



# Humán choriogonadotropin (hCG), az „everything molecule”

Szegedi Sarolta dr.<sup>1</sup>, Várnagy Ákos dr.<sup>1</sup>, Bódis József dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Mb. intézetvezető: Drozgyik István dr.)

<sup>2</sup> Magyar Tudományos Akadémia Humán Reprodukciós Munkacsoport

**Összefoglaló:** Az angol szakirodalomban „everything molecule”-ként emlegetett hCG a 21. században reneszánszát éli. Nem csupán azért, mert molekulatömegéhez képest a legmagasabb cukortartalmú molekuláról van szó, hanem több, különböző biológiai funkcióval bíró formája van, szerepet játszva a humán terhesség kialakulásától a daganatos betegségekig. Típusait két csoportra oszthatjuk: (1) a lepényi syntytiotrophoblastok, valamint a hypophysis által termelt hCG hormonok, melyek hCG/LH receptoron hatva kiemelkedő jelentőségűek mind a fiziológiás menstruációs ciklus, mind az élettani terhesség létrejöttében, illetve (2) a lepényi cytotrophoblast sejtek, valamint a rosszindulatú daganatok által termelt hormonok, amelyek autokrin módon, TGF- $\beta$  receptoron hatva kritikus szerepet töltenek be a daganatok progressziójában. Közleményünkben szeretnénk felhívni a figyelmet ezen hCG-formák élettani jelentőségére, valamint a bennük rejlő távlati diagnosztikus és terápiás lehetőségekre.

**Kulcsszavak:** hCG, hyperglykozilált hCG, várandósság, rosszindulatú daganat

Szegedi S, Várnagy Á, Bódis J:

## Human chorionic gonadotropin (hCG), the „everything molecule”

**Summary:** The hCG – in studies called the „everything molecule” – lives its renaissance in the 21. century. Not only because of its highest glucose content, but because it has several forms with different biological function, playing an important role in human reproduction and malignant tumors. The types of this hormone we can divide into two groups: (1) hCG hormones produced by placental syntytiotrophoblasts and the pituitary gland, which effect on hCG/LH receptors and have importance both in physiological menstrual cycle and developing a physiological pregnancy, and (2) hormones produced by placental cytotrophoblast cells and malignant tumors, which have autocrin effect on TGF- $\beta$  receptors and play a significant part in the progression of malignant tumors.

In our article we would like to draw attention to the physiological importance of these hCG-forms and to the inherent long-term diagnostic and therapic possibilities.

**Keywords:** hCG, hyperglycosylated hCG, pregnancy, malignant tumors

### Bevezetés – amit eddig tudtunk a hCG-ről

A humán choriogonadotropint (hCG), a legjelentősebb terhességi proteohormont 1927-ben Selmar Aschheim és Bernhard Zondek fedezte fel. A hormon a syntytiotrophoblastok megjelenésétől, tehát már az implantáció előtt kimutatható a várandós nők szérumban és vizeletében. A hCG LH-, illetve kisebb mértékben FSH-szerű hatással bír, ami lehetővé teszi a sárgatest fennmaradását, a progeszteron és ösztrogén termelését, stimulálja a magzat ivarmirigyének és mellékveséjének működését, valamint immunológiai védelmet biztosít az embrió és a magzat számára. A szérumban hCG-szint a 6-20. hét között éri el maximumát, amely 50.000-300.000 IU/ml-re tehető. Meghatározásának jelen-

tősége van a terhesség legkorábbi felismerésében, a fenyegető vetélés, az elhalt terhesség (missed abortion), valamint a méhen kívüli terhesség kimutatásában és nyomon követésében. Koncentrációja emelkedett lehet többes fogamzás, magzati 21-es triszómia és Rh-szenzibilizáció, továbbá kiugróan magas szint észlelhető mola hydatidosa, illetve choriocarcinoma esetén. Mindemellett tumormarkerként szolgálhat egyes embrionális eredetű rosszindulatú daganatok esetében [1].

### Formái és az általuk képviselt funkciók

Az egyik legérdekesebb adat a hCG-vel kapcsolatban, hogy gyakran egyszerű molekulaként emlegetjük, holott valójában több különböző változata ismert.

## Reguláris hCG

Az általunk a mindennapokban ismert reguláris hCG fehérjeszerkezetének felismerésében és meghatározásában jelentős szerepe volt Bahl (1972) és Morgan (1975) munkásságának [2, 3]. Eszerint a 36.000 molekulatömegű reguláris hCG 92 aminosav hosszúságú alfa-, valamint 145 aminosav hosszúságú béta-alegységet tartalmaz. Az alfa-alegység nem sajátos, hiszen ugyancsak részét képezi más, teljességében különböző hormonoknak, mint a TSH, FSH, LH. A béta-alegység ezzel szemben egyedi. A két alegység egymással összekapcsolódva teszi lehetővé a hormon aktív működését [4]. A fehérjeösszetevőn kívül oligoszacharidláncok kapcsolódnak mind az alfa- (2 N-kapcsolt oligoszacharid az alfa), mind a béta- (2 N-kapcsolt oligoszacharid a béta alegységhez, 4 O-kapcsolt oligoszacharid a béta alegység C-terminál fehérje régiójához) alegységhez, amelyek összességében kb. 25-30 %-át teszik ki a teljes molekulatömegnek. Terhesség alatt a vérben a reguláris hCG koncentrációja a legmagasabb [5]. A bevezetésben felsorolt funkciók mellett, amelyeknek a várandósság első három hetében van jelentősége, az utóbbi 10 év kutatásai során fény derült a hCG egyéb, a terhesség folyamán mindvégig szereppel bíró funkcióira [6, 7]. Eszerint LH/hCG receptorokon hatva a myometrium spirális artériáiban érújdonképződést indukál, ezáltal fenntartva a haemochorialis placentációhoz szükséges anyai vérellátást, lehetővé téve a hatékony placentációt [8-11].

## Szabad $\beta$ -hCG

Ez a típus nem más, mint a reguláris hCG béta-alegysége, az alfa-alegység nélkül. A molekula ezáltal elveszíti biológiai aktivitását. Terhesség alatt a vér összes hCG-szintjének kb. 1 %-át képviseli. Jelentősége továbbá, hogy bizonyos rosszindulatú daganatok is termelhetik.

## Hyperglykozilált hCG (invazív trophoblast antigén, ITA, hCG-H)

Cole és mtsai. 1985 és 1997 között choriocarcinomában szenvedő (invazív trophoblastbetegség) páciensek esetében vizsgálták a jelenlévő hCG szerkezetét és azt mutatták ki, hogy az szerkezetileg eltér az általunk ismert reguláris hCG-től [12, 13]. Ez a „sejtinvazív” hCG-forma hosszabb N- és O-kapcsolt oligoszacharidláncokat tartalmaz, molekulatömegének mintegy 39 %-át adva. Tehát a fehérjeszerkezetben nem mutatkozott eltérés, csupán az oligoszacharid oldalláncokban, amely hatással van a biológiai aktivitásra és a molekula metabolikus rátájára [5].

A hyperglykozilált hCG az extravillózus invazív trophoblastsejtek által termelt autokrin faktor, amely elősegíti sejteinek növekedését és invázióját, ami által kritikus szerepet tölt be a sikeres implantációban [14]. A hyperglykozilált hCG nem megfelelő szintje biokémiai terhességhez vezet,

ugyanakkor fokozott aktivitása a cytotrophoblastsejtből kialakuló daganatok malignitásaért felelős. Érthető tehát, hogy a hyperglykozilált hCG szintje a terhesség kezdetén a legmagasabb, az első trimeszter végére pedig már elenyésző [5].

Az első trimeszter során az extravillózus invazív trophoblastsejtek által termelt hyperglykozilált hCG hatására a bolyhok mélyen a méhizomzatba törnek (mélységének 1/3-áig), míg a villózus syntyiotrophoblastsejtek által termelt reguláris hCG elősegíti a myometrium spirális artériának növekedését és expanszióját [13, 14]. A myometriális artériákon keresztül az embrió felé megindul az oxigén- és tápanyagellátás, így a két hCG-típus együttműködésének köszönhetően a (melynek csúcsa a 10. gesztációs hét körül van) létrejön a haemochorialis placentáció [14]. A napjainkban gyakran előforduló terhességi kórállapotok kialakulásában fontos szerepet játszik a nem megfelelő reguláris, illetve hyperglykozilált hCG -interakció. Jelen ismereteink alapján úgy tűnik, hogy a preeclampsia hátterében is a helytelen haemochorialis placentáció áll, amelyet a hyperglykozilált hCG okozta csökkent invázió, vagy a reguláris hCG okozta nem megfelelő angiogenezist hoz létre [15].

A jelenleg legigéretesebbnek tűnő hyperglykozilált hCG-forma kimutatása napjainkban már lehetséges, B152-antitest segítségével [5]. Nehézsége a segítségével végzett immunoassay csekély elérhetőségében rejlik.

Az Egyesült Államokban végzett két tanulmány 62, illetve 127 terhességet alapul véve tanulmányozta a kimenetelében sikeres terhességek és a hyperglykozilált hCG százalékos aránya közti összefüggést és arra az eredményre jutott, hogy valamennyi sikeres terhességben a hCG-H aránya az implantáció napján meghaladta a teljes hCG-szint 40 %-át [16, 17]. Vagyis az implantáció napján a hCG-H csökkent százalékos aránya (< 50 %) tehető felelőssé a várandósságok sikertelen kimeneteléért. Azon vetéléseknél (1/3 rész), amelyek esetében a hCG-H-szint megfelelő volt, genetikai rendelleneséget tudtak igazolni. Ebből arra következtethetünk, hogy a hCG-H talán az a jel, amely az implantáció elindításáért és így az élettani várandósság létrejöttéért felelős [14]. Lehetőséget adhat a terhesség kimenetelének előrejelzéséhez, nehézsége azonban, hogy ezen adatok az implantáció napjára vonatkoznak, amelynek pontos meghatározása a hétköznapiakban nehezen kivitelezhető.

## Szabad béta hyperglykozilált hCG

Acevedo tanulmányai szerint a hCG ezen típusa valamennyi tumor sejtvonalának membránjában megtalálható, bármely szövettani típus esetén [14]. Későbbi tanulmányokban, amelyek a szabad  $\beta$ -hCG kórjósági szerepét kutatták különböző daganatok esetén, 13-ból 12 esetben leírták a hyperglykozilált hCG/szabad  $\beta$ -hCG aránya és a sejtek malignus transzformációjának összefüggését [14, 18]. Napjainkban pedig több

beszámoló is igazolja, hogy a szabad  $\beta$ -hCG specifikus szerepet játszik a sejtek rosszindulatú átalakulásában.

Ezt mutatja az anti-szabad  $\beta$ -hCG antitestek növekedésgátló hatása is. Nyilvánvaló, hogy a szabad  $\beta$ -hCG szignifikáns szerepet játszik a nem gesztációs daganatok biokémiájában, illetve, hogy mind a hyperglykozilált  $\beta$ -hCG, mind a szabad  $\beta$ -hCG TGF- $\beta$  receptorok antagonizálása révén az apoptózis gátlásával elősegíti a tumorsejtek növekedését, invázióját, ezáltal fokozva a malignitást [19].

### Nicked hCG

Ez a típus akkor jön létre, ha a reguláris hCG molekula béta alegységében egy kémiai kötés felbomlik [20]. Ilyenkor a hormon elveszíti biológiai aktivitását. Várandósság alatt ez a típus a vér teljes hCG-szintjének mintegy 10 %-át teszi ki.

### HCG béta core fragment

Ez a típus a hCG utolsó lebomlási terméke. Elnevezése mutatja, hogy a hCG béta- alegységének központi (core) részéből áll. Fontos megjegyezni, hogy míg a hCG valamennyi formája a vérben és vizeletben is megtalálható, ez a degradációs termék csupán a vizeletben van jelen!

### Hypophysis hCG

Itt említjük meg a hypophysis által termelt szulfatált hCG-t, hiszen a méhlepényen kívül a hypophysis is termel hCG-t, amely nem csak várandósság alatt figyelhető meg a szervezetben [21]. Az agyalapi mirigy által termelt hormonok közül 3 szerkezetileg nagyon hasonló a hCG-hez, ezek a TSH, FSH, valamint az LH. A szulfatált hCG az LH-hoz hasonló, a fiziológias menstruációs ciklushoz szükséges progeszterontermelődést elősegítő, valamint follikuláris fázisban androsztendionszekréciót fokozó funkciót tölt be, így nem túlzás azt állítanunk, hogy a peteérés létrejöttéhez az LH és szulfatált hCG együttesen szükséges [16]! A hypophysis hCG élettani menstruációs ciklus alatt szinte alig detektálható, leginkább menopauza után, 55 év feletti nők vérében mutatható ki. Nem várandós nők esetében a szérumban és vizeletben mért koncentrációja általában alacsony és érdekes módon terhesség alatt nem észlelhető a lepényi hCG kapcsán tapasztalt gyors szérumszint-emelkedés [22]. Ismeretének fontossága azon esetekben rejlik, amikor hCG detektálható nem várandós nő szervezetében.

### A hCG-H szerepe a hipertensív terhességi rendellenességek előrejelzésében

A várandósság alatt kialakuló hipertensív rendellenességek - mint terhesség indukálta magasvérnyomás, preeclampsia, eclampsia, HELLP-szindróma - a terhesség leggyakoribb halált okozó szövődményei, amelyek a terhességek mintegy 7 %-ában fordulnak elő [5]. Ezen kórképek teszik ki a ter-

hesség alatti kórházi bentfekvés szükségességének jelentős részét. Bahado-Singh és munkatársai kimutatták, hogy az első és a második trimeszterben végzett hCG-H-teszt segítségével a hipertensív terhességi kórképek megjósolhatóak [5]. Kialakulásuknak valószínűsége arányos a szérumban, illetve a vizeletben mért hCG-H szintjének csökkenésével. Ismerve, hogy a fenti kórképek az inefektív haemochorialis placentáció következményei [23], valamint hogy a hCG-H felelős a megfelelő haemochorialis placentáció létrejöttéért, túlságosan alacsony hCG-H-szint (kb. 50 %-kal csökkent) segítségével a kórképek detektálhatóak. Így a hCG-H egy kiváló marker lehet a terhességi hipertensív rendellenességek előrejelzésében.

### Down-szindróma szűrése

A 21-es triszómia (Down-szindróma) a leggyakoribb, terhességet komplikáló genetikai rendellenesség. Down-szindrómában a trophoblastsejtek nem megfelelő fúziója túlságosan magas cytotrophoblast arányhoz vezet, amely ezekben a terhességekben fokozott hCG-H- termelést okoz [24]. Az ennek alapján végzett tanulmányokban kimutatták, hogy a hCG-H mérése érzékeny teszt Down-szindróma szűrésére, akár 80 %-os detekciós aránnyal és kb. 5 %-os hamis pozitivitással (az első és a második trimeszterben végezve). Sutton és munkatársai Down-szindrómás esetekben különönböztettek a vizeletben egy, a hCG-H kevésbé savas változatát (szialsav-hiányos hCG-H, sd-ITA) [25], amelynek aránya a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt. (Vagyis az emelkedett hCG-H arány forrása nagyrészt a szialsav-hiányos forma.) A hCG-H-teszt önmagában 80 %-os, a hármas teszttel kombinálva pedig akár 96 %-os felismerési arányt eredményezhet, 5 %-os álpozitivitás mellett [25, 26, 27]. Mindezek alapján a hCG-H a Down-szindrómával szövődött terhességek szűrésében érzékeny marker, amely javíthatná a betegség felismerésének arányát. A bennünk felmerült kérdés csupán az, hogy amennyiben a marker alkalmazása ennyivel növelhetné a sikeres felismerések arányát, miért nem vált napjainkban rutinszerű vizsgálati módszerrel, illetve ami a Down-szindróma felismerésével kapcsolatban igazán úttörő lenne, megvalósítható-e segítségével annak implantáció előtti felismerése, megelőzve a vetélsindukcióval járó nehézségeket?

### Hyperglykozilált hCG, hCG szabad béta alegység és a daganatok

Cole tanulmányai alapján a tumoroknak két típusát különönböztethetjük meg, amelyek egy-egy hCG típusallanak kapcsolatban [16]. Eszerint az első csoportba tartoznak a hyperglykozilált hCG-t termelő tumorok, mint a choriocarcinoma, gestatis trophoblastdaganatok, valamint az ovariális és testikuláris csírasejtes daganatok. Ezen

tumorok a kezdetektől hCG-H-t termelnek, így a hCG-H az apoptózis gátlása (TGF- $\beta$  receptor bloká) révén értelműen felelőssé tehető e daganatok kialakulásáért [12, 13, 19, 28, 29]. Élettani szülést követően néhány mélyen beágyazódott extravillózus cytotrophoblastsejt visszamaradhat a méhben, amely akár évekkal később transzformálódva invázióhoz vezethet. A choriocarcinoma eddigi ismereteink szerint a leginkább rosszindulatú emberi betegség. A trophoblast-, illetve a csírasejtes betegségek diagnosztikájában és terápiájában így nagy jelentősége lehet a hCG-elleni B152 antitestnek [5].

A másik csoportba tartozik valamennyi egyéb emberi rosszindulatú elváltozás, többek között a tüdő- és emlőrák, leukaemia, lymphoma stb. Ezekben az esetekben a tumor progressziójával hCG szabad béta alegység génjének expressziója révén szabad  $\beta$ -hCG termelődik [29, 30, 31]. Hatását ugyancsak a TGF- $\beta$  receptor és így az apoptózis gátlásával éri el. Szintén Cole kutatásának köszönhetően egy, mindkét tumort és hCG típust figyelembe vevő vizsgálat alapján kiderült, hogy mindkét hCG-típus mindkét tumortípus kialakulását elősegíti (TGF receptoron hatva), így a szabad  $\beta$ -hCG vaccinában (antitest) óriási terápiás lehetőség rejlik [16, 32]! Az első típusba tartozó tumoroknál gyógyulást hozhat, a második típus esetén a túlélést növelheti! Hátránya, hogy a vakcina csak jól működő immunrendszer mellett alkalmazható, azonban ilyen esetekben az élethossz prolongálásával kivételes jelentőséggel bírhat.

### Következtetéseink - diagnosztikus és terápiás lehetőségek

A hCG hormonok valamennyi funkciója két fontos biológiai folyamat köré csoportosul, ezek a várandósság, illetve a rosszindulatú daganatok. Jelen ismereteink alapján úgy tűnik, hogy a a hyperglykozilált hCG képviseli az implantáció megindulásához szükséges legfőbb jelet, amely elengedhetetlen a sikeres várandósság létrejöttéhez. Csökkent mennyisége, vagy hiánya esetén biokémiai terhesség, illetve korai vetélés következik be. A hormont specifikusan kötő B152-antitest segítségével lehetővé válhat a terhesség kimenetelének előrejelzése, valamint bizonyos kóros folyamatok időben történő kiszűrése. Ide tartozik a korábban már említett preeclampsia, amely szintén az implantáció zavarához vezethető vissza, valamint a 21-es triszómia. A Down-szindróma első trimeszteri szűrése ugyancsak a hCG-H szintjének meghatározásával lehetséges. Az alkalmas szűrőmódszer kifejlesztése még további vizsgálatokat igényel.

Humán tanulmányokban a hCG-H szintjének esése csökkentette a daganatok malignitását. A teszt (hCG-H detektálása és mennyiségi meghatározása) jelezhetné a daganatok agresszivitásának mértékét, illetve a kemoterápiával szembeni érzékenységet is. Emellett a rosszindulatú betegségek tekin-

tetében az anti-szabad  $\beta$ -hCG vakcinaként történő alkalmazása nyithat új távlatokat előrehaladott malignus tumorok kezelésében, az apoptózis gátlásának akadályozásával.

Végiggondolva az eddigieket, a következő kérdéseket tehetjük fel: Amennyiben a hCG-H szerepet játszik mind a terhesség, mind a tumorok kialakulásában és progressziójában, mi lehet hatásának az a határa, amely még életani következményekkel jár és mikortól válik kórossá? Vajon mindkét, a bevezetésben említett receptoron képes-e hatni? Amennyiben igen, ezt milyen szignál dönti el?

A hCG különlegességét felismerve a kérdések megválaszolásához szükséges további vizsgálatok - reményeink szerint - nem váratnak sokat magukra.

### Köszönetnyilvánítás

Munkánk a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0053 számú „Mesterséges megtermékenyítés sikerességét befolyásoló tápoldat-markerek vizsgálata” című projekt keretében valósult meg.

### Irodalom

- [1] Papp Zoltán. A szüléset-nőgyógyászat tankönyve. 2007; 145.
- [2] Bahl OP, Carlsen RB, Bellisario R, Swaminathan N. Human chorionic gonadotrophin: Amino acid sequences of the  $\alpha$  and  $\beta$  subunits. J Biol Chem. 1975; 250: 5247-5253.
- [3] Morgan FJ, Birken S, Canfield RE. The amino acid sequence of human chorionic gonadotropin. The  $\alpha$  subunit and the  $\beta$  subunit. J Biol Chem. 1975; 250: 5247-5258.
- [4] Swaminathan N, Bahl OP. Dissociation and recombination of the subunits of human chorionic gonadotropin. Biochem Biophys Res Comm. 1970; 40: 422-427.
- [5] L.A.Cole. Hyperglycosylated hCG, a review. Placenta. 2010; 8: 653-664.
- [6] Ascoli M, Segaloff DL. On the structure of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. Endocr Rev. 1989; 10: 27-44.
- [7] Lei ZM, Reshef E, Rao CV. The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor in human endometrial and myometrial blood vessels. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75: 651-659.
- [8] Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 110: S10-8.
- [9] Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, Zygmunt M. HCG in the regulation of

- placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta*. 2007; 28: 5–93.
- [10] Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Munstedt K, Rao CV, Lang U, Preissner KT. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 5290–5296.
- [11] Cole LA. hCG and hyperglycosylated hCG in the establishment and evolution of hemochorial placentation. *J Reprod Immunol*. 2009; 82: 112–118.
- [12] Cole LA, Dai D, Butler SA, Leslie KK, Koborn EI. Gestational trophoblastic diseases: Pathophysiology of hyperglycosylated hCG-regulated neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2006; 102: 144–149.
- [13] Cole LA, Khanlian SA, Riley JM, Butler SA. Hyperglycosylated hCG in gestational implantation and in choriocarcinoma and testicular germ cell malignancy tumorigenesis. *J Reprod Med*. 2006; 51: 919–925.
- [14] Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7–8.
- [15] R.O. Bahado-Singh. The role of H-hCG in trophoblast invasion and prediction of subsequent preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2002; 22: 478–481.
- [16] Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 28: 10–24.
- [17] Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated hCG the source of pregnancy failures. *Fertil Steril*. 2008; 89: 1781–1786.
- [18] Iles RK. Ectopic hCG $\beta$  expression by epithelial cancer: Malignant behavior metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 260–262:264–270.
- [19] Schuster N, Kriegelstein K. Mechanisms of TGF- $\beta$ -mediated apoptosis. *Cell Tissue Res*. 2002; 307: 1–14.
- [20] Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, Gawinowicz MA, Morris JC, Bergert ER, O'Connor J, Birken S. The Heterogeneity of hCG: III. The occurrence, biological and immunological activities of nicked hCG. *Endocrinology*. 1991; 129: 1559–1567.
- [21] Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology*. 1996; 137: 1402–1411.
- [22] Gronowski AM, Fantz CR, Parvin CA, Sokoll LJ, Wiley CL, Wener MH, Grenache DG. Use of Serum FSH to Identify Perimenopausal Women with Pituitary hCG. *Clin Chem*. 2008; 54: 652–656.
- [23] Burton GJ. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *Jap Soc Gyn Invest*. 2004; 11: 342–352.
- [24] Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Bahado-Singh RO, Mahoney MJ. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: a new basis for gestational Down syndrome screening. *Clin Chem*. 1999; 45: 2109–2119.
- [25] Jaime M. Sutton and L.A. Cole. Sialic acid-deficient invasive trophoblast antigen (sd-ITA): a new urinary variant for gestational Down syndrome screening. 2004; 24(3): 194–197.
- [26] Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, Boue A. First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1993; 13: 557–562.
- [27] Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE, Wyatt P. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimesters of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2007; 27: 808–813.
- [28] Buckley J. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. In: Szulman AE, Buchsbaum H, editor. *Gestational trophoblastic diseases*. Springer-Verlag, NY; pp. 8–26.
- [29] Cole LA, Butler SA. Hyperglycosylated hCG, hCG $\beta$  and Hyperglycosylated hCG $\beta$ : Interchangeable Cancer Promoters. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 349(2): 232–238.
- [30] Regelson W. Have we found the „definitive cancer biomarker”? The diagnostic and therapeutic implications of human chorionic gonadotropin-beta statement as a key to malignancy. *Cancer*. 1995; 76: 1299–301.
- [31] Bellet D, Lazar V, Bleche I, Paradis V, Giovangrandi Y, Paterliru P. Malignant transformation of nontrophoblastic cells in association with the expression of chorionic gonadotropin  $\beta$  genes normally transcribed in trophoblastic cells. *Cancer Res*. 1997; 57: 516–523.
- [32] Moulton HM, Yoshibara PH, Mason DH, Iversen PL, Triozzi PL. Active specific immunotherapy with  $\beta$ -human chorionic gonadotropin peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: Antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 2044–2051.

### Levelezés:

dr. Szegedi Sarolta

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

7624, Pécs, Édesanyák u.17.

szegedisarolta@gmail.com