directly alters the expression of Leydig cell genes and CYP17 lyase activity in cultured rat fetal testis. PLoS One 2011; 6: e27172.
42. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. 2016. Available from: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/?report=reader
43. Azziz R, Bradley Jr E, Potter H and Boots L. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17, 20-lyase dysregulation. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 400-05.
44. Witchel S and Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1315-17.
45. Marieb EN and Hoehn K, 2007. Human anatomy & physiology, 7th ed. Pearson Education, Vicksburg, MI, U.S.A.
46. Baird D, Balen A, Escobar-Morreale H, Evers J, Fauser B, Franks S, et al. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. Human Rep roduction Update 2012: dms019.
47. Vom Saal FS, Bronson FH. Sexual characteristics of adult female mice are correlated with their blood testosterone levels during prenatal development. Science 1980; 208: 597-99.
48. Brown R E, WilkinsonD A, Imran S A, Caraty A and Wilkinson M. Hypothalamic kiss1 mRNA and kisspeptin immunoreactivity are reduced in a rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). Brain Res 2012; 1467: 1-9.
49. Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE. Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator. Biology of Reproduction 2005; 72: 1475-83.
50. Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, Polman J, van Rijt C, van den Hurk C, et al. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. Mol Endocrinol 2004; 18: 3050-63.
51. Moeller C, Swindell E C, Kispert A, Eichele G. Carboxypeptidase Z (CPZ) modulates Wnt signaling and regulates the development of skeletal elements in the chicken. Development 2003; 130: 5103-11.
52. West C, Foster DL, Evans NP, Robinson J,Padmanabhan V. Intra-follicular activin availability is altered in prenatally-androgenized lambs. Mol Cell Endocrinol 2001; 185: 51-9.
53. Knapczyk-Stwora K, Durlej-Grzesiak M, Ciereszko R E, Koziorowski M, Slomczynska M. Antiandrogen flutamide affects folliculogenesis during fetal development in pigs. Reproduction 2013; 145: 265-76.
54. Rojas-Garcia PP, Recabarren MP, Sir-Petermann T, Rey R, Palma S, Carrasco A, et al. Altered testicular development as a consequence of increase number of sertoli cell in male lambs exposed prenatally to excess testosterone. Endocrine 2013; 43: 705-13.
55. Rojas-Garcia PP, Recabarren MP, Sarabia L, Schon J, Gabler C, Einspanier R, et al. Prenatal testosterone excess alters Sertoli and germ cell number and testicular FSH receptor expression in rams. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 299: E998-e1005.
56. Daneshian Z, Ramezani Tehrani F, Zarkesh M, Norooz Zadeh M, Mahdian R, Zadeh Vakili A. Antimullerian hormone and its receptor gene expression in prenatally androgenized female rats. Int J Endocrinol Metab 2015; 13: e19511.
57. Wu XY, Li ZL, Wu CY, Liu YM, Lin H, Wang SH, et al. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. Endocr J 2010; 57: 201-09.
58. Esteller M. Epigenetics in evolution and disease. The Lancet 2008; 372: S90-6. Available from: URL: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61887-5
59. Xu N, Kwon S, Abbott DH, Geller DH, Dumesic DA, Azziz R, et al. Epigenetic mechanism underlying the development of polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in prenatally androgenized rhesus monkeys. PloS one 2011; 6: e27286.
60. Jones M R, Xu N, Goodarzi MO. Recent Advances in the Genetics of Polycystic Ovary Syndrome, in: Pal, L. (Ed.), Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York, NY, 2014;pp. 29-52.
61. Ghahramani NM, Ngun TC, Chen PY, Tian Y, Krishnan S, Muir S, et al. The effects of perinataltestosterone exposure on the DNA methylome of the mouse brain are late-emerging. Biol Sex Differ 2014; 5: 8.
62. Xu N, Chua AK, Jiang H, Liu NA, Goodarzi MO. Early embryonic androgen exposure induces transgenerational epigenetic and metabolicchanges. Mol Endocrinol 2014; 28: 1329-36.
63. Zhang D, Cong J, Shen H, Wu Q, Wu X. Genome-wide identification of aberrantly methylated promoters in ovarian tissue of prenatally androgenized rats. Fertil Steril 2014; 102: 1458-67.
64. Zhu JQ, Zhu L, Liang XW, Xing FQ, Schatten H, Sun QY. Demethylation of LHR in dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. Mol Hum Reprod 2010; 16: 260-66.
65. Qu 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; 90: 911-23.
66. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Fenech MF. Genome instability is increased in lymphocytes of women with polycystic ovary syndrome and is correlated with insulin resistance. Mutat Res 2008; 639: 55-63.
67. Nersesyan A, Chobanyan N. Micronuclei and other nuclear anomalies levels in exfoliated buccal cells and DNA damagein leukocytes of patients with polycystic ovary syndrome. J buon 2010; 15: 337-39.
68. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. Science 2003; 300: 455.
69. Li B, Carey M,Workman JL. The role of chromatin during transcription. Cell 2007; 128: 707-19.
70. Berger S L. The complex language of chromatin regula tion during transcription. Nature 2007; 447: 407-12.
71. Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced silencing complex: a versatile gene-silencing machine. J Biol Chem 2009; 284: 17897-901.
72. Toloubeydokhti T, Bukulmez O, Chegini N. Potential regulatory functions of microRNAs in the ovary. Semin Reprod Med 2008; 26: 469-78.
73. Delic D, Grosser C, Dkhil M, Al-Quraishy S, Wunderlich F. Testosterone-induced upregulation of miRNAs in the female mouse liver. Steroids 2010; 75: 998-04.
74. Sen A, Prizant H, Light A, Biswas A, Hayes E, Lee HJ, et al. Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 3008-13.
75. Hossain MM, Cao M, Wang Q, Kim JY, Schellander K, TesfayeD, et al. Altered expression of miRNAs in a dihydrotestosterone-induced rat PCOS model. J Ovarian Res 2013; 6: 36.
76. Luense LJ, Veiga-Lopez A, Padmanabhan V, Christenson LK. Developmental programming: gestational testosterone treatment altersfetal ovarian gene expression. Endocrinology 2011; 152: 4974- 83.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

Review Article

The Effects of Prenatal Excess Androgens Exposure on the Gene Expression

Salehi Jahromi M[1], Ramezani Tehrani F[1], Zadeh-Vakili A[2]

[1]Reroductive Endocrinology Research Center, & [2]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: azitavakili@endocrine.ac.ir

Received: 25/07/2016 **Accepted**: 06/09/2016

Abstract

Introduction: Prenatal exposure to excess androgens, as environmental factors affecting the fetal epigenome, and also a potent agent for developing special phenotypes in adulthood, has been the subject of many studies during recent decades. Results of various molecular studies conducted in this area indicate that exposure to androgens, during certain periods of growth and development of the fetus, affects cellular processes, tissues and organ development leading to phenotype and behavior alterations, one of which is causing susceptibility to polycystic ovary syndrome in adulthood. Testosterone, the most important androgen, has interfering effects in metabolic and endocrine pathways, usually a result of epigenetic changes. In recognition of diverted pathways leading to the development of disease conditions and considering possible interventions at the molecular level in these directions, control of prenatal environment and conditions can be taken to account as the first and most important step in prevention of related diseases. This article reviews the studies on the epigenetic and gene expression changes of various biological pathways as a result of this exposure, using the polycystic ovarian syndrome as an appropriate model to illustrate this exposure.

Keywords: Prenatal exposure, Androgen excess, Epigenetics, Gene expression, Fetal development, PCOS

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]