



Az ösztrogén metabolizmus vizsgálata terhesség alatt

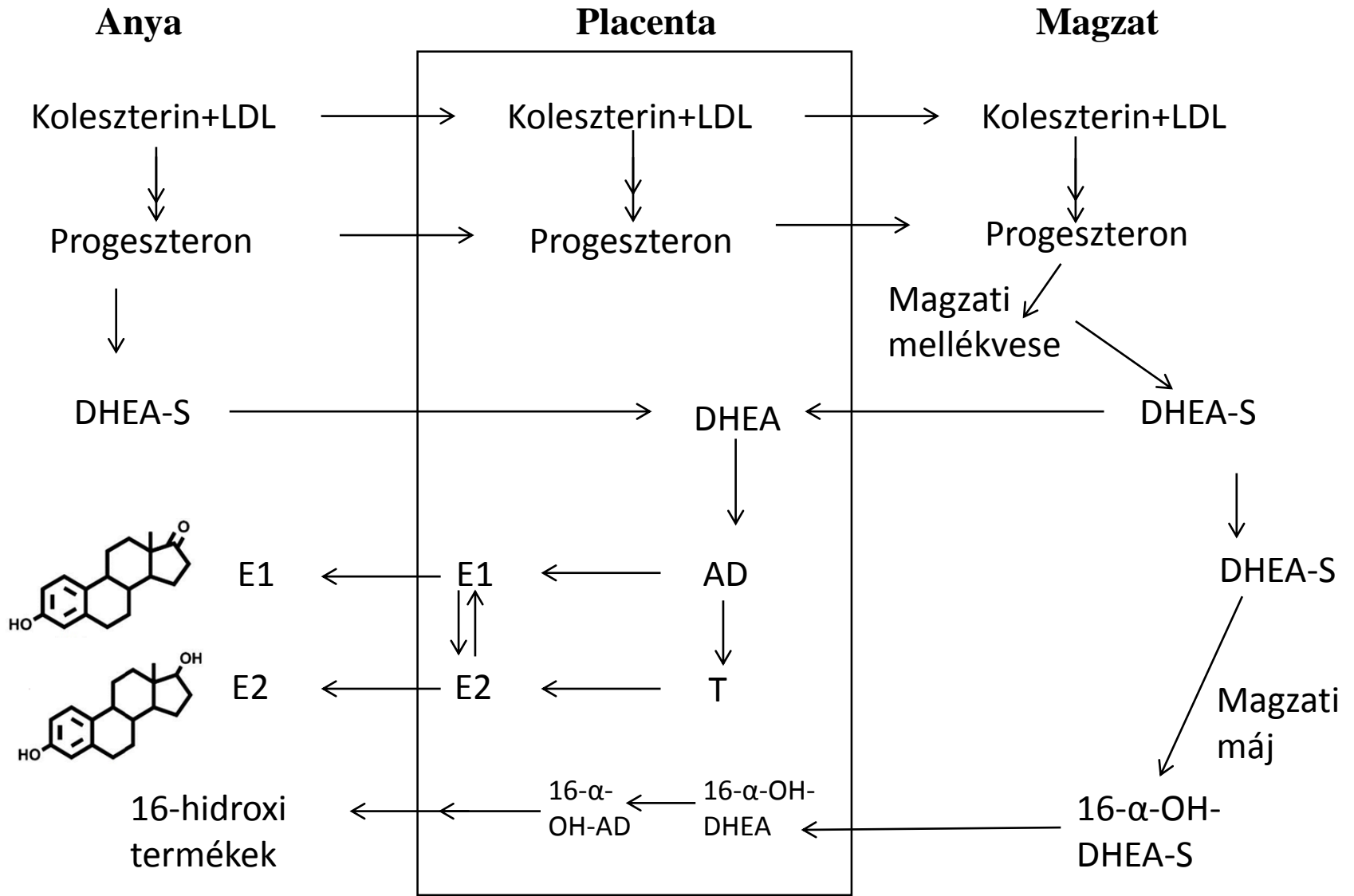
Kovács Krisztián

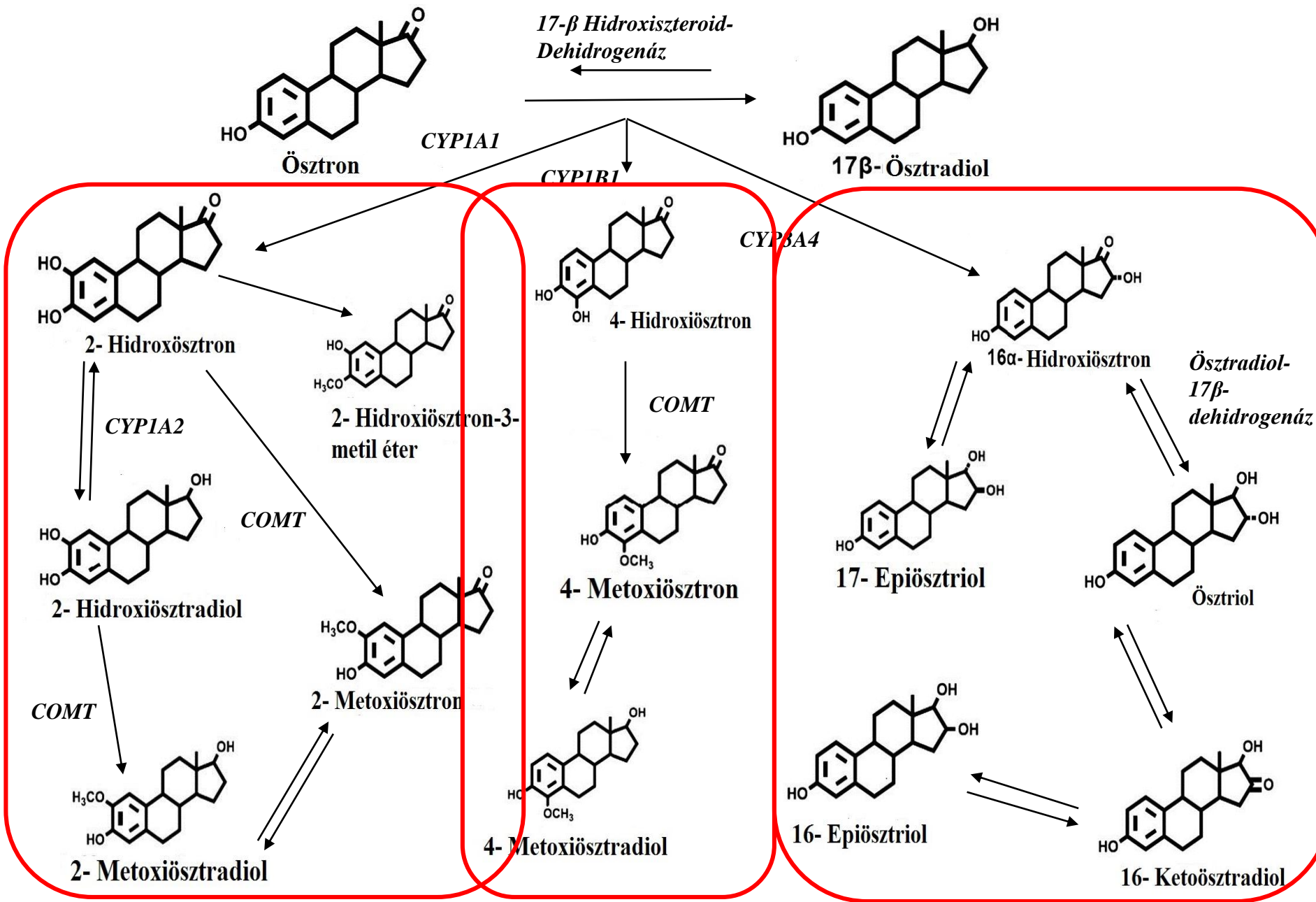
Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet

MLDT 59. Nagygyűlése Pécs, 2018. 08. 30.

Bevezetés

- **Ösztrogén metabolom:** nőgyógyászati tumorok, autoimmun folyamatok, tüdő-, prosztata malignus folyamatai, főként posztmenopauzában vizsgálva
- Terhességben alig van adat!
- A terhességben zajló ösztrogén metabolom változás megismerése perspektívát nyithat a preeclampsia, a gesztációs diabétesz, továbbá a fejlődési rendellenességek korai diagnózisához.







Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia

OPEN ACCESS

Edited by:

Herman Waldmann,
University of Oxford,
United Kingdom

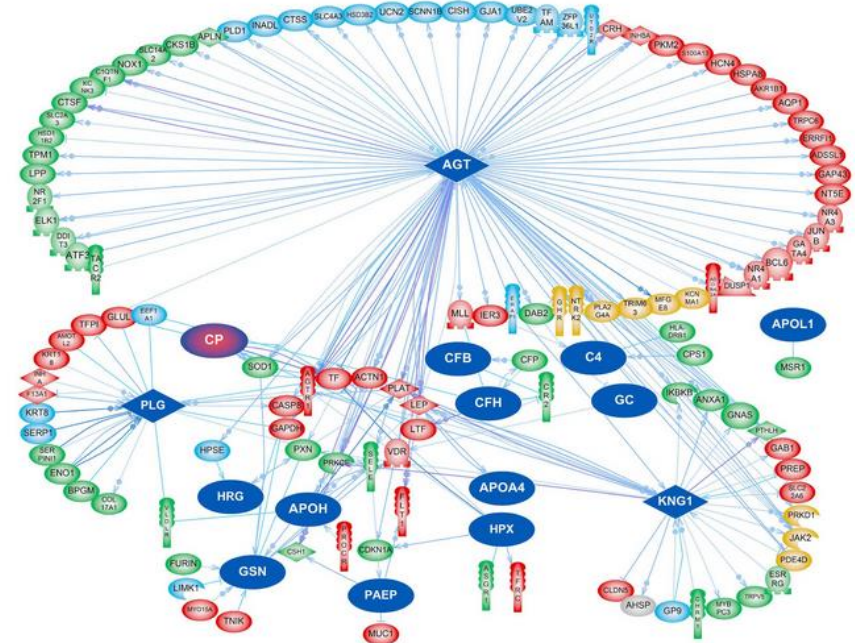
Reviewed by:

Phillip E. Malton,
Curtin University, Australia
Angelo A. Manfredi,
Università Vita-Salute
San Raffaele, Italy

*Correspondence:

Nandor Gabor Than
than.gabor@ukh.hu

Nandor Gabor Than^{1,2,3,4,5,6*}, Roberto Romero^{1,2,7,8,9*}, Adi Laurentiu Tarca^{1,2,3,10}, Katalin Adrienna Kekesi¹¹, Yi Xu^{1,2}, Zhonghui Xu^{1,2,12}, Kata Juhasz⁴, Gaurav Bhatti^{1,2}, Ron Joshua Leavitt¹³, Zsolt Gelencser¹, Janos Palhalmi⁴, Tzu Hung Chung¹³, Balazs Andras Gyorfy¹¹, Laszlo Orosz¹⁴, Amanda Demeter¹, Anett Szecsi¹, Eva Hunyadi-Gulyas¹⁵, Zsuzsanna Darula¹⁵, Attila Simor¹¹, Katalin Eder¹⁶, Szilvia Szabo^{4,17}, Vanessa Topping^{1,2}, Haidy El-Azzam^{1,2}, Christopher LaJeunesse^{1,2}, Andrea Balogh^{1,2,4}, Gabor Szalaj^{1,2,4}, Susan Land⁹, Olga Torok¹⁴, Zhong Dong^{1,2}, Ilona Kovalszky⁶, Andras Falus¹⁶, Hamutal Meiri¹⁸, Sorin Draghici^{9,19}, Sonia S. Hassan^{1,2,3,20}, Tinnakorn Chaiworapongsa^{1,2,3}, Manuel Krispin¹³, Martin Knöfler²¹, Offer Erez^{1,2,3,22}, Graham J. Burton²³, Chong Jai Kim^{1,2,24,25}, Gabor Juhasz¹¹ and Zoltan Papp^{5*}



A preeclampsia súlyos, koraszüléshez vezető formájában leírt hálózati kapcsolatok az anyai vér proteome és a méhlepényi transzkriptome molekuláris változásai között
Forrás: Than NG et al., Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01661

A tanulmány keretei

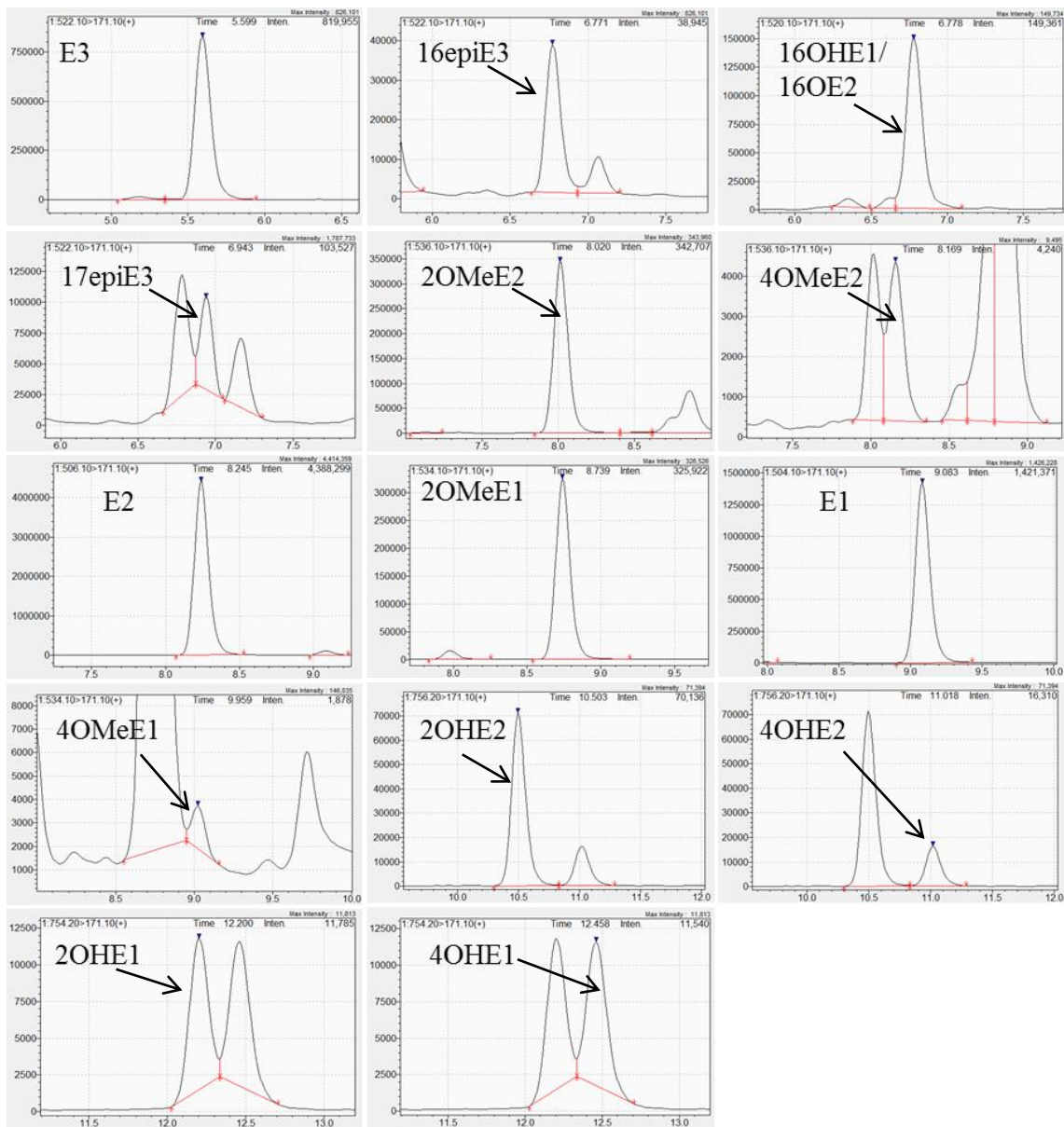
- A vizsgálatba beválogatott 72 kismama az Uzsoki utcai kórház Szülészeti és nőgyógyászati osztály gondozásában álltak, a beválogatást Dr. Gyarmati Béla főorvos úr végezte. 17 kismamának mindhárom trimeszterből volt adatunk, 4-en csak 1. és 3. trimeszteri mintával rendelkeztek, míg 51-en csak 1-2. trimeszteri mintát adtak. Kizárási kritériumok: koraszülés, 2500 g alatti születési súly
- A felhasznált vérmintákat az Uzsoki utcai kórház központi laboratóriuma kezelte Dr. Bekő Gabriella főorvosnő vezetésével.

életkor (évek)	34 (23-44)
terhesség hossza (hetek)	39 (36-41)
csecsemő születési súlya (g)	3480 (2670-4620)
csecsemő születési hossza (cm)	56 (48-61)

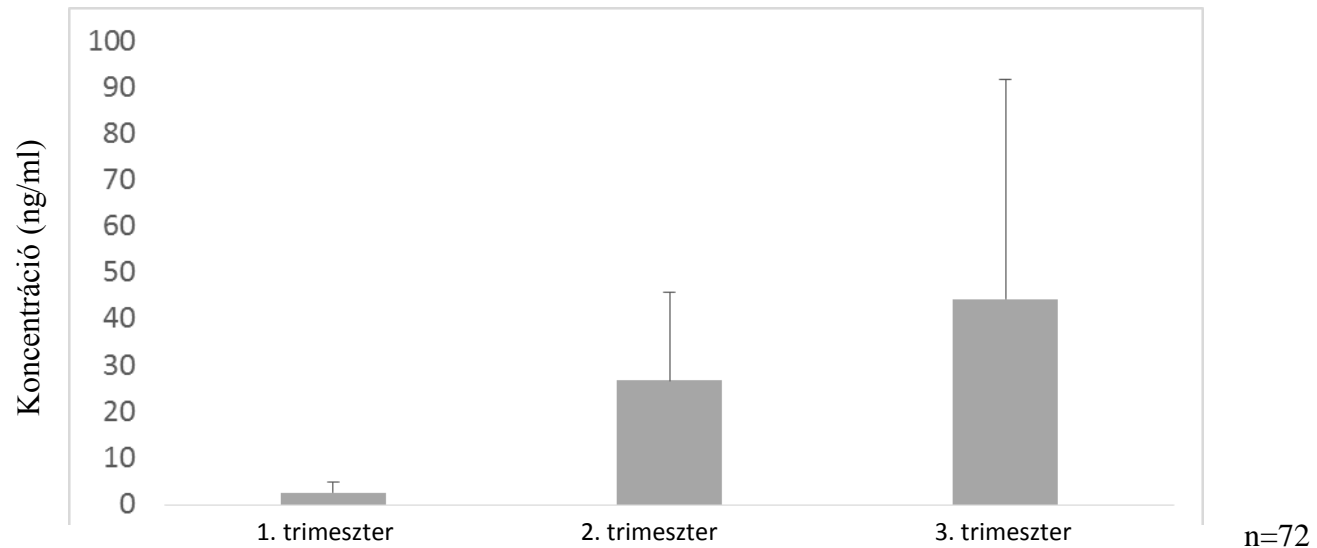
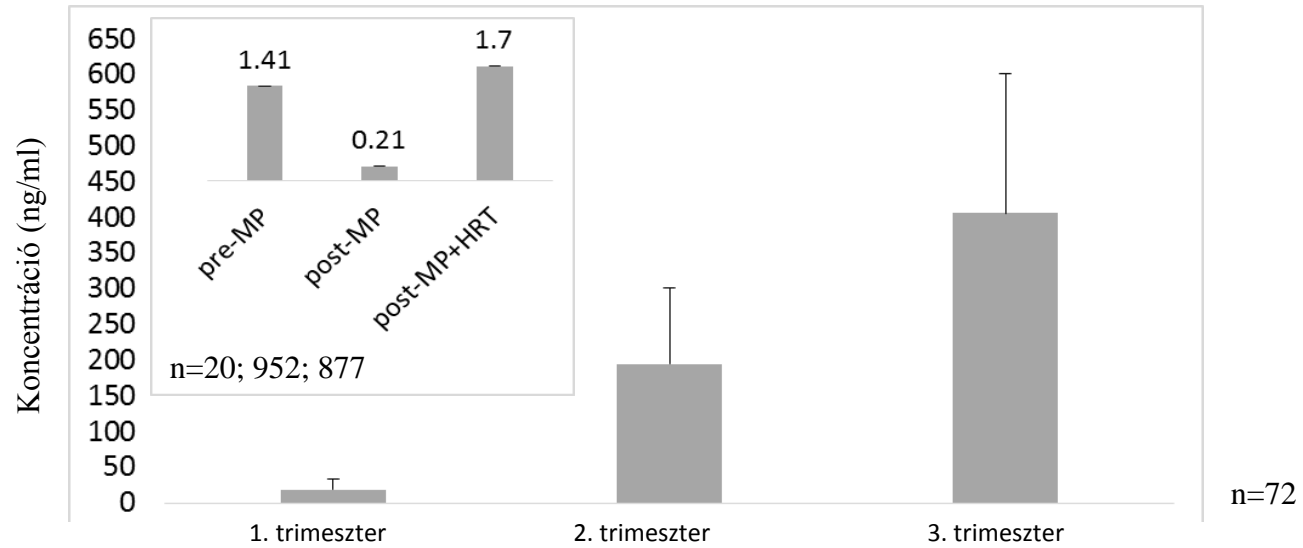
Vizsgálati módszer

- Minta: két aliquot 0,5 ml K3-EDTA alvadásgátolt vér plazmája
- Minta-előkészítés:
 - 1) szabad frakció előkészítése,
 - 2) konjugátumból való felszabadítás (pH 5,0 ammónium-acetát pufferben β -glükuronidáz-aril-szulfatáz enzim),mindkét esetben folyadék-folyadék extrakció (etil-acetát), származékképzés danzil-kloriddal
- Mérés: két dimenziós UHPLC-tandem MS/MS (Shimadzu Nexera; Shimadzu LC-MS 8060)

Eredmények



Az összes- és szabad ösztrogén metabolom alakulása

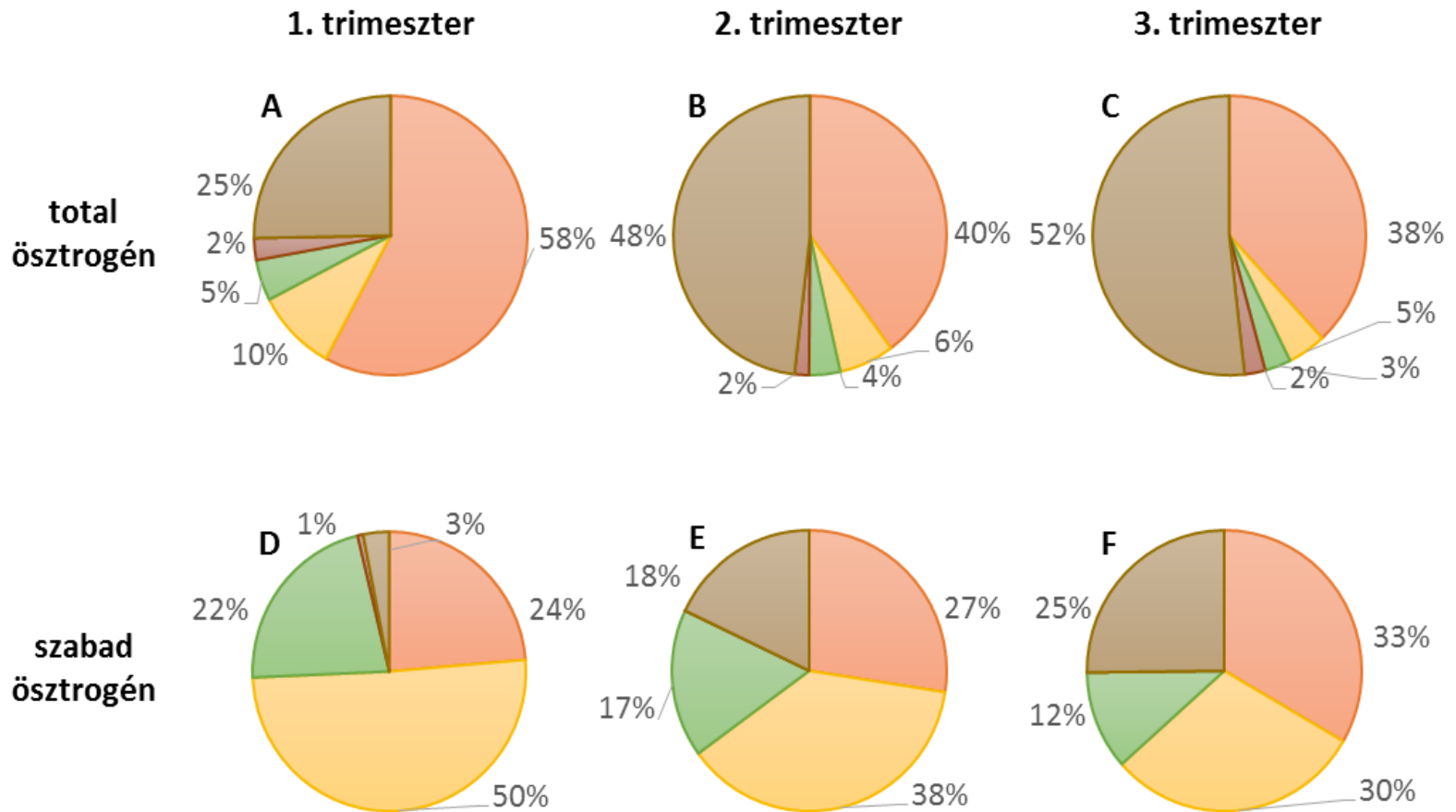


Össz- illetve szabad koncentrációk alakulása

	E1	E2	2-es útvonal	4-es útvonal	16-os útvonal
E1		<i>0.8618</i>	<i>0.8065</i>	0.1080	0.6075
E2	<i>0.8109</i>		<i>0.8302</i>	0.0881	<i>0.7893</i>
2-es útvonal	0.5497	<i>0.7053</i>		0.0552	0.5944
4-es útvonal	0.4256	0.4909	<i>0.8743</i>		0.0640
16-os útvonal	<i>0.7084</i>	<i>0.8057</i>	0.5630	0.5300	

Az ösztrogén metabolom konjugációjának mértéke

Ösztron	Ösztradiol	Ösztriol	16-epi- ösztriol	17-epi- ösztriol	2-metoxi- ösztron	4-metoxi- ösztron	2- hidroxi- ösztron	4- hidroxi- ösztron	2- hidroxi- ösztradiol	4-hidroxi- ösztradiol	16- hidroxi- ösztron+ 16-keto- ösztradiol	2-metoxi- ösztradiol	4-metoxi- ösztradiol
1. trimeszter													
0.93-0.94	<i>0.22-0.25</i>	0.99-0.99	0.96-0.97	1.00-1.00	<i>0.30-0.35</i>	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	<i>0.39-0.46</i>	N/A
2. trimeszter													
0.88-0.90	<i>0.14-0.19</i>	0.91-0.92	0.94-0.95	1.00-1.00	<i>0.19-0.24</i>	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	0.99-1.00	0.95-1.00	0.98-0.99	<i>0.13-0.20</i>	N/A
3. trimeszter													
0.87-0.91	<i>0.13-0.21</i>	0.87-0.89	0.91-0.94	1.00-1.00	<i>0.20-0.30</i>	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	1.00-1.00	0.97-0.98	<i>0.10-0.21</i>	N/A



A teljes (A-C) és a szabad (D-F) ösztrabolom összetételének összehasonlítása a terhesség három trimeszterében. Narancs: ösztradiol, rózsaszín: ösztron, zöld: 2-útvonal metabolitok, lila: 4-útvonal metabolitok, barna: 16-útvonal metabolitjai.

Konklúzió

- Az ösztrogén hormonok mellett a legtöbb metabolit szintje is drámaian megemelkedik terhesség során. Nem változik ugyanakkor a 17-epiösztriol szintje, 4-metoxi-ösztradiol gyakorlatilag nem mérhető.
- Az ösztrogének >90%-a konjugált formában van jelen, míg az ösztradiol, a 2-metoxi-ösztroon, 2 metoxi-ösztradiol döntőrészt szabad formában fordul elő terhesség alatt is. Az összes ösztrogén szintet tekintve a 16-os eliminációs útvonal dominánssá válik.
- A teljes ösztrogén metabolom összetétele a terhesség során jelentősen eltér a szabad ösztrogén metabolom összetételétől.
- A 2-es, 4-es, 16-os útvonal ösztrogén metabolitjainak egymás mellett történő meghatározása a terhesség során bekövetkező adverz folyamatok korai diagnózisához hozzájárulhat.

Köszönöm a figyelmet!