

Neuroendocrinología y programación fetal del síndrome de ovario poliquístico (SOP)

GLADYS ISABEL FERNÁNDEZ

SECCIÓN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y CLIMATERIO

DIVISIÓN GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS «JOSÉ DE SAN MARTÍN»

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la enfermedad endocrina más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. No sólo se asocia con infertilidad sino también con consecuencias cardiovasculares y metabólicas a largo plazo. En su patogénesis intervienen factores genéticos como también factores ambientales, ya sea intrauterinos o postnatales, que provocando modificaciones epigenéticas colaboran con el desarrollo de la enfermedad. Hasta el momento dos factores adversos del medio ambiente intrauterino se han vinculado con el origen de esta patología: el hiperandrogenismo gestacional y la exposición a elevados niveles de hormona antimülleriana intraútero. En este capítulo se desarrollan los mecanismos que vinculan estos dos factores adversos con el desarrollo de este síndrome.

Palabras clave

Neuroendocrinología; hiperandrogenismo gestacional; programación fetal.

Desarrollo

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva y es la principal causa de infertilidad secundaria a anovulación. Esta patología se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas (diabetes gestacional, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus), apnea obstructiva del sueño, como también aumento del riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. Se ha documentado una calidad de vida alterada en las mujeres con diagnóstico de SOP con mayor prevalencia de síntomas depresivos y de ansiedad comparado con la población general.

Según las recomendaciones de las guías Internacionales publicadas en el año 2018, el SOP se define por la presencia de al menos dos de los siguientes tres elementos:⁽¹⁾

- oligo/anovulación crónica
- hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- ovarios de aspecto poliquístico por ecografía

Siempre se debe recordar que esta patología es un diagnóstico de exclusión de otras causas de oligo/anovulación (como el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia, etc) y de hiperandrogenismo (como por ejemplo la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío) (ver **FIGURA 1**).

Este criterio diagnóstico da origen a los cuatro fenotipos existentes de este síndrome:

- **Fenotipo A:** oligo/anovulación + hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + ovarios de aspecto poliquístico (también llamado SOP NIH completo)

- **Fenotipo B:** oligo/anovulación + hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (o SOP NIH incompleto)
- **Fenotipo C:** hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + ovarios de aspecto poliquístico (o SOP ovulatorio)
- **Fenotipo D:** oligo/anovulación + ovarios de aspecto poliquístico (también conocido como SOP leve o normo-androgénico)

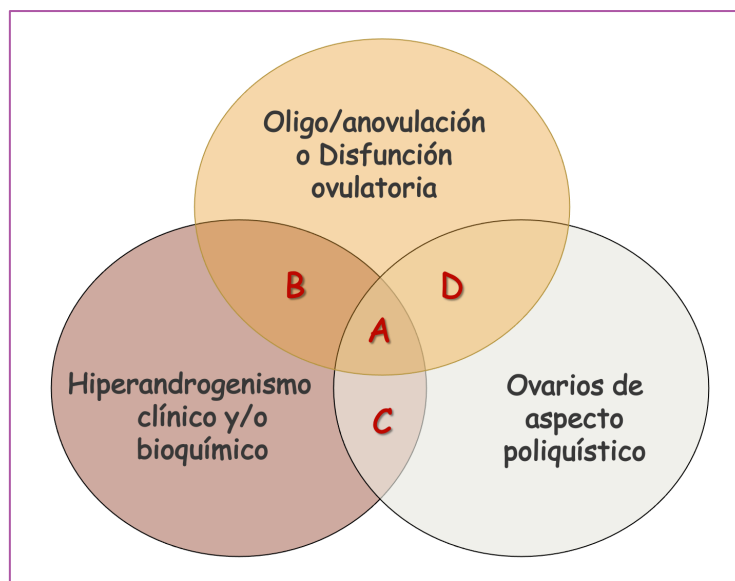


FIGURA 1. ELEMENTOS PARA DIAGNÓSTICO DEL SOP

El SOP es una patología fuertemente familiar y altamente heredable, donde aproximadamente el 60-70 % de las hijas de madres afectadas con esta enfermedad manifiestan la enfermedad durante la adolescencia o la adultez.

Si bien se han identificado numerosos genes cuyas mutaciones se asocian con el desarrollo de esta entidad, las alteraciones genéticas identificadas por estudios del genoma humano representan menos del 10 % de la heredabilidad de esta patología.

Hoy se conoce que se trata de una enfermedad multifactorial donde interaccionan factores genéticos y factores ambientales (intrauterinos y extrauterinos) para su desarrollo.⁽²⁻³⁾

En los últimos años se ha demostrado que el desarrollo del SOP está íntimamente ligado a componentes ambientales que provocan modificaciones epigenéticas. De esta manera, cambios ambientales a lo largo de la vida, ya sean intrauterinos o después del nacimiento hasta la edad adulta (dieta, obesidad, tóxicos ambientales, etc), modifican la expresión genética y originan la diversidad de fenotipos observados de esta enfermedad⁽⁴⁻⁶⁾ (ver FIGURA 2).

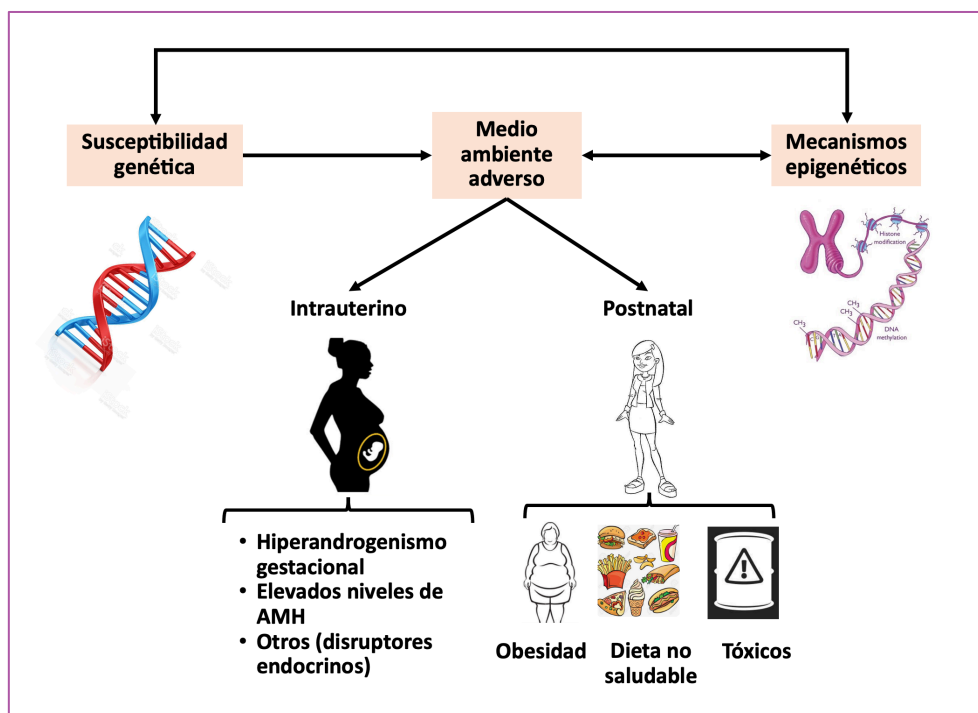


FIGURA 2. CONTRIBUCIÓN HIPOTÉTICA DE LOS FACTORES AMBIENTALES, EPIGENÉTICOS Y GENÉTICOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SOP

La epigenética, definida como la herencia de información independiente de la secuencia de DNA, se considera el mecanismo más importante por el cual el medio ambiente podría afectar la salud de la descendencia. La

epigenética modula la expresión genética sin alterar la secuencia del DNA, produciendo modificaciones químicas que alteran la expresión de los genes (sobre-expresión o silenciamiento). Esto se logra a través de tres mecanismos moleculares bien identificados, como la metilación del DNA, la modificación de las histonas o la presencia de microRNA no codificantes.⁽⁷⁾

Las modificaciones epigenéticas generadas por el ambiente programan el desarrollo fetal y son heredables en la mitosis y en la meiosis, en consecuencia, pueden transmitirse transgeneracionalmente con la ventaja de que pueden ser reversibles. Esto abre un campo de estudio y de manejo clínico muy interesante desde la perspectiva de la posible modulación de los factores ambientales que se relacionan con el desarrollo del SOP.⁽⁷⁾

Durante el embarazo, dos factores ambientales intrauterinos han sido identificados con capacidad de inducir cambios epigenéticos en la descendencia que afectan la programación fetal con desarrollo de este síndrome en la adolescencia o en la adultez. Ellos son el hiperandrogenismo gestacional y la exposición prenatal a niveles altos de hormona antimülleriana (AMH).⁽⁸⁾

Hiperandrogenismo gestacional

En condiciones normales, el aumento de los niveles de testosterona durante el embarazo no afecta al desarrollo del feto. Esto es debido al aumento de la globulina transportadora de esteroides sexuales o SHBG, secundario al hiperestrogenismo, y a la actividad aromatasa placentaria que convierte la testosterona (To) a estradiol (E2). Sin embargo, ante situaciones de excesiva producción de andrógenos que superan estas

defensas fisiológicas, se produce hiperandrogenismo gestacional que puede afectar la programación fetal con desarrollo de SOP.⁽⁹⁾

En diversos modelos animales la exposición prenatal a exceso de andrógenos provocó disfunciones reproductivas y metabólicas similares al SOP en la descendencia.⁽⁹⁻¹¹⁾ Se han descrito:

1. Alteraciones reproductivas: con modificaciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal que condujo al desarrollo del SOP por

- Descender el feedback esteroideo
- Aumentar la secreción de hormona luteinizante (LH) y la sensibilidad hipofisaria al decapeptido hipotalámico liberador de gonadotropinas (GnRH)
- Aumentar el reclutamiento folicular con desarrollo de ovarios multifoliculares y aumento de los niveles de AMH
- Aumentar el volumen ovárico
- Aumentar los niveles de To
- Provocar anovulación y descenso de la fertilidad

2. Alteraciones cardiometabólicas: en monas Rhesus expuestas a exceso de andrógeno gestacional se observó un aumento de la adiposidad visceral, insulinoresistencia, desarrollo de diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa e incluso resultados adversos cardiovasculares en la vida adulta.

3. Alteraciones cerebrales y de la conducta: conducta masculina, mayor agresión, dominancia, rango, y hasta desórdenes autistas.

La mejor evidencia de la participación del hiperandrogenismo gestacional como participante del desarrollo del SOP en humanos está dada por el hallazgo de:

- concentración de To en el líquido amniótico en la mitad de la gestación de mujeres embarazadas de niñas SOP significativamente mayor *versus* mujeres embarazadas de hijas no SOP;
- niveles significativamente mayores de To en la sangre de cordón de niñas SOP comparadas con niñas no SOP;
- incrementada distancia anogenital en hijas de mujeres SOP comparadas con hijas de mujeres controles (medida que incrementa paralelamente con la mayor exposición prenatal a To);⁽¹²⁾
- descendida relación longitud del 2º versus 4º dedo de la mano en mujeres SOP comparadas con mujeres no SOP (se sabe que los hombres tienen el dedo anular más largo que el dedo índice como consecuencia de la exposición de To intraútero).⁽¹³⁾

Existe fuerte sospecha del origen neuroendocrino del SOP, de modo que el hiperandrogenismo gestacional actuando sobre sus receptores cerebrales induciría el desarrollo de esta enfermedad.^(4,14)

Los andrógenos median su acción vía receptores de andrógenos (RA) que se hallan en el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG) como también en otros sitios (hígado y adipocito). El aumento de la actividad del RA a nivel hipotalámico, ovárico, muscular y adiposo parece ser fundamental para el desarrollo del SOP. Sin embargo, recientemente se reveló que un mecanismo extraovárico sustenta el desarrollo de la enfermedad. Cuando se produjo el silenciamiento alternativamente de las acciones del RA en el

cerebro o en el ovario de ratas expuestas prenatalmente a andrógenos, sólo las hembras con pérdida de la función del RA en el cerebro fueron protegidas de la mayoría de los rasgos metabólicos y reproductivos del SOP⁽¹⁴⁾ (ver FIGURA 3).

Estos hallazgos apuntan al cerebro como el principal sitio de origen en la patogénesis del SOP y apoyan firmemente los mecanismos moleculares impulsados por los andrógenos a nivel neuroendocrino para el desarrollo de esta enfermedad.

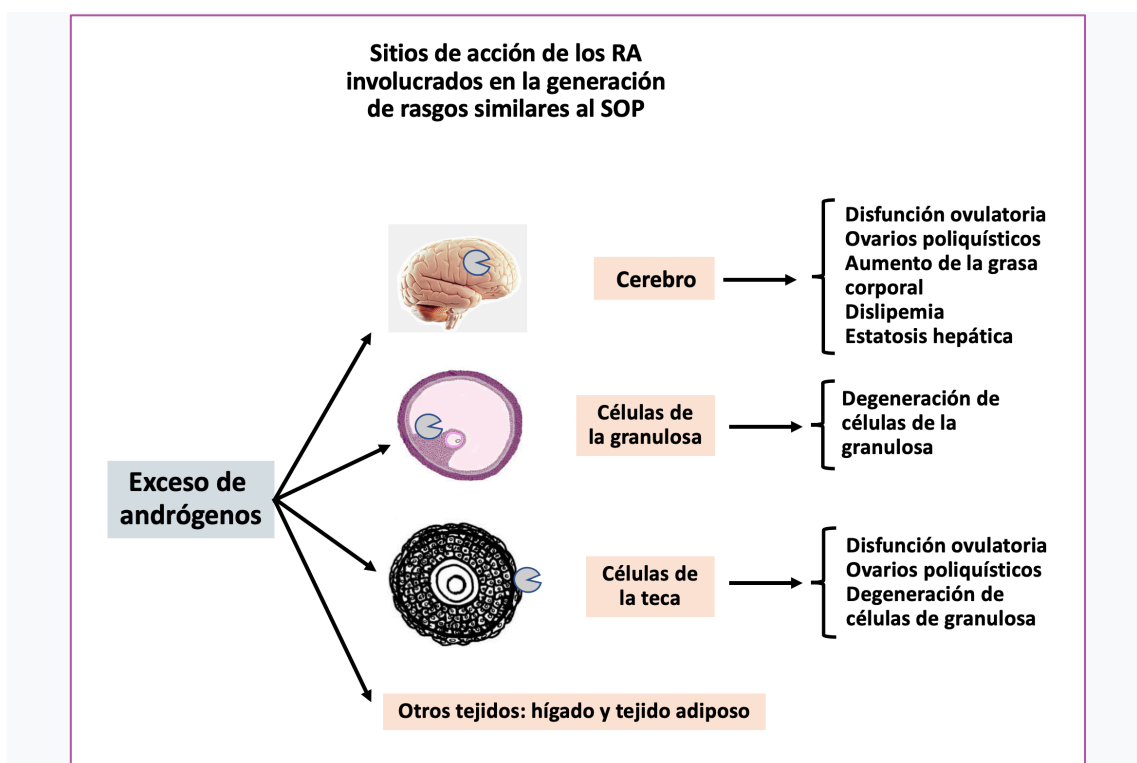


FIGURA 3. MODELO ESQUEMÁTICO QUE DEFINE LOS SITIOS DE ACCIÓN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENO (RA) QUE SE HAN IMPLICADO EN LA PATOGENIA DE DIFERENTES RASGOS DEL SOP. HACIENDO ÉNFASIS EN EL ORIGEN NEUROENDOCRINO DE LA PATOLOGÍA, LA SEÑALIZACIÓN DEL RA EN EL CEREBRO ES NECESARIA PARA EL DESARROLLO DE LA MAYORÍA DE LOS RASGOS DEL SOP, MIENTRAS QUE LAS ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS EN EL OVARIO JUEGAN UN ROL MENOS IMPORTANTE

En condiciones normales las neuronas GnRH regulan la actividad del eje HHG; sin embargo, estas neuronas no expresan receptores de estrógenos

(RE), de progesterona (RP) ni de andrógenos (RA). También es ampliamente conocido que las mujeres con SOP requieren concentraciones más altas de E2 y de progesterona exógena para disminuir la liberación pulsátil de hormona luteinizante (LH). Esto pone en evidencia diferencias en el mecanismo de retroalimentación entre las gónadas y los circuitos cerebrales que regulan el eje HHG entre mujeres con SOP y mujeres normales.

Dos poblaciones neuronales del núcleo arcuato han sido implicadas en la alteración del GnRH en el SOP: las neuronas que expresan kisspeptina/neurokinina B y dinorfina (KNDy) y las neuronas gabaérgicas.^(4,14-15)

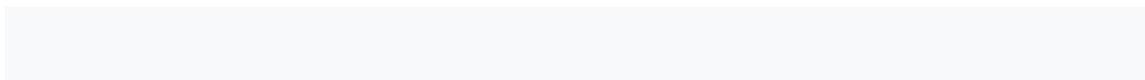
Las neuronas KNDy son responsables de la generación de los pulsos de GnRH y expresan RE, RP y RA, por lo que están implicadas en la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales a las neuronas GnRH. Ovejas tratadas prenatalmente con To revelaron un aumento en el número y en la actividad de las neuronas KNDy con un aumento en la inervación de las neuronas KNDy a las neuronas GnRH. No hay duda de que la señalización KNDy está implicada en la hiperactividad GnRH/LH del SOP ya que el tratamiento con antagonistas de receptores de neurokinina B reduce la frecuencia de pulsos de LH, los niveles séricos de LH y los niveles de To en las mujeres con esta patología.

Si bien el GABA es clásicamente conocido por ser un neurotransmisor inhibitorio, hoy se sabe que tiene un efecto predominante excitatorio sobre las neuronas GnRH adultas. Tal es así que se han documentado niveles elevados de GABA en líquido cefalorraquídeo de ratas hembras que desarrollan esta patología y, a su vez, los medicamentos que aumentan el tono gabaérgico en el sistema nervioso central (como el valproato de sodio) se asocian con el desarrollo de SOP. La exposición prenatal a

andrógenos en ratas y en ovejas provocó un aumento en la señalización gabaérgica del núcleo arcuato a las neuronas GnRH, lo que condujo a una hiperactividad GnRH/LH con el consiguiente desarrollo de SOP.⁽¹⁶⁾

El aumento de la actividad gabaérgica en las neuronas GnRH se correlaciona con una marcada reducción de la expresión de los RP, lo que conduce a pérdida de la sensibilidad hipotalámica a la progesterona (P). Esto involucraría a las neuronas GABA en la mediación de una retroalimentación negativa alterada a la P observada en las mujeres SOP.

La exposición a un exceso de andrógenos intrauterinos no sólo provoca el desarrollo de SOP en el feto expuesto, sino que también se ha documentado un efecto transgeneracional. Como el feto F1 y las células germinales F2 están expuestas al entorno intrauterino adverso inicial que ocurrió en la generación F0, la generación F3 es la primera generación en estar libre de esa exposición. Por lo tanto, la herencia transgeneracional se refiere sólo en los casos en que los fenotipos de interés persisten en la generación F3⁽¹⁷⁾ (ver FIGURA 4).



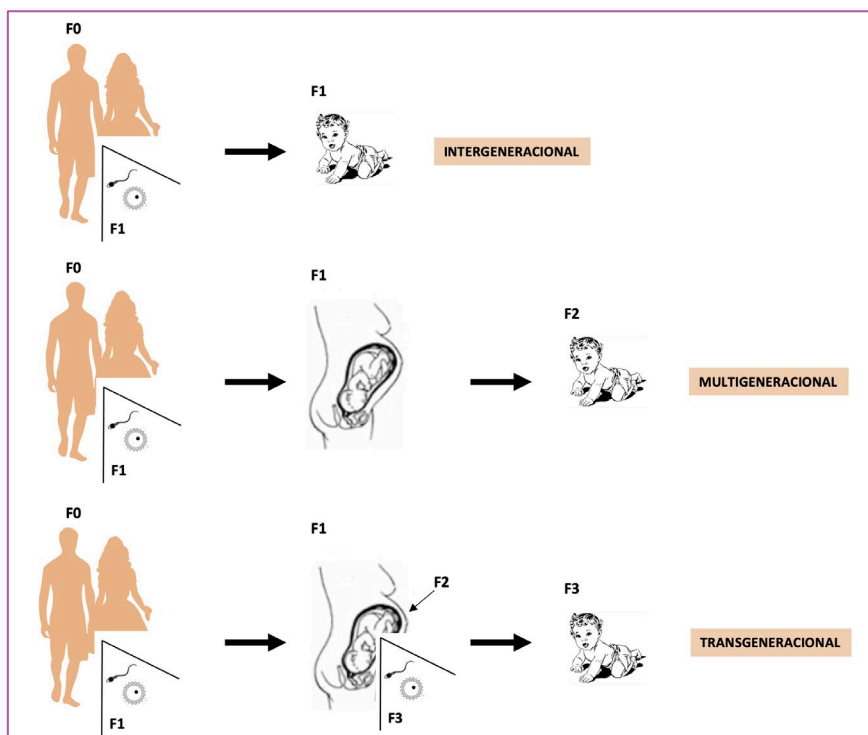


FIGURA 4. MODELO DE TRANSMISIÓN GENERACIONAL. F0 SE REFIERE A LA PRIMERA GENERACIÓN EXPUESTA, F1 AL FETO EXPUESTO INTRAÚTERO, F2 A LAS CÉLULAS GERMINALES DE ESE FETO Y F3 A LA PRIMERA GENERACIÓN LIBRE DE LA EXPOSICIÓN INICIAL (EFECTO TRANSGENERACIONAL)

RISAL y cols.⁽¹⁸⁾ describieron la presencia de rasgos reproductivos y metabólicos del SOP en la descendencia F1 a F3 de ratas F0 a las que se les administró dihidrotestosterona (DHT) durante la gestación tardía. La administración de DHT en ratas preñadas F0 provocó en la descendencia F1 a F3 (tanto obesas como no obesas) un aumento de la distancia anogenital, ciclos estrales irregulares y una disfunción metabólica (insulinorresistencia, aumento del peso corporal, aumento de la masa grasa, del tamaño de los adipocitos y de los niveles de triglicéridos). El análisis de ovocitos de metafase II de la generación F3 reveló una expresión diferencial de gran número de genes, que intervienen en la reparación del DNA, los procesos reproductivos, la homeostasis de la glucosa y las vías de señalización de las hormonas esteroides. Dentro de esos genes expresados diferencialmente se observó que, al igual que en la

sangre de hijas de mujeres SOP comparadas con hijas de mujeres control, había una expresión de genes TIAL1 y FABP5 aumentada y un descenso de la expresión de genes RNF141 y INIP. Estos hallazgos implican un mecanismo epigenético de transmisión transgeneracional por el cual los altos niveles de andrógeno intraútero (F0) conducen al desarrollo del SOP en la descendencia no expuesta (F3).

Exposición prenatal a niveles elevados de AMH

Del mismo modo en que el hiperandrogenismo gestacional participa en el desarrollo del SOP, se ha reportado que los niveles prenatales elevados de AMH reprograman al feto e inducen el desarrollo del SOP en la adultez.

Se ha publicado que:

1. Los niveles de AMH en mujeres embarazadas con SOP son significativamente mayores que en las mujeres control (principalmente en el segundo trimestre del embarazo), como también en sus fetos.⁽¹⁹⁾
2. La administración prenatal de altas dosis de AMH a ratas preñadas (ratas PAMH) indujo una hiperactivación de neuronas GnRH a la descendencia con el desarrollo de un fenotipo neuroendocrino SOP durante la adultez.⁽²⁰⁾
3. El tratamiento con antagonistas del GnRH de los ratones adultos tratados prenatalmente con AMH, revirtió su fenotipo neuroendócrino SOP.⁽²⁰⁾

En modelos de ratas PAMH, el tratamiento prenatal con AMH provocó:

- Aumento de los niveles de To con elevación de la secreción y de la pulsatilidad de LH lo que fue prevenido con el tratamiento concomitante con antagonistas de GnRH, indicando un efecto central de la AMH.
- Alteración en la función placentaria al inhibir la actividad enzimática CYP19A1 o aromatasa, afectando la conversión de To a E2.
- Aumento significativo del número de aposiciones de neuronas GABA en íntimo contacto con las neuronas GnRH de las hembras descendientes de ratas PAMH comparadas con la descendencia de ratas tratadas con vehículo (control).

Las ratas hembra descendientes de ratas PAMH durante la adultez fueron oligoanovuladoras e hiperandrogénicas comparadas con las descendientes control y presentaron alteraciones neuroendocrinas típicas del SOP. Estos hallazgos demuestran que la administración prenatal de altas dosis de AMH tiene un efecto central en la programación de la descendencia, originando hiperandrogenismo gestacional con consiguiente desarrollo del fenotipo SOP.

También se ha demostrado el efecto transgeneracional en el desarrollo del SOP en ratas expuestas prenatalmente a AMH.⁽²¹⁾

Los niveles prenatales altos de AMH provocaron en la generación F3 una hipometilación del DNA de genes que intervienen en procesos neuroendocrinos, reproductivos y metabólicos con el desarrollo del fenotipo SOP.

Finalmente, se evidenció que el tratamiento de la descendencia femenina PAMH F3 con un agente farmacológico metilante (SAM, que se encuentra de forma ubicua en todas las células vivas y funciona como el principal donante de metilo para todas las reacciones de transmetilación y, por lo tanto, puede utilizarse para promover la metilación de tejidos hipometilados) rescata las alteraciones neuroendocrinas y metabólicas del SOP, pudiendo ofrecer una nueva alternativa para terapias epigenéticas de la enfermedad. Esta es la primera evidencia directa del posible efecto terapéutico de un agente natural causante de metilación de diversos genes (SAM) en un modelo preclínico de SOP.

Consideraciones finales

El SOP es una entidad de presentación frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Se trata de una enfermedad multifactorial con indudable participación genética. Sin embargo, factores ambientales, ya sean intrauterinos o postnatales, pueden inducir cambios epigenéticos que alteran la programación del desarrollo originando los diferentes fenotipos del SOP.

Se postula un origen neuroendocrino en la génesis de esta patología, donde el hiperandrogenismo gestacional y las concentraciones elevadas de AMH prenatal tienen un rol fundamental. Ambas situaciones, actuando epigenéticamente, provocan hiperactividad de la neurona GnRH con el consiguiente desarrollo del SOP no sólo en el feto expuesto, sino también en las futuras generaciones no expuestas.

Bibliografía

- (1) TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L, PILTONEN T, NORMAN RJ. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618. <<https://doi.org/10.1093%2Fhumrep%2Fdey256>>
- (2) ROSENFELD RL, EHRMANN DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. <<https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>>
- (3) ESCOBAR-MORREALE HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-284. <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>>
- (4) STENER-VICTORIN E, PADMANABHAN V, WALTERS KA, CAMPBELL RE, BENRICK A, GIACOBINI P, DUMESIC DA, H ABBOTT DH. Animal models to understand the etiology and pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2020;41(4):1-39. <<https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa010>>
- (5) CONCHA FC, SIR PETERMANN T, RECABARREN SE, PÉREZ FB. Epigenética del síndrome de ovaio poliúístico. *Rev Med Chile.* 2017;145(7):907-915. <<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000700907>>
- (6) EIRAS MC, PINHEIRO DP, ROMCY KAM, FERRIANI RA, REIS RMD, FURTADO CLM. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci.* 2022;29(3):680-694. <<https://doi.org/10.1007/s43032-021-00516-3>>
- (7) PERAL-SANCHEZ I, HOJEIJ B, OJEDA DA, STEEGERS-THEUNISSEN RPM, WILLAIME-MORAWEK S. Epigenetics in the uterine environment: How maternal diet and ART may influence the epigenome in the offspring with long-term health consequences. *Genes* 2021;13(1):31. <<https://doi.org/10.3390/genes13010031>>
- (8) STENER-VICTORIN E, DENG Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome—challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(9):521-533. <<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x>>
- (9) HAKIM C, PADMANABHAN V, VYAS AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology.* 2017;158(2):199-212. <<https://doi.org/10.1210/en.2016-1801>>
- (10) TONELLOTO DOS SANTOS J, ESCARIO DA NÓBREGA J, SERRANO MUJICA LK, DOS SANTOS AMARAL C, AMADORI MACHADO F, MANTA MW, MEDIANEIRA RIZZETTI T, ZANELLA R, FIGHERA R, QUITES ANTONIAZZI A, DIAS GONÇALVES PB, VASCONCELLOS COMIM F. Prenatal Androgenization of Ewes as a Model of Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome.

- Endocrinology*. 2018;159(12):4056-4064. <<https://doi.org/10.1210/en.2018-00781>>
- (11) KELLEY AS, PUTTABYATAPPA M, CIARELLI JN, ZENG L, SMITH YR, LIEBERMAN R, PENNATHUR S, PADMANABHAN V. Prenatal Testosterone Excess Disrupts Placental Function in a Sheep Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(11):2663-2672. <<https://doi.org/10.1210/en.2019-00386>>
- (12) BARRETT ES, HOEGER KM, SATHYANARAYANA S, ABBOTT DH, REDMON JB, NGUYEN RHN, SWAN SH. Anogenital distance in newborn daughters of women with Polycystic Ovary Syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(3):307-314. <<https://doi.org/10.1017/s2040174417001118>>
- (13) DEEPIKA V, PREETHY P. Evaluation of Body Fat Composition and Digit Ratio (2D:4D) in Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Curr Health Sci*. 2021;47(3):433-437. <<https://doi.org/10.12865/chsj.47.03.15>>
- (14) WALTERS KA, GILCHRIST RB, LEDGER WL, TEEDE HJ, HANDELSMAN DJ, CAMPBELL RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(12):841-852. <<https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005>>
- (15) RUDDENKLAU A, CAMPBELL RE. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(10):2230-2242. <<https://doi.org/10.1210/en.2019-00428>>
- (16) PORTER DT, MOORE AM, COBERN JA, PADMANABHAN V, GOODMAN RL, COOLEN LM, LEHMAN MN. Prenatal Testosterone Exposure Alters GABAergic Synaptic Inputs to GnRH and KNDy Neurons in a Sheep Model of Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(11):2529-2542. <<https://doi.org/10.1210/en.2019-00137>>
- (17) SCORZA P, DUARTE CS, HIPWELL AE, POSNER J, ORTIN A, CANINO G, CATHERINE MONK C, ON BEHALF OF PROGRAM COLLABORATORS FOR ENVIRONMENTAL INFLUENCES ON CHILD HEALTH OUTCOMES. Research Review: Intergenerational transmission of disadvantage: epigenetics and parents' childhoods as the first exposure. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(2):119-132. <<https://doi.org/10.1111/jcpp.12877>>
- (18) RISAL S, PEI Y, LU H, MANTI M, FORNES R, HAN-PIN PUI, ZHAO Z, MASSART J, OHLSSON C, LINDGREN E, CRISOSTO N, MALIQUEO M, ECHIBURÚ B, LADRÓN DE GUEVARA A, SIR-PETERMANN T, LARSSON H, ROSENQVIST MA, CESTA CE, BENRICK A, DENG Q, STENER-VICTORIN E. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019;25(12):1894-1904. <<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0666-1>>

- (19) DETTI L, CHRISTIANSEN ME, FRANCILLON L, IKUWEZUNMA G, DIAMOND MP, MARI G, TOBIASZ AM. Serum Anti-Müllerian hormone (AMH) in mothers with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their term fetuses. *Syst Biol Reprod Med*. 2019;65(2):147-154. <<https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1537385>>
- (20) TATA B, EL HOUDA MIMOUNI N, BARBOTIN AL, MALONE SA, LOYENS A, PIGNY P, DEWAILLY D, CATTEAU-JONARD S, SUNDSTRÖM-POROMAA I, PILTONEN TT, DAL BELLO F, MEDANA C, PREVOT V, CLASADONTE J, GIACOBINI P. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018;24(6):834-846. <<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>>
- (21) EL HOUDA MIMOUNI N, PAIVA I, BARBOTIN AL, TIMZOURA FE, PLASSARD D, LE GRAS S, TERNIER G, PIGNY P, CATTEAU-JONARD S, SIMON V, PREVOT V, BOUTILLIER AL, GIACOBINI P. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab*. 2021;33(3):513-530. <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.004>>

