INFLUÊNCIA DOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS, COM ÊNFASE EM MICRONAS, NA FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME OVARIANA METABÓLICA POLIENDÓCRINA EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA

Giovana Crispim Correa[1], Evelyn Jeronymo Guerrero[2], Thiago Tolaine[2], Regiane Priscila Ratti[2], Tereza Raquel Xavier Vianna[2] e Larissa Teodoro Rabi[2]

[1] Faculdade De Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora Do Patrocinio – Ceunsp, Itu, Brasil (giovana.crispim2705@gmail.com)
[2] Faculdade De Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora Do Patrocinio – Ceunsp, Itu, Brasil

Resumo: A PMOS é uma condição endócrina multifatorial associada a alterações hormonais, metabólicas e inflamatórias. Esta revisão integrativa investigou a influência de mecanismos epigenéticos, especialmente microRNAs, na fisiopatologia da síndrome. Estudos demonstraram que certos miR estão relacionados à resistência à insulina, hiperandrogenismo e inflamação, destacando potencial para diagnóstico e intervenção terapêutica.

Palavras-chave: Epigenética; Síndrome do Ovário Policístico, Síndrome Ovariana Metabólica Poliendócria; MicroRNA's

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP), recentemente denominada Síndrome Ovariana Metabólica Poliendócrina (PMOS), é uma desordem endócrina frequente em mulheres em idade reprodutiva, associada a alterações hormonais, metabólicas e inflamatórias. Além de manifestações como irregularidade menstrual, infertilidade e hiperandrogenismo, a síndrome apresenta forte relação com resistência à insulina, obesidade, diabetes mellitus tipo II e doenças cardiovasculares. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores ambientais e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Nesse contexto, a epigenética vem ganhando destaque, especialmente pela atuação dos microRNAs na regulação de processos relacionados à inflamação, metabolismo glicídico e função ovariana. A recente reformulação da nomenclatura da síndrome reforça seu caráter sistêmico e amplia a relevância da investigação epigenética na compreensão de sua fisiopatologia. Dessa forma, este estudo propõe analisar a influência dos mecanismos epigenéticos, com enfoque nos microRNAs, na fisiopatologia da PMOS em mulheres em idade fértil.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão integrativa, de caráter descritivo, realizada nas bases Pubmed e Scielo, utilizando descritores decs/mesh como "Polycystic ovary syndrome", "Epigenetics" "Polyendocrine metabolic ovarian syndrome" e "MicroRNA's", combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos originais (2015–2026), em inglês e português, com foco em mulheres em idade reprodutiva. Excluíram-se duplicatas, revisões e trabalhos sem relação direta com o tema. A seleção ocorreu por leitura de títulos, resumos e textos completos, resultando em 14 estudos incluídos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura evidencia que as alterações hormonais, metabólicas e inflamatórias presentes na PMOS influenciam diretamente a expressão de diversos microRNAs envolvidos na regulação gênica e na fisiopatologia da síndrome, destacando-se principalmente miR-93, miR-21, miR-205, miR-222, miR-223, miR-320 e miR-122. Esses microRNAs vêm sendo frequentemente associados à resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, hiperandrogenismo e inflamação crônica de baixo grau, fatores intimamente relacionados à progressão metabólica e reprodutiva da doença. Entre eles, o miR-93 apresenta forte associação com alterações no metabolismo glicídico e redução da sensibilidade à insulina, influenciando mecanismos ligados à captação de glicose celular. Já o miR-21 demonstra participação significativa na modulação da resposta inflamatória,

promovendo aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e contribuindo para a manutenção do estado inflamatório sistêmico observado em pacientes com PMOS.

Além disso, estudos demonstraram que alterações nos miR-205 e miR-222 estão relacionadas à desregulação da esteroidogênese ovariana, hiperandrogenismo e alterações na dinâmica folicular, contribuindo diretamente para disfunções ovulatórias e infertilidade. O miR-122 e o miR-320 também foram associados a alterações no metabolismo lipídico e ao aumento do risco cardiovascular, reforçando o caráter sistêmico da síndrome. Paralelamente, microRNAs exossomais derivados do tecido adiposo e presentes na circulação sanguínea demonstraram participação na comunicação intercelular, modulando processos de adipogênese, inflamação sistêmica, metabolismo lipídico e função ovariana.

Por apresentarem estabilidade biológica, especificidade tecidual e fácil detecção em fluidos corporais, os microRNAs tem sido amplamente investigados como potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos não invasivos, sendo capazes de auxiliar na identificação precoce da síndrome e na avaliação de sua progressão clínica. Além disso, o desenvolvimento de terapias baseadas em miméticos ou inibidores de microRNAs surge como uma perspectiva promissora para abordagens terapêuticas mais específicas e individualizadas., reforçando mais uma vez a recente reformulação conceitual da SOP para PMOS, evidenciando que a síndrome ultrapassa alterações exclusivamente ovarianas e envolve complexa interação entre mecanismos do corpo humano.

CONCLUSÃO

Os mecanismos epigenéticos exercem papel central na fisiopatologia da PMOS, especialmente por meio da atuação dos microRNA's sobre alterações metabólicas, hormonais e inflamatórias. A compreensão desses processos amplia a visão sistêmica da síndrome e evidencia o potencial dos microRNA's como biomarcadores e alvos terapêuticos promissores. Entretanto, ainda são necessários estudos mais amplos para validar sua aplicação clínica no diagnóstico, prognóstico e manejo da doença

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), campus Itu.

REFERÊNCIAS

Ashrafnezhad Z, Naji M, Aleyasin A, Hedayatpour A, Mahdavinezhad F, Gharaei R, Qasemi M, Amidi F. Evaluating the Differential Expression of miR-146a, miR-222, and miR-9 in Matched Serum and Follicular Fluid of Polycystic Ovary Syndrome Patients: Profiling and Predictive Value. Int J Mol Cell Med. PMID. 2022

Butler AE, Ramachandran V, Cunningham TK, David R, Gooderham NJ, Benurwar M, Dargham SR, Hayat S, Sathyapalan T, Najafi-Shoushtari SH, Atkin SL. Increased MicroRNA Levels in Women With Polycystic Ovarian Syndrome but Without Insulin Resistance: A Pilot Prospective Study. Front Endocrinol (Lausanne). PMID. 2020

Butler AE, Ramachandran V, Hayat S, Dargham SR, Cunningham TK, Benurwar M, Sathyapalan T, Najafi-Shoushtari SH, Atkin SL. Expression of microRNA in follicular fluid in women with and without PCOS. Sci Rep. PMID. 2019

De Nardo Maffazioli G, Baracat EC, Soares JM, Carvalho KC, Maciel GAR. Evaluation of circulating microRNA profiles in Brazilian women with polycystic ovary syndrome: A preliminary study. PLoS One. PMID. 2022

Jiang L, Huang J, Li L, Chen Y, Chen X, Zhao X, Yang D. MicroRNA-93 promotes ovarian granulosa cells proliferation through targeting CDKN1A in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. PMID. 2015

Mimouni NEH, 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. PMID. 2021

Naji M, Aleyasin A, Nekoonam S, Arefian E, Mahdian R, Amidi F. Differential Expression of miR-93 and miR-21 in Granulosa Cells and Follicular Fluid of Polycystic Ovary Syndrome Associating with Different Phenotypes. PMID. Sci Rep. 2017

Rashad NM, Ateya MA, Saraya YS, Elnagar WM, Helal KF, Lashin ME, Abdelrhman AA, Alil AE, Yousef MS. Association of miRNA - 320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res. PMID. 2019

Sørensen AE, Udesen PB, Wissing ML, Englund ALM, Dalgaard LT. MicroRNAs related to androgen metabolism and polycystic ovary syndrome. Chem Biol Interact. PMID. 2016

Tan W, Dai F, Yang D, Deng Z, Gu R, Zhao X, Cheng Y. MiR-93-5p promotes granulosa cell apoptosis and

ferroptosis by the NF-kB signaling pathway in polycystic ovary syndrome. Front Immunol. PMID. 2022

Teede HJ, Khomami MB, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF, Patil M, Rees DA, Berry L, Cree MG, Zhao H, Norman RJ, Dokras A, Piltonen T; Global Name Change Consortium. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. Lancet. PMID. 2026

Udesen PB, Glintborg D, Sørensen AE, Svendsen R, Nielsen NLS, Wissing MLM, Andersen MS, Englund ALM, Dalgaard LT. Metformin decreases miR-122, miR-223 and miR-29a in women with polycystic ovary syndrome. Endocr Connect. PMID. 2020

Yu Y, Li G, He X, Lin Y, Chen Z, Lin X, Xu H. MicroRNA-21 regulate the cell apoptosis and cell proliferation of polycystic ovary syndrome (PCOS) granulosa cells through target toll like receptor TLR8. Bioengineered. PMID. 2021

Zou L, Feng Q, Xia W, Zhu C. Bioinformatics analysis of the common targets of miR-223-3p, miR-122-5p, and miR-93-5p in polycystic ovarian syndrome. Front Genet. PMID. 2023