

ĐA HÌNH GENE TRONG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

TỔNG QUAN

Hội chứng buồng trứng đa nang là một tình trạng rối loạn nội tiết, chuyển hóa toàn thân, ảnh hưởng đến khoảng 6 – 10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản^[1]. Năm 2003, đồng thuận Rotterdam đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang dựa trên 3 nhóm triệu chứng: rối loạn phóng noãn, cường androgen, hình thái buồng trứng đa nang trên siêu âm. Chẩn đoán khi có ≥ 2 trên 3 nhóm triệu chứng và đã loại trừ các bệnh lý như tăng sản thượng thận bẩm sinh thể không cổ điển, hội chứng Cushing, u tiết androgen...

Nguyên nhân gây ra hội chứng buồng trứng đa nang đến nay vẫn chưa rõ ràng, trong đó vai trò của di truyền ngày càng được làm rõ với sự phát triển của kỹ thuật y sinh học. Trong bài viết này, chúng tôi xin trình bày đa hình gene và vai trò của chúng lên sinh bệnh học của hội chứng buồng trứng đa nang.

VAI TRÒ CỦA CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRONG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Với sự phát triển các kỹ thuật y – sinh học phân tử, ngày càng có nhiều báo cáo chỉ ra mối liên quan giữa di truyền và hội chứng buồng trứng đa nang. Việc phát hiện và phân tích các gene tiêu biểu giúp xác định locus gene nhạy cảm hay biến đổi gene ứng với các kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang. Đa hình đơn nucleotide (SNP – single nucleotide polymorphism) là sự thay đổi một nucleotide tại một vị trí nhất

định trong bộ gene và tồn tại trong ít nhất 1% dân số được khảo sát. Phân loại SNP có thể dựa vào vị trí ở vùng biến đổi nucleotide gồm vùng mã hóa (coding region), vùng không mã hóa (non-coding region) và vùng giữa các gene (intergenic region). Về mặt chức năng, SNP ở vùng mã hóa có thể làm thay đổi (hoặc không) về thành phần và chức năng protein (SNP đồng nghĩa, SNP vô nghĩa, SNP sai nghĩa). Từ đó, đưa đến ảnh hưởng ở các mức độ khác nhau: không gây bệnh, nguy cơ gây bệnh hay tiềm tàng nguy cơ gây bệnh. Tuy nhiên, cũng có nhiều biến thể được tìm thấy ở vùng không mã hóa do đó chức năng của chúng rất khó phiên giải. Đa hình gene có liên quan tới các con đường truyền tín hiệu insulin, điều hòa gonadotropin, viêm mạn tính, cân bằng nội môi (con đường cổ điển) nhưng vai trò thực sự của các gene nhạy cảm với hội chứng buồng trứng đa nang đến nay vẫn chưa xác định^[2]. Ngày nay, phương pháp tiếp cận các gene ứng viên rất hữu ích trong việc giải mã tác động của sự khác biệt về tần số phân bố gene ở quần thể khỏe mạnh và mắc bệnh. Nghiên cứu so sánh ở mức toàn bộ hệ gene (GWAS – Genome-wide association study) cho phép ước tính mối liên quan giữa các đột biến điểm hoặc SNP và kiểu hình quan sát được. Các biến thể di truyền không những khác biệt giữa các chủng tộc mà còn phân tầng trong từng nhóm nhỏ ở mỗi quần thể. Vì vậy, phân tích trong từng quần thể thực sự cần thiết nhằm hiểu rõ nguy cơ các locus gene và cá thể hóa trong điều trị bệnh lý liên quan hội chứng buồng trứng đa nang.

CÁC GENE THƯỜNG GẶP CÓ LIÊN QUAN ĐẾN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

GWAS cho thấy một số đa hình gene liên quan với hội chứng buồng trứng đa nang. Các gene thường gặp nhất gồm DENND1A, THADA, FSHR và LHCGR. Ngoài ra, một số nghiên cứu báo cáo mối liên quan với các gene khác như AMH, AMHR2, ADIPOQ, FTO, HNF1A, CYP19, YAP1, HMGA2, RAB5B, SUOX, INSR và TOX3. Các nghiên cứu GWAS quan trọng nhất về hội chứng buồng trứng đa nang được thực hiện ở phụ nữ gốc Trung Quốc và châu Âu, từ đó tìm ra 16 locus gene nhạy cảm với hội chứng buồng trứng đa nang. Các nghiên cứu này cho thấy có mối liên hệ lớn giữa 3 locus gene (2p16.3, 2p21 và 9q33) và bệnh học của hội chứng buồng trứng đa nang, gồm gene DENND1A và THADA lần lượt trên nhiễm sắc thể số 9, số 2 và các receptor với FSH và LH trên nhiễm sắc thể số 2^[3]. Tuy nhiên, vẫn cần phải làm rõ mối tương quan kiểu hình của các biến thể với hội chứng buồng trứng đa nang ở các quần thể, chủng tộc khác nhau. Dưới đây là một số biến thể chủ yếu liên quan hội chứng buồng trứng đa nang, từ đó giải thích cơ chế, con đường điều hòa và chu trình sinh học liên quan hội chứng buồng trứng đa nang.

DENND1A

Gene DENND1A nằm trên nhiễm sắc thể 9q33.3, chứa 22 exon với chiều dài 500.000 base. DENND1A bộc lộ ở các tế bào chịu trách nhiệm sản xuất androgen ở tinh hoàn, tế bào vỏ buồng trứng, tế bào ung thư biểu mô tuyến thượng thận H295. Mối liên quan giữa hội chứng buồng trứng đa nang và gene DENND1A đã được xác định trong nhiều quần thể. GWAS xác định 6 SNP quan trọng ở một vùng trên gene DENND1A. Zi-Jiang Chen tìm ra 6 SNP liên quan gene này ở các phụ nữ Trung Quốc gồm rs2479106, rs10818854, rs10986105, rs7857605, rs1778890 và rs1627536. Tuy nhiên sau khi phân tích hồi quy tuyến tính để xác định mối tương quan độc lập, chỉ có 2 SNP là rs2479106 và rs10818854 có

thể dự đoán mối liên quan với hội chứng buồng trứng đa nang. Các kết quả này được xác nhận trong một nghiên cứu khác nhằm xác định tất cả các SNP ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang ở Trung Quốc. Tuy nhiên, Goodarzi báo cáo chỉ có biến thể rs10818854 trong quần thể phụ nữ châu Âu. Ngoài ra, nghiên cứu này cho thấy các SNP rs12337273 và rs2479106 (OR=1,04, KTC 95%, 0,93 – 1,16, p=0,51) không có mối tương quan rõ với cơ chế bệnh sinh hội chứng buồng trứng đa nang^[4]. Các nghiên cứu trên phụ nữ châu Âu được khẳng định bởi Welt, xác định rs10818854 (OR=1,53, KTC 95%, 1,17 – 2,0, p=0,0019) và rs10986105 (OR=1,68, KTC 95%, 1,27 – 2,23, p=0,00033) có ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang châu Âu^[5]. Tương tự như Goodarzi báo cáo, biến thể rs2479106 không có mối liên quan với bệnh sinh hội chứng buồng trứng đa nang (OR=1,05, KTC 95%, 0,93 – 1,18, p=0,45). Biến thể rs10986105 có liên quan với cường adrogen trên lâm sàng và chu kỳ kinh nguyệt không đều. Tuy nhiên, biến thể này không tương quan với nồng độ adrogen trong máu và hình thái buồng trứng đa nang trên siêu âm. Nhìn chung, vẫn chưa xác định rõ cơ chế DENND1A và vai trò trong sinh bệnh học của gene này đối với các kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang.

THADA

THADA có vị trí trên nhiễm sắc thể 2p21, gồm 38 exon và dài 365kb. Gene biểu hiện ở tụy, tuyến thượng thận, tuyến giáp, vỏ tuyến thượng thận, tinh hoàn, tuyến ức, ruột non, dạ dày. Gene THADA liên quan quá trình tạo nhiệt thích nghi, cân bằng nội môi lipid, điều hòa âm tính hoạt động ATPase vận chuyển canxi, điều hòa âm tính nồng độ ion canxi trong lưới nội chất và methyl hóa tRNA. GWAS ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang tại Trung Quốc tìm ra các SNP rs13429458, rs12478601 và rs12468394 có liên quan gene THADA^[6]. Ngoài ra, rs12478601 được tìm thấy ở các con đường cổ điển ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang. Về sau, Yongyong Shi và cộng sự xác nhận

kết quả ở một nghiên cứu GWAS trên phụ nữ Trung Quốc. Tuy nhiên khi thực hiện trên nhóm phụ nữ châu Âu, Goodarzi chỉ phát hiện một SNP rs 12468394 (OR=0,84, KTC 95%, 0,76 – 0,93, p=0,0006) có liên quan hội chứng buồng trứng đa nang^[7]. Ngoài ra có 2 SNP mới chưa từng đề cập trước đó được Goodarzi báo cáo gồm rs6544661 (OR=0,89, KTC 95%, 0,80 – 0,98, p=0,022) và rs11891936 (OR=0,86, KTC 95%, 0,76 – 0,97, p=0,017). Từ các kết quả trên, Welt tiến hành phân tích các SNP ở phụ nữ châu Âu. Kết quả cho thấy SNP rs12468394 (OR=1,10, KTC 95%, 0,99 – 1,23, p=0,077), rs12478601 (OR=1,09, KTC 95%, 0,96 – 1,23, p=0,18), và rs13429458 (OR=1,05, KTC 95%, 0,87 – 1,27, p=0,6) không liên quan đến bệnh học hội chứng buồng trứng đa nang. Cuối cùng, Felix R. Day và cộng sự phát hiện một SNP mới rs7563201 liên quan tới gene THADA trong quần thể phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở châu Âu. Mỗi quan hệ giữa THADA và hội chứng buồng trứng đa nang được báo cáo là khuynh hướng của gene tới đái tháo đường típ 2, ảnh hưởng chức năng tế bào beta tuyến tụy, rối loạn lipid máu, bệnh lý tim mạch^[8]. Zeggini và cộng sự chỉ ra tương quan giữa các SNP gene THADA và đái tháo đường típ 2 đồng thời đề xuất cần nghiên cứu thêm về vai trò các biến thể này với hội chứng buồng trứng đa nang. Phụ nữ với ảnh hưởng kiểu gene AA trong rs13429458 có nồng độ LH cao hơn, qua đó kích thích biểu hiện gene trên các tế bào vỏ ở buồng trứng và tăng sản xuất androgen ở giai đoạn tăng trưởng và phát triển các nang buồng trứng. Ngược lại, tăng tiết LH ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang có liên quan đến không phóng noãn do bất thường ở biểu hiện của receptor. Ngoài ra, các biến thể của gene THADA đặc biệt liên quan với tăng nguy cơ tăng cân trong thai kỳ và tiền sản giật ở phụ nữ mang thai có hội chứng buồng trứng đa nang.

FSHR

Gene FSHR nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể số 2, vùng 16.3, gồm 10 exon và 9 intron với

độ dài 54kb. FSHR biểu hiện ở tế bào hạt tại buồng trứng và đóng vai trò quan trọng trong phát triển nang noãn, trưởng thành noãn bào, tổng hợp steroid. Các SNP của FSHR, như rs2268361, tham gia vào các con đường cổ điển ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang. Các nghiên cứu GWAS ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở Trung Quốc cho thấy các biến thể đa hình tương ứng với rs2268361 và rs2349415^[9]. Tuy nhiên, Tao Du chỉ tìm thấy mối liên quan ở rs2268361. Năm 2015, Wassim xác định một đa hình gene mới liên quan đến bệnh học hội chứng buồng trứng đa nang (rs11692782 OR=1,17, KTC 95%, 0,66 – 2,07, p=8,0 × 10⁻⁴) nhưng SNP này chỉ được báo cáo bởi tác giả này và ở nhóm phụ nữ Trung Quốc. Một số nghiên cứu khác nhằm tìm kiếm các vùng gene nhạy cảm nhưng hiện chưa có thông tin về cơ chế liên quan tới các biến thể của hội chứng buồng trứng đa nang. Các bất thường di truyền trong biểu hiện FSHR có thể liên quan đến rối loạn chức năng phóng noãn. So với nhóm chứng, phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang trải qua quá kích buồng trứng có kiểm soát có nồng độ mRNA FSHR cao hơn ở các tế bào hạt nhỏ và lớn. Các biến thể FSHR khá hiếm, tuy nhiên có 2 SNP nổi bật đã được xác định ở exon 10, giữa nucleotide 919 và 2039. Hai SNP này chủ yếu trong mất cân bằng liên kết ở quần thể người da trắng, gây ra 2 biến thể alen rời rạc (rs6165[Thr307Ala] và rs6166[Ser680Asn])^[10]. Ngoài ra, biến thể Ser680Asn có liên quan với tăng nồng độ FSH, chu kỳ kinh nguyệt kéo dài, tăng ngưỡng đáp ứng của buồng trứng với gây phóng noãn, gợi ý sự khác biệt trong sự nhạy cảm trong đáp ứng của buồng trứng.

LHCGR

Gene LHCGR có vị trí trên nhiễm sắc thể 2p16.3, gồm 11 exon và dài 70kb. LHCGR biểu hiện ở các tế bào hạt trong giai đoạn cuối cùng của nang tiền phóng noãn, chịu trách nhiệm mã hóa receptor LH và hCG. LH kích thích các tế bào vỏ buồng trứng sản xuất testosterone, sau đó trở thành estrogen. Đặc biệt, cảm ứng của

LHCGR trong quá trình biệt hóa tế bào hạt cho phép nang tiền phóng noãn đáp ứng với tăng LH giữa chu kỳ, từ đó trưởng thành noãn và phóng noãn. Bất thường biểu hiện LHCGR liên quan với tăng LH, kinh thưa, đề kháng với LH hoặc hCG, hiếm muộn. Các nghiên cứu cho thấy đa hình gene LHCGR liên quan với đặc điểm kiểu hình phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang, trong đó BMI có liên quan với SNP rs7371084 và rs2293275; bất thường phóng noãn liên quan với SNP rs4953616 và rs13405728; tiền sản giật, điều hòa testosterone, triglycerides, LDL liên quan với SNP rs13425728. SNP rs13405728 là biến thể quan trọng nhất của gene LHCGR^[6]. Các nghiên cứu về SNP này tiếp tục được thực hiện bởi Goodarzi và Welt năm 2012 trên quần thể phụ nữ châu Âu và kết quả đều cho thấy có mối tương quan với hội chứng buồng trứng đa nang (OR=0,83, KTC 95%, 0,67 – 1,04, p=0,11 và OR=1,15, KTC 95%, 0,86 – 1,52, p=0,34)^[5]. Roveba và cộng sự nghiên cứu trên các phụ nữ Bulgaria và báo cáo có tác động của rs2293275 lên tình trạng hiếm muộn ở các phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang có thừa cân. Điều này cho thấy có thể biến thể di truyền này ảnh hưởng đến tương quan giữa gonadotropin và các đặc điểm chuyển hóa ở các bệnh nhân thừa cân và béo phì, do đó làm trầm trọng lên kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang ở nhóm béo phì. Về sau, Thathapudi cũng xác nhận kết quả tương tự khi xác định kiểu gene của 204 phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở Ấn Độ. Biến thể rs2293275 có liên quan đến bệnh học của hội chứng buồng trứng đa nang (OR=1,53, KTC 95%, 1,16 – 2,01, p=0,0026). Ngoài ra, Almawi báo cáo thêm 2 SNP mới của gene LHCGR khi nghiên cứu trên 414 phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở Ả Rập, trước đó chưa từng đề cập ở quần thể Trung Quốc và châu Âu^[11]. Các SNP tương ứng gồm rs7371084 (OR=0,95, KTC 95%, 0,13 – 6,82, p=0,023) và rs4953616 (OR=2,30, KTC 95%, 1,30 – 4,08, p=0,007), gợi ý rằng các biến thể di truyền này không liên quan với BMI của bệnh nhân. Nhìn

chung, vẫn cần nhiều nghiên cứu hơn nữa ở các quần thể khác nhau để khẳng định độ tin cậy của các kết luận từ các nghiên cứu này. Một số nghiên cứu xác định việc bất hoạt gene LHCGR tương quan với tăng LH, tăng kích thước buồng trứng, kinh thưa, kháng LH hoặc hCG và hiếm muộn. Ngược lại, các đột biến hoạt hóa gene tạo ra tình trạng cường androgen. Các bản chất sinh học này cho ta hiểu được về ảnh hưởng của đa hình gene lên các tình trạng của hội chứng buồng trứng đa nang.

CÁC GENE KHÁC LIÊN QUAN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Các gene khác với tần suất ít gặp hơn như AMH, AMHR2, ADIPOQ, FTO, HNF1A, CYP19, YAP1, HMGA2, RAB5B, SUOX, INSR và TOX3 đã được đề cập trong y văn. Mối liên quan giữa các gene này với hội chứng buồng trứng đa nang vẫn chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu báo cáo sự xuất hiện của biến thể đa hình gene liên quan hội chứng buồng trứng đa nang trong một số quần thể nhất định.

Trong khuôn khổ bài viết này, chúng tôi xin trình bày tập trung về gene CYP19. CYP19 là gene nằm trên nhiễm sắc thể 15q21.1, chứa 10 exon và dài 123 kb, tập trung nhiều ở các nang noãn và một số vị trí với mức độ ít hơn như bánh nhau, các màng, tinh hoàn, hoàng thể. CYP19 mã hóa cytochrome aromatase P450, một enzyme xúc tác cho quá trình chuyển từ androgen thành estrogen trong các mô tuyến sinh dục và ngoài sinh dục. Các biến thể của CYP19 ảnh hưởng tới nồng độ testosterone gắn receptor androgen hoặc nồng độ estrogen gắn vào receptor. Biến thể rs2414096 của gene CYP19 liên quan tới cường androgen ở phụ nữ Trung Quốc, Iran có hội chứng buồng trứng đa nang (OR=1,8, KTC 95%, 1,113 – 2,896, p=0,047). Kiểu gene (AG, AA, GG) với biến thể rs2414096 khác biệt rõ ràng giữa phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang và nhóm chứng, từ đó gợi ý rằng SNP của CYP19 liên quan tới tính nhạy cảm ở hội chứng buồng trứng đa nang^[12]. Tới nay, còn ít hiểu biết

về vai trò của CYP19 trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng buồng trứng đa nang. Năm 2012, các vùng gene nhạy cảm khác được báo cáo, tuy nhiên không đủ thông tin về cơ chế hoặc các biến thể của CYP19 có thể liên quan tới bệnh học hội chứng buồng trứng đa nang.

CYP19A1 là một gene mã hóa aromatase khác đóng vai trò trong sự diễn biến của hội chứng buồng trứng đa nang. CYP19A1 là monooxygenase tham gia quá trình sinh tổng hợp cholesterol, steroid, lipid. Nó đóng vai trò quan trọng trong con đường sinh tổng hợp estrogen và có mặt trong lưới nội chất. Bất thường gene CYP19A1 gây rối loạn tổng hợp estrogen và hoạt động aromatase. CYP19A1 với vị trí trên nhiễm sắc thể 15q21.2, có 18 exon và 17 intron. Gene có hai SNP là ID's rs700519(C/T) ở vùng exon và rs710059(C/T) ở vùng intron^[13]. Ngoài diễn tiến của hội chứng buồng trứng đa nang, đa hình gene CYP19A1 được ghi nhận làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt. Các SNP trên phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở Hàn Quốc có vai trò quan trọng trong phá vỡ con đường estrogen. 19 biến thể được ghi nhận ở 10 intron, 4 exon, 1 SNP ở 3' UTR và 6 SNP ở 5' UTR (vùng không được dịch mã). Ngoài ra, nghiên cứu trên phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở Nam Ấn Độ báo cáo rs700519 ở vùng exon và 2 biến thể khác ở vùng intron (rs2414096, rs60271534) là các nguyên nhân của hội chứng buồng trứng đa nang. Phân tích thống kê cho thấy mối tương quan chặt chẽ của biến thể ở vùng exon (Arg264Cys). Trong khi phân tích *in silico* (tin sinh học), là phân tích sử dụng khoa học tính toán và công nghệ sinh học, cho thấy một cấu trúc không ổn định của aromatase gần vị trí nhận biết cơ chất làm giảm hoạt tính enzyme^[14].

KẾT LUẬN

DENND1A, THADA, FSHR và LHCGR là các đại diện cho bước đầu thiết lập chẩn đoán bệnh học hội chứng buồng trứng đa nang dựa

trên xác định các SNP ở mỗi quần thể khác nhau. Các gene này liên quan tới cường androgen và chu kỳ kinh nguyệt không đều (DENND1A), rối loạn lipid máu, nguy cơ các bệnh lý tim mạch, tăng nồng độ và phân nhóm testosterone có thể liên quan cường androgen (THADA), rối loạn phóng noãn (FSHR) và tăng kích thước buồng trứng, kinh thưa, đề kháng LH hoặc hCG và hiếm muộn (LHCGR). Bên cạnh đó, CYP19 và CYP19A1 ngày càng được chứng minh vai trò trong con đường chuyển hóa androgen, estrogen liên quan cơ chế bệnh sinh hội chứng buồng trứng đa nang. Việc xem xét sự thay đổi các con đường sinh học cho chúng ta hiểu về các điểm đa hình đơn nucleotide được xác định ở các quần thể khác nhau và mối liên quan giữa di truyền và hội chứng buồng trứng đa nang. Với dữ liệu báo cáo từ nghiên cứu ở quần thể phụ nữ các nước châu Á, việc triển khai nghiên cứu làm rõ mối liên quan giữa hội chứng buồng trứng đa nang ở Việt Nam với đa hình gene là vấn đề cần thiết trong tương lai, đặc biệt trên các phụ nữ hiếm muộn có hội chứng buồng trứng đa nang cần hỗ trợ sinh sản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Louwers YV, Stolk L, Laven JSE. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome. 2013;98:2006–12. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2495>.
2. N. Prapas, A. Karkanaki, I. Prapas, I. Kalogiannidis, I. Katsikis, and D. Panidis, "Genetics of polycystic ovary syndrome," *Hippokratia*, vol. 13, no. 4, pp. 216–223, 2009.
3. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011;43(1):55–9. <https://doi.org/10.1038/ng.732>.
4. Goodarzi MQ. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European Cohorts. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117(6):756–60. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100427>.
5. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):1342–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3478>.
6. Chen Z, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary. <https://doi.org/10.1038/ng.732>.
7. Goodarzi MQ, Jones MR, Li X, Chua AK, Garcia OA, Chen YD, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet*. 2012;49(2):90–5. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100427>.
8. Cui L, Zhao H, Zhang B, Qu Z, Liu J, Liang X, et al. Genotype–phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. *Hum Reprod*. 2013;28:538–44. <https://doi.org/10.1093/humrep/des424>.
9. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(9):1020–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2384>.
10. Simoni M, Gromoll J, Höppner W, Kamischke A, Krafft T, Stähle D, et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):751–5. <https://doi.org/10.1210/jc.84.2.751>.
11. Almawi WY, Hubail B, Arekat DZ, al-Farsi SM, al-Kindi SK, Arekat MR, et al. Leutinizing hormone/choriogonadotropin receptor and follicle stimulating hormone receptor gene variants in polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(4): 607–14. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0427-0>.
12. Jsea jia-ljin. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in chinese women. *BMC Med Genet* 2009;10 (139) 2009 5 august.
13. Joseph SBR, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: a KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. *Nucl Acids Res* 2015.
14. Ranjith reddy K, et al. POLYCYSTIC Ovary Syndrome: role of aromatase gene variants in South Indian women. *Int J Pharma Bio Sci* 2015;6(2).