

# MOLEKULÁRIS KAPCSOLATOK ANYA ÉS MAGZAT KÖZÖTT

Az életünk alakulásának szempontjából egyértelműen kulcsfontosságú a méhen belüli szakasz, hiszen a fejlődésünk legfontosabb lépései ekkor játszódnak le. A magzat a placentáris keringésen keresztül jut a tápanyagokhoz, így a méhlepény keringésének nem megfelelő kialakulása fejlődési rendellenességeket és számos egészségügyi problémát vonhat maga után. Hans Bohn a folyamatban szerepet játszó fehérjék kutatásának úttörője volt, ő fedezte fel a PP13-at (placentális fehérje 13). Ez a fehérje nagy mennyiségben fejeződik ki, és jelenleg úgy tűnik, kulcsszerepet játszik a placenta érhalózatának kialakulásában.



**A** méhlepényes emlősök esetében a fejlődő utódot a placentális keringés látja el tápanyaggal. Ez a főemlősök és az ember esetében különösen fejlett, ahol a hosszú gesztációs időszak és az erőteljes agytérfogat-növekedés nagyon stabil energiaellátást igényel. Ember esetében a magzat úgynevezett spirális artériái mélyen belenyomulnak az anyai keringésbe. Ennek a folyamatnak az alapja egy olyan környezet létrehozása, amiben az anyai szervezet nem reagál kedvezőtlenül a magzat szöveteire, amik immunológiai szempontból idegen testet jelentenek.

Hans Bohn számos fehérjét azonosított, amik nagy mennyiségben találhatóak meg a placentában, és Than Nándor Gábor és munkatársai ezek

egy részének további vizsgálatát végezték. Egyik jelentős csoportjuk a galektinek; ezek a glikoproteinek (béta-galaktózt képesek kötni) elsősorban sejtek egymással, illetve az extracelluláris mátrixszal való kapcsolatáért felelősek. Szerepük jelentős a jelátviteli folyamatokban és a sejtek differenciálódásában, apoptózisában, valamint fontos résztvevői az immunválaszoknak, mivel gyulladásszerű folyamatokat, immuntoleranciát, gazda-patogén interakciókat közvetítenek.

Az egyik legfontosabb fehérje amivel dolgoztak, a PP13 különösen kiugró mennyiségben fejeződik ki a placentában, ahonnan az anyai keringésbe is bekerül. Ezen kívül rendkívül nagy affinitást mutat a méhlepényben termelődő szénhid-

rát-molekulák iránt. Az emberen kívül a fehérje génje csak az óvilági majmokban és a főemlősökben van jelen. Fajok közötti összehasonlításból kiderült, hogy a fehérje központi része nagyon konzervált, míg a szélső régiók gyors evolúción mentek keresztül. Az emberi populáción végzett genomanalízisek a gén több mutációját is megtalálták, amelyek megjelenése egy-egy adott terhességi komplikáció gyakoribb előfordulásával jár együtt. Színes bőrű nők körében elterjedtebb korai STOP-kodont okozó mutációk homozigóta formában növelik a koraszülés és vetélés valószínűségét, míg heterozigóta formában a preeklampsia előfordulását.

Immunfestések bizonyítják, hogy a PP13 elsősorban ott expresszálódik,



ahol az anyai és a magzati szövetek találkoznak, és immunreakciók zajlanak. Szintje a terhesség 6-8. hete körül a legmagasabb, majd fokozatosan csökken. Kifejeződését a cytotrophoblast-syncytiotrophoblast átalakulást irányító jelátviteli folyamat indítja be, ami cAMP és PKA mediált jelátviteli ösvény. A syncytiotrophoblast felszíne felelős nemcsak a tápanyagkicserélődés biztosításáért, hanem az immuntolerancia kialakításáért is.

Az egyik legjelentősebb placenta-cióis hibához kapcsolódó betegség a preeclampsia, aminek közvetlen oka a méhlepény érhalózatának nem megfelelő kialakulása. A placentaiban ebben az esetben oxigénhiány léphet fel, ami gyulladós folyamatok elindulásával és szabadgyökképződéssel jár együtt. A betegség legjelentősebb tünetei a terhességi magas vérnyomás, az ödémásodás, illetve fehérje ürítése a vizeletben. Súlyos esetekben vérképzési zavarokat, vesekárosodást, nehézlégzést is okozhat. Minél korábban jelentkeznek a tünetek a terhesség során, annál súlyosabb esetről beszélünk, és a betegség gyakran jár vetéléssel, koraszüléssel, halva születéssel. Fő kockázati tényezői a magas vérnyomás, elhízás,

a cukorbetegség, illetve első terhességek és ikerterhességek esetében gyakoribb. Jelenleg egyetlen megbízható kezelése a placenta eltávolítása, ami szinte kivétel nélkül megszünteti a tüneteket. A szülés időpontját úgy kell optimalizálni, hogy az mindkét fél számára a lehető legkisebb kockázattal járjon, ez azonban nehezen kivitelezhető. Nem véletlenül áll a kutatók érdeklődésének középpontjában az, hogy vajon a placentáris fehérjékről szerzett tudást felhasználhatjuk-e a betegség kezelésében.

Bár a preeclampsia molekuláris alapja kevésbé ismert, azt már tudjuk, hogy bizonyos, a trophoblast fúziójánál jelen levő transzkripciós faktorok szintjének csökkenésével jár együtt. Ezen transzkripciós faktorok közül néhányan felelősek a PP13 átírásáért is, amiről bebizonyosodott, hogy a későbbiekben preeclampsiaiban szenvedő nők esetén az első trimeszterben a szintje jóval alacsonyabb volt, mint az egészségesekben. Ez a legkorábban mérhető elváltozás, ami nagy valószínűséggel előrejelzi a betegség kialakulását, így a klinikumban jó prognosztikus faktor lehet.

A terhesség harmadik trimeszterében a preeclampsiaiban szenvedő nőkben a PP13 fokozott exocitózisa figyelhető meg. Ezeknek a transzportfolyamatoknak meghatározó résztvevője a sejt aktinhálózata, és másodlagos jelátvivő anyagként a kalcium is jelentősen befolyásolja a folyamatot. Gyulladós folyamatok esetén a szövetek bizonyos veszélyjeleket bocsátanak ki, amik aktivizálják az immunrendszert, és a méhlepényben preeclampsiahoz vezetnek. Arra még nincs közvetlen bizonyíték, hogy a PP13 is ilyen veszélyjel lenne a harmadik trimeszterben, de a fokozott exocitózisa erre utalhat.

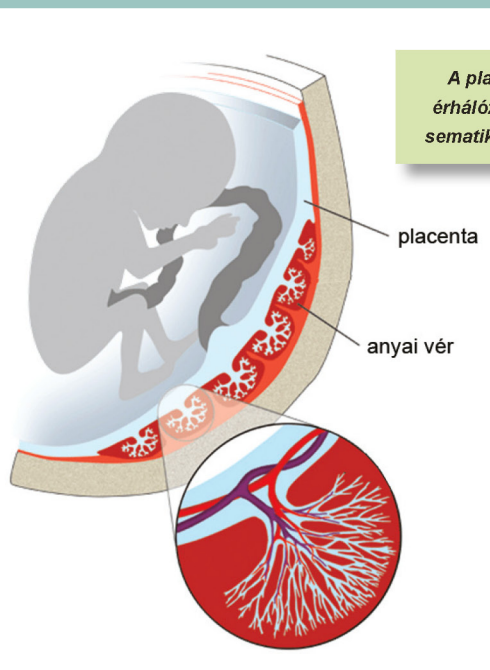
A galektinek bizonyítottam képesek aktivált T-sejtek és makrofágok apoptózisát előidézni. A PP13-nak különösen erős hatása van, emellett serkenti bizonyos citokinek termelődését is, ezért minden bizonnyal részt vesz az



anya-magzati immunreakciók modulálásában. A galektinek képesek az AB0-antigénekhez kötődni, ez a tulajdonságuk befolyásolhatja a parakrin hatásukat. Ez egybevágg azzal a megfigyeléssel, hogy az AB vércsoportú nők gyakrabban szenvednek preeclampsiaiban.

A fentieket figyelembe véve elmondható, hogy érdemes megfontolni annak a lehetőségét, miképpen tudjuk a PP13-at a preeclampsia kezelésében felhasználni. Mivel alacsony szintje a placentaiban jó eséllyel előre jelzi a betegséget, ezért prognosztikus faktorként értékes lehet, mindazonáltal változó mértékű kikerülése az anyai keringésbe nehezíti egy hatékony vizsgálati módszer kidolgozását. Magasabb érzékenységgű RNS-vizsgálati módszerekkel történő kimutatására jelenleg is folynak kísérletek. Hosszú távon valószínűleg más markerekkel együtt alkalmazva jó eséllyel a klinikai tünetek megjelenése előtt, illetve a harmadik trimeszterben a betegség korai szakaszában kimutathatóvá teszik a preeclampsia kialakulását és annak súlyosságát. Vemhes állatokon végzett kísérletekben a PP13 csökkentése a vérnyomást az erek kitágításával, így az sem kizárt, hogy idővel terápiás hatóanyag válhat belőle.

SZILI PETRA



A placenta érhalózatának sematikus rajza

placenta

anyai vér