

# A gyulladáshoz és immunológiai folyamatok kapcsolata a várandósság alatt

## *Gyakorlati vonatkozások*

Fülöp Vilmos dr.<sup>1,2</sup> ■ Vermes Gábor dr.<sup>1</sup> ■ Demeter János dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály,  
Simmelweis Egyetem Gyakorló Kórház, Budapest

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Miskolc

A közlemény célja, hogy a biológiai háttér feltárásán túlmenően olyan új elvi és kezelési megközelítéseket tárjon fel a reprodukcióval foglalkozó klinikusok számára, amelyek a meddő és infertilis párok jobb és eredményesebb ellátását szolgálják. A humán vonatkozásban a sikertelen terhességek 75%-a eredménytelen beágyazódás következménye, és a beágyazódási kudarc a korlátja az IVF-kezelések eredményességének is. A beágyazódáshoz és a szüléshez ún. „jó”, módosított gyulladás szükséges, de a terhesség legnagyobb részében a gyulladás fenyegeti a terhesség megtartását. Ekkor a gyulladáshoz szükséges állapotok fenntartása rendkívül fontos, ezáltal lehetővé téve a magzaton az anyai epigenetikai hatások érvényesülését, ami az extrauterin élethez való minél jobb alkalmazkodást teszi lehetővé az utódok számára. A terhesség gyulladáshoz szükséges állapotjának fenntartásában a lepény által termelt (a luteoplacentaris shift után) nagy mennyiségű progeszteron hormonnak döntő szerepe van. Többet leírták, hogy a beágyazódás alatti gyulladás az embrióra mint egy idegen testre adott ősi válaszként értelmezhető. A normálterhesség során ezt a gyulladást a trophoblastok indítják el, és magában foglalja egyrészt a természetes öltözetek összetörését az implantáció helyére, a neutrofil beszűrődés gátlását, másrészt egy sor gyulladáshoz szükséges citokin termelését. A „beágyazódási ablak” idején a méh feltöltött állapotba kerülve több gyulladáshoz szükséges jelet, így prosztaglandin E<sub>2</sub>-t és számos gyulladáshoz szükséges citokint, köztük a TNF-t, IL6-ot és IFN $\gamma$ -t termel. A fetoplacentaris egység egy félig idegennek tekinthető oltvány, ún. „szemiallograft”, és az anyai gazdaszervezet (host) részéről a terhesség felismerése, a következményes anyai immuntolerancia kialakulása elengedhetetlen része a terhesség sikeres kiviselésének és az egészséges magzat megszületésének. A keringő progeszteron mennyiségének funkcionális vagy abszolút csökkenése, hiánya miatt (a 36. terhességi hét után a fiziológiásan is „öregedő” lepény csökkenő hormontermelésének következtében) elégtelenné válnak a progeszteronhatások, ami az IL8 és egyéb gyulladáshoz szükséges citokinek termelését és a terminusra jellemző gyulladást már nem képes visszaszorítani, és ez a méhnyak érésehez, a fájások megindulásához és szüléshez vezet („jó” gyulladás).  
Orv Hetil. 2019; 160(32): 1247–1259.

**Kulcsszavak:** beágyazódás, „jó” gyulladás, immuntolerancia, progeszteron

## The relationship between inflammatory and immunological processes during pregnancy

### *Practical aspects*

The aim of this review is to explore, in addition to revealing the biological background, new conceptual and therapeutic approaches for reproductive clinicians to provide better and more effective care for sterile and infertile couples. In humans, 75% of unsuccessful pregnancies are the result of failures of implantation, and implantation failure is the limiting factor for *in vitro* fertilization treatment. A modified “good” inflammation is necessary for implantation and parturition, but for most of pregnancy, inflammation threatens the continuation of pregnancy. During this period, maintaining the non-inflammatory condition is extremely important, enabling the maternal epigenetic effects to occur in the fetus, making it possible for the offspring to adapt as much as possible to the extrauterine life. In the maintenance of the non-inflammatory condition of pregnancy, a large amount of progesterone hormone produced by the placenta (after the luteo-placental shift) plays a crucial role. It has been reported that the role of inflammation during implantation is an ancestral response to the embryo as a foreign body. During normal pregnancy, this inflammation is initiated by the trophoblast and involves the suppression of neutrophil infiltration, the recruitment of natu-

ral killer cells to the site of implantation as well as the production of a range of proinflammatory cytokines. During the “implantation window”, the uterus is primed to produce several inflammatory signals such as prostaglandin  $E_2$  and a range of proinflammatory cytokines, including TNF, IL6 and  $IFN\gamma$ . The feto-placental unit is a semi-foreign graft called a “semi allograft”, and the recognition of pregnancy by the mother (host) and the resulting maternal immune tolerance is an essential part of successful pregnancy and the birth of a healthy fetus. Because of the functional or absolute reduction of circulating progesterone (due to the decreasing hormone production of the physiologically “aging” placenta after around the 36th week of pregnancy) progesterone effects become insufficient. Therefore it is unable to suppress the production of IL8 and other inflammatory cytokines and the term inflammation, leading to cervical ripening, uterus contractions and parturition (“good” inflammation).

**Keywords:** implantation, “good” inflammation, immune tolerance, progesterone

Fülöp V, Vermes G, Demeter J. [The relationship between inflammatory and immunological processes during pregnancy. Practical aspects]. *Orv Hetil.* 2019; 160(32): 1247–1259.

(Beérkezett: 2019. február 13.; elfogadva: 2019. április 5.)

### Rövidítések

aCA = akut chorioamnionitis; C/G párok: citozin/guanin bázispárok (a DNS-ben); DC = (dendritic cell) dendritikus sejt; DNS = dezoxiribonukleinsav; ET = embriótranszfer; FET = fagyasztottembrío-transzfer; IFN = interferon; IL = interleukin; IVF = (*in vitro* fertilisation) szervezeten kívüli megtermékenyítés; LAK = limfokinaktivált ölösejt; LIF = (leukemia inhibitory factor) leukémiagátló faktor; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; LPS = luteoplacentaris shift;  $MIP1\alpha$  = (macrophage inflammatory protein 1 alpha) makrofág inflammatós fehérje-1-alfa; Mph = makrofág;  $NF\kappa B$  = az aktivált B-sejtek kappa-könnyűláncát erősítő nukleáris (sejtmag-) faktor, egy olyan fehérjekomplex, amely szabályozza a DNS transzkripcióját, a citokintermelést és a sejtek túlélését; NK = (natural killer) természetes ölösejt;  $PGE_2$  = proszttaglandin  $E_2$ ;  $PGF_2\alpha$  = proszttaglandin  $F_2\alpha$ ; PIBF = progeszteron indukálta blokkolófaktor;  $PTGS_2$  = (más néven  $COX_2$ ) proszttaglandin-endoperoxid-szintetáz-2, amely ciklooxigenáz-2-ként ( $COX2$ ) is ismert;  $TGF\beta$  = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TNF = tumornekrózis-faktor;  $TNF\alpha$  = tumornekrózisfaktor-alfa

### Az emlősök terhessége sokféle biológiai paradoxont képvisel

A terhesség komplex, soklépcsős folyamat. A megtermékenyítés után a blastocysta a méhfalhoz tapad és beágyazódik, majd az anya immunrendszere felismeri a terhességet. A magzat, valamint a lepény fejlődése, növekedése és érése stabil, fetomaternalis határfelületet hoz létre. Az implantációs folyamat magában foglalja az apozíciót (a blastocysta az embriócsomóval előrefelé fordulva helyezkedik el), a betapadást és sok fajban a blastocysta méhbe történő behatolását [1]. A strukturális és molekuláris változások különösen a méhüreg hámszövetében mennek végbe, amelyek lehetővé teszik az embrió betapadást és behatolását az uterusba [2]. Az epithelialis változásokat az endometriumstroma átalakulása követi, amit általánosan „decidualisatióként” (azaz az endomet-

riumstroma-fibroblastok átalakulása decidualis stroma-sejtekké, valamint az endometrialis érrendszeri ágynak a módosulásai) ismertünk [3]. Amikor ezek a változások nem jönnek létre vagy nem teljesek, a blastocystának nem sikerül beágyazódnia, ami koraterhességi sikertelenséghez vezet [4, 5]. Humán vonatkozásban a sikertelen terhességek 75%-a eredménytelen implantáció következménye, és az implantációs kudarc a korlátja az IVF-kezelések eredményességének is. Ráadásul az évtizedes kutatásoknak sem sikerült klinikailag hatékony kezeléseket elérni abban a vonatkozásban, hogy a sikeres implantáció eléréséhez a méhreceptivitást növeljék [6–8]. Ismereteink még mindig meglehetősen hiányosak az endometriumreceptivitás és embrióselektió tekintetében. A probléma súlyát tekintve kifejezett erőfeszítéseket tesznek az endometrium receptivitását jelző változások jellemzésére [9, 10].

Az emberekben és a rágcsálókban az implantáció paradox módon gyulladáshoz vezet, amely mechanizmuson alapszik. A „beágyazódási ablak” idején a méh feltöltött állapotba kerülve több gyulladáshoz vezető markert, így proszttaglandin  $E_2$ -t ( $PGE_2$ ) és számos gyulladáshoz vezető citokint, köztük TNF-t, IL6-ot és  $IFN\gamma$ -t termel [11–13]. Ez a gyulladáshoz vezető reakció alapvetően fontos a sikeres beágyazódáshoz, és humán vonatkozásban a beágyazódási ablak idején a gyulladáshoz vezető gyógyszerek alkalmazása (például szteroidok, LMWH és egyéb gyulladásgátlók) a beágyazódási sikertelenségek, illetve nem megfelelő minőségű beágyazódás esetén a vetélések (kóros klinikai terhességek) fokozott kockázatával társul (a magyarázatot lásd még később is) [14]. Beágyazódást követően az endometrium átkapcsol egy gyulladáshoz vezető állapotba, ami ahhoz szükséges, hogy megakadályozza a magzat kilökődését, ugyanis a magzat apai genetikai anyagokat tartalmaz, és zavarja az endometrium szövetintegritását [15]. Miután adott, hogy a terhesség további fenntartásához gyulladáshoz vezető állapot szükséges, a beágyazódásnak mint gyulladáshoz vezető folyamatnak az evolúciós eredete ellentmondásos, és magyarázatot igényel. Azokban az állatokban,

akik élve szülik utódaikat, azaz az elevenszülőkben ezekből a folyamatokból nem mindegyik történik meg. Valójában amit általánosan emlősterhességnek nevezünk, meglehetősen egyedi, és különbözik az élveszülés más formáitól, például azoktól, amelyek a cápákban és a hüllőkben fordulnak elő (1/a ábra) [16]. Még pontosabban, amit általánosságban emlősterhességnek nevezünk, valójában csak a méhlepényes emlősökben (más néven lepényes emlősökben, még ha az erszényeseknek is van lepényük) található meg. Például az erszényes (oposzsum) lepényének rövid élettartamú betapadása során gyulladási reakció alakul ki, de ezt követően nem történik átváltás egy gyulladáellenes állapotba, ami egy alapvető eltérés a humán vonatkozásban előforduló folyamattól.

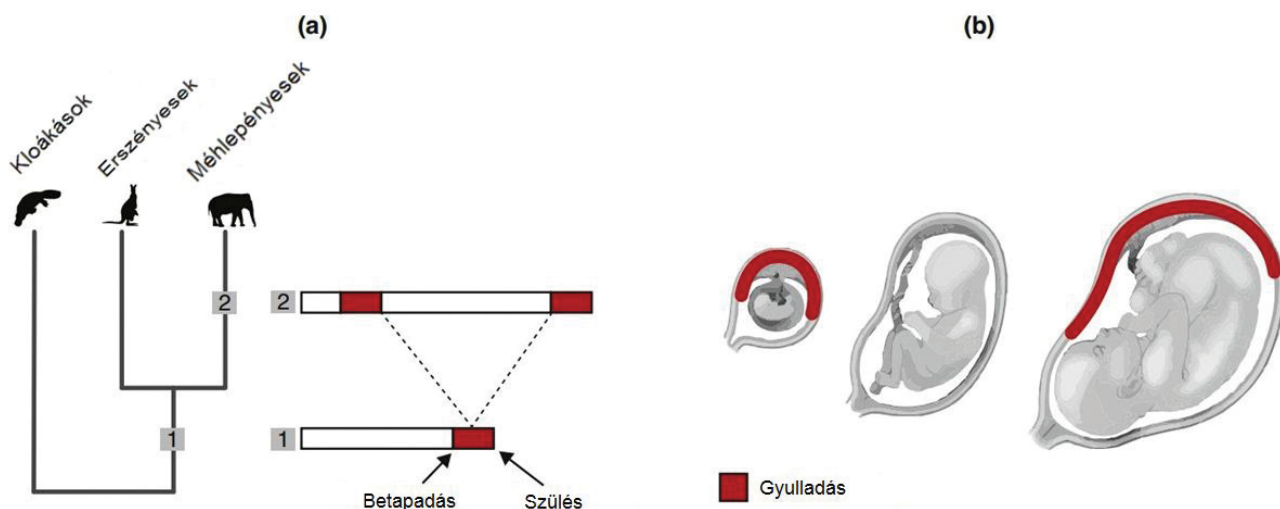
Az adatok arra utalnak, hogy a méhlepényesekben a beágyazódás egy ősi, az elevenszülő emlősökben az embrió betapadására adott gyulladási reakcióból származik. Ezek az eredmények magyarázatul szolgálnak humán vonatkozásban a terhesség elején és végén a gyulladás ellentmondásos szerepére: az implantációhoz és a szüléshez gyulladás szükséges, de a terhesség legnagyobb részében a gyulladás fenyegeti a terhesség fenntartását [17].

Ősidők óta a méhlepényes-terhesség kialakulása során az igen invazív zigóta (blastocysta, embrió vagy magzat) felsérti az endometrium hámszövetét, „megtámadja” az alatta lévő endometrialis stromát, és részben szétroncsolja a vérereket. A terhesség további fennmaradásához az szükséges, hogy a méh „befogadja” a magzatot, azaz felismerje terhességét [18–20]. A fetoplacentaris egység egy félig idegennek tekinthető oltvány, ún. „szemiallograft”, és az anyai gazdaszervezet (host) részéről a terhesség felismerése, a következményes anyai immuntolerancia kialakulása elengedhetetlen része a terhesség sikeres kiviselésének és az egészséges magzat megszületésének („immunológiai paradoxon”) [21].

Ez a folyamat egy magzati-anyai egység létrehozásához vezet. Ismereteink szerint a terhességnek ez a magasán integrált formája a méhlepényes emlősökre korlátozódik. Ebben az összefoglalóban a cél az, hogy a terhesség ezen egyedülálló formájának jellemzőit írjuk le, amit „gyulladási paradoxonnak” nevezünk. Az ilyen típusú terhesség létrejöttéhez a szövetek integritásának fenntartásáért felelős természetes mechanizmusok visszaszorítása, felülírása szükséges [16]. Az adatok szerint a prolongált terhesség kifejlődésének ez az ellentmondásos (kialakul, de valójában gátolt kellene, hogy legyen) folyamata különbözik a Medawar által 1953-ban előterjesztett és jól ismert „immunológiai paradoxon”-tól (az immunológiai kilökődés kérdése), de egyúttal ki is egészíti azt [22]. Arra is rámutattak, hogy a conceptus immunológiai paradoxon-elmélete, amely a magzat szemiallogén statusára utal, idáig kissé félrevezette a kutatást és a klinikai gyakorlatot [23–25].

A szülész-nőgyógyászok által régóta ismert, hogy rejtélyes kapcsolat van a gyulladás és a terhesség között. A humán terhesség nagyjából három fő fázisra osztható: beágyazódás, fejlődés-növekedés és szülés (1/b ábra) [23]. A gyulladás jelei megfigyelhetők a beágyazódás és a szülés során, de normális esetben hiányoznak a terhesség középső időszakában [24]. Ennek a gyulladásmentes állapotnak a fenntartása rendkívül fontos, ezáltal lehetővé téve a magzaton az anyai epigenetikai hatások érvényesülését, ami az extrauterin élethez való minél jobb alkalmazkodást biztosíthatja az utódok számára. Az epigenetika fontos szerepet játszik a magzati programozásban mind a lepényi gének kifejeződés és így a placentafunk-

ció kialakulása elengedhetetlen része a terhesség sikeres kiviselésének és az egészséges magzat megszületésének („immunológiai paradoxon”) [21].



1. ábra

Gyulladás és a terhesség kapcsolata

- a) A méhlepényesek prolongált terhessége (ahogyan az embereknél is megfigyelhető) úgy alakult ki, hogy egy gyulladáellenes szakasz ékelődött be abba az embrióbetapadás által kiváltott gyulladási reakciófolyamatba, amely a származási vonal ősi fajaiiban a stabil magzati-anyai határfelület kialakítása helyett közvetlenül a szüléshez vezetett.
- b) A humán terhesség gyulladásban gátolt szakaszát az embrióbeágyazódással és a szüléssel társuló két gyulladási fázis fogja közre

(Az ábra a [16] közlemény nyomán készült)

ció, mind a magzati géneexpresszió direkt szabályozása útján. Az epigenetika egyszerűen fogalmazva nem más, mint a géneexpresszióban és fenotípusban bekövetkező mindenfajta módosulás, mely nem a DNS-nukleotid-szekvencia változásának következménye. Egy specifikus DNS-metiláz 5-metil-citozin-metilációt végez a genomnak a C/G bázispárokban különösen gazdag részein. A DNS-metiltransferáz-I útvonal folsavigényes, így a nukleáris DNS klinikai modifikációjához kiváló támadási pontot jelent [26]. Továbbá a hisztonok acetilációja és metilációja ugyancsak befolyásolja az adott gének transzkripciók aktivitását. Az epigenetikai módosítások megváltoztathatják az utód genetikai információját sejt-, illetve többsejtes szinteken is. Az epigenetika jelensége fejlődésbeli plaszticitást tesz lehetővé a magzat és a méhlepény számára egyaránt, ami valószínűleg elősegíti az utód túlélését a környezeti stresszorokkal szemben, még ha ez jelentős hosszú távú következményekkel jár is. A terhesség gyulladásmentes periódusának zavartalanossága és optimális időtartama tehát lehetővé teszi az egészségesen élő anya számára a megfelelő magzati és lepenyi programozást, ami alapvetően fontos a magzat intrauterin és majdan a gyermek extrauterin egészséges életéhez, megfelelő anyagcsere-folyamatainak kialakulásához. Ha ez a gyulladásmentes periódus zavart szenved, egyrészt az anyának nincs megfelelő ideje a megfelelő programozáshoz (vetélés, koraszülés esetén), másrészt kóros epigenetikai folyamatok és programozás indulhat el. Például *Konwar és mtsai* szerint az akut chorioamnionitisszel (aCA) társuló lepenyek megváltozott DNS-metilációs mintázatot mutatnak, amit aCA hiányában nem lehetett megfigyelni. Ez a DNS-metilációs profil összhangban van a lepenyben a természetes immunválasz aktiválódásával és/vagy a gyulladásra válaszként adott neutrofilek felszaporodásával [27]. Ez, mint ismeretes, koraszülést, praeclampsziát és intrauterin retardációt okozhat (fokozott természetes immunválasz) az ezzel együtt járó magzatprogramozási zavarokkal és az egyén későbbi életében jelentkező betegségekkel (infarktus, magas vérnyomás, agyvérzés stb. fokozott kockázata) [28]. *McCullough és mtsai* megismételték a korábban más szerzők által közölt kapcsolatot az anyai gyulladással és a kedvezőtlen terhességi kimenetek között, és az első empirikus bizonyítékot nyújtották abban a vonatkozásban, amely alátámasztja a keringő gyulladással citokinek koncentrációi és az utódok metilálása közötti fordított kapcsolatot [29]. Továbbá, a terhesség alatti kiegyensúlyozott intrauterin homeosztázis döntő fontosságú a magzat optimális növekedéséhez és fejlődéséhez. Az intrauterin környezet rendkívül érzékeny a multiszisztémás terhességi zavarokra, például a praeclampsziára, amelyet különböző patofiziológiai tényezők, például angiogén egyensúlyhiány, immunválaszok és gyulladás okozhatnak. A magzat egy fejlődési programozásként ismert mechanizmussal alkalmazkodik ezekhez a feltételekhez, ami a későbbi életében a krónikus nem fertőző betegségek fokozott kockázatához vezethet. Ezt számos olyan epi-

demiológiai vizsgálat igazolja, amely a praeclampsziát a szív-, érrendszeri és anyagcsere-betegségek megnövekedett gyakoriságával társítja az utódok későbbi életében [30]. A csökkent súlyú magzatban a praeclampsziás lepenyi működészavarral együtt járó epigenetikai magzati programozás a születés után diabetes és csökkent inzulinválasz kifejlődéséhez vezethet [31]. A terhesség gyulladásmentes állapotának fenntartásában a főként a lepeny által termelt (a luteoplacentaris shift után) nagy mennyiségű progeszteron hormonnak minden bizonnyal döntő szerepe van.

## A progeszteron szerepe a várandósság alatt

A progeszteron koncentrációit a szérumban csak átlagolhatjuk, mivel sok biológiai változó befolyásolhatja szintjeit. Például a ciklusok hossza, a tüszőrepedés bekövetkezése vagy hiánya, az eltérő labortesztekkel történő szérumszintmérés, az étkezés előtti vagy utáni, a reggeli vagy délutáni vérmintavétel mind hatással vannak a progeszteron-eredmény értékeire: a nők progeszteron-szérumszintje

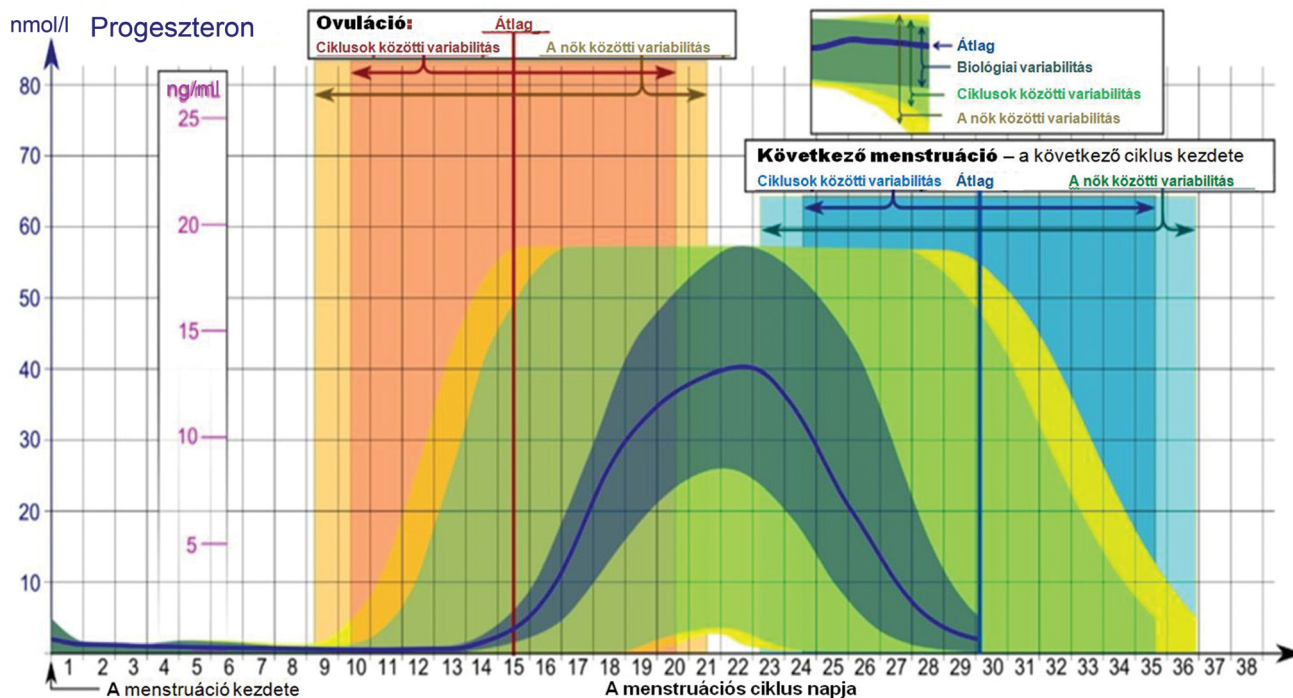
- a menstruációs ciklus elején átlagban 1 ng/ml (3,18 nmol/l) vagy ennél kisebb;
- az ovuláció előtt általában kisebb, mint 10 ng/ml (31,8 nmol/l);
- a ciklus második felében, a lutealis fázis közepén a tüszőrepedéstől számított 7–10. napon általában 8–10 ng/ml (25,44–31,8 nmol/l) fölött van; normálértéke a midlutealis fázisban 14–20 ng/ml (44,52–63,6 nmol/l);
- a menstruációs ciklus közepén 5–20 ng/ml között mozog;
- a terhesség első trimeszterében értéke 11,2–90 ng/ml;
- a terhesség második trimeszterében értéke 25,6–89,4 ng/ml;
- a harmadik trimeszterben értéke 48,4–42,5 ng/ml, a vége felé jelentősen csökken.

A terhesség idején a ciklus második felében a progeszteronszintek általában magasabbak, de még terhesség nélkül is elérheti a 20 ng/ml-es szintet. Megtermékenyülés után értékének 10–12 ng/ml-nél nagyobbobnak kellene lennie ahhoz, hogy jó esély legyen a sikeres terhességre (2. ábra).

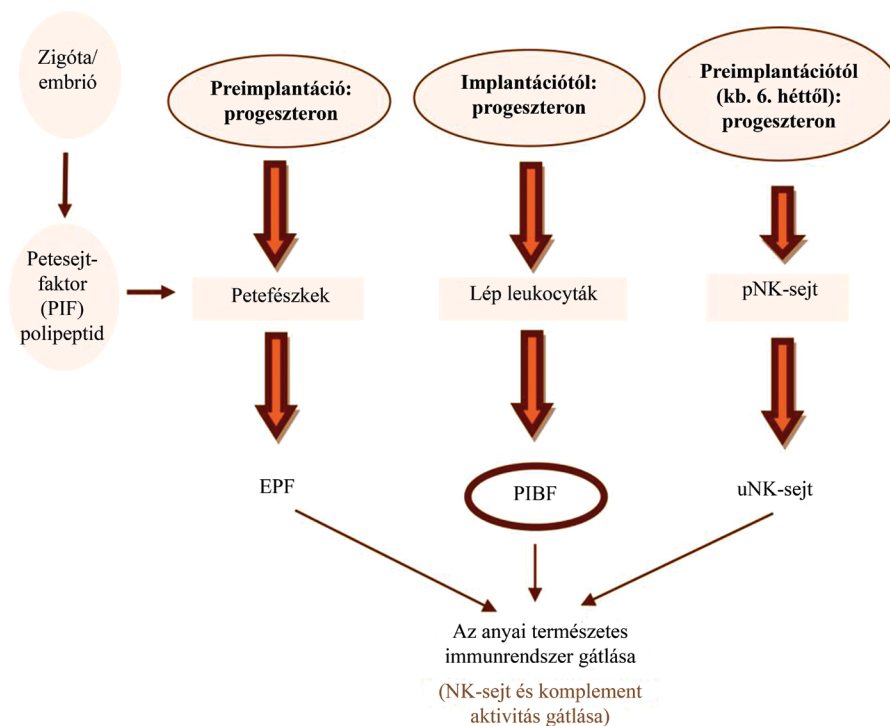
A 7–8. terhességi hét előtt a progeszteron fő forrása a sárgatest, azonban a 9–12. terhességi hét után a hormont majdnem teljes mértékben a trophoblastsejtek termelik, mely átmeneti szakasz a terhesség luteoplacentaris shiftjeként ismert.

A megtermékenyítéstől a beágyazódásig: a humán terhesség kialakulása során egy egészséges embrió betapad az endometriumra. Ennek azonban az a feltétele, hogy az endometrium receptív (befogadó) állapotban legyen. Humán vonatkozásban az ún. „beágyazódási ablak” az a rövid időszak, amikor az endometrium a legalkalmasabb a trophoblast-endometrium kölcsönhatás támogatására.





2. ábra | A progeszteronszintek koncentrációi és változásai a menstruációs ciklus során



3. ábra | A progeszteron immunmodulációs hatásai

Az anyai természetes immunrendszer válaszáának normális szuppressziója már a fertilizáció után, a preimplantációs szakaszban elkezdődik. A zigóta/embrió eredetű petesejtfaktor, vagy más néven PIF polipeptid által előkészített petefészkekben a progeszteron hatására EPF keletkezik. A növekvő mennyiségű apai idegen antigének jelenlétében az implantáció szakaszában fokozódik a lép leukocytáiban a progeszteronreceptorok termelődése. Ezek a progeszteron kötődése után elindítják a PIBF fehérje termelődését. Elsősorban a posztimplantációs periódusban a progeszteron hatására a perifériás vér lymphocytáiból egyre több kerül a decíduába, és a terhességet védő hatású, ún. uterinalis vagy decidualis NK-sejteké alakulnak át

EPF = koraterhességi faktor; PIBF = progeszteron indukálta blokkolófaktor; PIF = preimplantációs faktor; pNK-sejt = perifériás természetes ölüsejt; uNK-sejt = uterinalis természetes ölüsejt

(Az ábra a [21] közlemény nyomán készült)

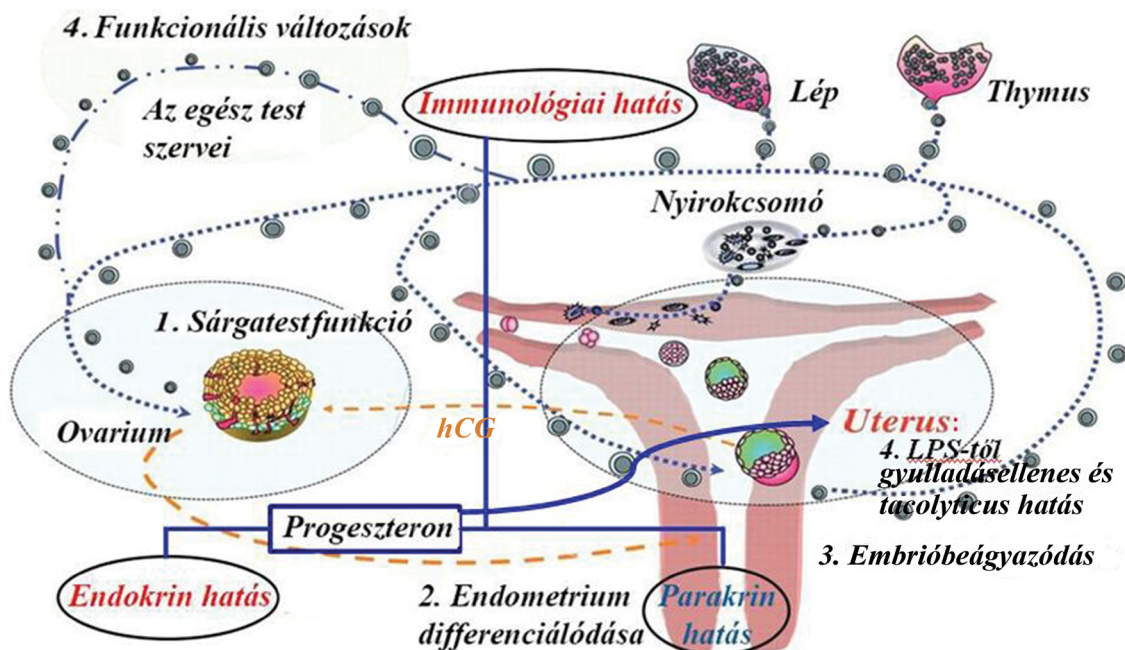
Egy 28 napos ideális ciklust alapul véve ez kb. a 22–24. napra korlátozódik [32]. Az endometrium egy sor, a menstruációs ciklus alatt időrendben bekövetkező hormonális esemény eredményeként válik befogadóképessé. Az ösztrogén stimulálja az endometrium proliferációját, és elősegíti a progeszteronreceptorok kifejeződését [33]. Az endometriumreceptivitással társuló szövettani változáson túlmenően sokféle molekuláris és fehérjealakulás lehet hatással a beágyazódásra [34]. Az implantációs ablak idejében az ösztrogénreceptorok és a progeszteronreceptorok leszabályozottak [33]. A progeszteron kritikus szerepet játszik az endometrium-embrió kapcsolat egyidejűségének (szinkronjának) elérésében és a korai terhesség fenntartásában, különösen FET-ciklusokban, amikor is minimális az endogén progeszteron termelése [35].

Fanchin és mtsai kimutatták, hogy a sokféle subendometrialis kontrakció, amely a lutealis fázisban endometriumhullámok formájában nyilvánul meg, alacsonyabb terhességi arányokkal társul [36]. Ismert, hogy az ösztrogén növeli a méhkontraktilitást és a subendometrialis hullámaktivitást, a progeszteron azonban ellensúlyozza

ezt a működést azáltal, hogy megnyugtatja a méhet, és csökkenti az endometrialis hullámok számát [37].

A terhesség felismerése fokozza a perifériás vérben és a CD56<sup>+</sup> decidualis természetes ölüsejtek (uterinalis NK-sejtek) között levő aktivált CD8<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T-fehérvérséjtekben a progeszteronreceptorok termelődését (a terhes nők lymphocytáinak progeszteronérzékenysége mintegy 100×-a a nem terhes donorok lymphocytáiban mért értékeknek). Megfelelő mennyiségű progeszteron jelenlétében ezek a sejtek progeszteron indukálta blokkolófaktor (PIBF) termelnek, amely kifejezetten antiabortív hatású, 34 kD molekulatömegű mediátor fehérje (3. ábra). A fehérje a terhesség korai szakaszában jelenik meg a szérumban, illetve a lymphocytákon (ekkor még nem gátolja a jó implantációs gyulladást létrejöttét). Koncentrációja a gestáció előrehaladtával fokozódik (a terhesség gyulladástól mentes állapotjának fenntartása), míg közvetlenül a szülést megelőzően csökken (a szülést elősegítő jó gyulladást már nem gátolja). Habitualis vetélőkben például a PIBF-pozitív sejtek aránya jelentősen csökken a normális terhésekéhez viszonyítva [38].

A PIBF hatással van a 2-es típusú B-sejtekre is, és bennük kiváltja az aszimmetrikus, nem toxikus blokkoló el-



4. ábra

A progeszteron szerepe a humánreprodukción

A progeszteron endokrin, parakrin és immunológiai hatásai nélkülözhetetlenek a terhesség létrejöttében és sikeres fenntartásában. Az első trimeszterben termelését a sárgatestben a syncytiotrophoblastsejtek által megfelelő mennyiségben termelt hCG segíti elő azáltal, hogy a sárgatestben az LH-receptorokhoz kötődik, és megakadályozza annak regresszióját. A nem megfelelő szérumban hCG-szinteknek és így a terhesség sikertelenségének két fő oka lehet ebben a vonatkozásban. 1) A trophoblast növekedése nem megfelelő mértékű embrionális aneuploidia, immun- vagy alvadási rendellenesség miatt – ekkor az alacsony hCG-szint másodlagos jelenség. 2) A fetoplacentaris egység nem megfelelő mennyiségű hCG-t termel a trophoblast elsődleges szintéziszavara miatt (oka: kevesebb DNS-metiltranszferáz-1-kifejeződés a sejtekben). Csak ez utóbbi esetben lehet hasznos a progeszteronkezelés! LPS: luteoplacentaris shift – ezt követően a progeszteron gyulladáscsökkentő hatása meghatározó a terhesség gyulladástól mentes hosszúságának fenntartásában

DNS = dezoxiribonukleinsav; hCG = humán choriogonadotropin; LH = luteinizáló hormon; LPS = luteoplacentaris shift

(Az ábra a [21] közlemény nyomán készült)

lenanyagok megnövekedett termelődését (kóros alloimmun vetélésekben ennek és más blokkolófaktoroknak a pótlását szolgálja az intavénás immunglobulin adása), továbbá elősegíti a regulatorikus T-sejtek aktivitását. Az aktivált  $\alpha\beta$ T-fehérvérsejtek citokinkiválasztási profilját is megváltoztatja, ami a gyulladást nem okozó, nem sejttoxikus interleukinek (IL) (az IL3, az IL4 és főleg az IL10) termelődésének fokozódását (a humorális immunválasz fokozása) és a gyulladást okozó sejttoxikus citokinek (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL2, IL12) csökkent termelődését eredményezi (a sejt immunválasz csökkentése). A PIBF az NK-sejtek sejttoxicitását is gátolja azáltal, hogy blokkolja degranulációjukat és perforinfelszabadításukat [39], valamint gátolja az NK-sejteknek az IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  és IL2 által előidézett átalakulását káros biológiai hatású limfokinaktivált ölsejttekké (LAK) (4. ábra) [40].

Megjegyzendő, hogy a fiziológias implantációs gyulladás kóros visszaszorításában döntő szerepe lehet a kórosan megemelt (a 2. trimeszterre jellemző vagy ahhoz közeli) progeszteron-szérumszinteknek, illetve ennek hatásaként a  $\gamma\delta$ T-sejtek fokozott PIBF-kiválasztásának. A fölös IL10-szint emellett visszaszorítja a szisztémás és deciduális NK-sejtek IFN $\gamma$ -termelését, amely citokin pedig elengedhetetlenül szükséges a megfelelő mértékű implantációs gyulladás, valamint vascularis remodeling levezényléséhez [41].

Két új keletű retrospektív vizsgálat kimutatta, hogy a magasabb szérumszint elérése céljából használt nagyobb adagú progeszteron nem „fordítódik át” jobb eredményekre, és hogy a magas progeszteronszintek (>20 ng/ml = 63,6 nmol/l) egy euploid blastocysta transzferének a napján alacsonyabb terhességi és élveszületési arányokkal társulnak (a corpus luteum graviditatis által a luteoplacentaris shift kezdetéig, azaz a 8. terhességi hétig termelt, a terhességet támogató, de az implantációs gyulladást még nem visszafojtó fiziológias progeszteron szérumszintje a 14–20 ng/ml [44,52–63,6 nmol/l] tartományban van) [42, 43]. Ebben a vonatkozásban azonban nem találtak összefüggést a beágyazódás létrejöttét reprezentáló „klinikai terhességi” aránnyal, ami azonban nem jelenti szükségszerűen azt, hogy ezek a terhességek maradéktalanul egészségesek voltak. Ha ugyanis a beágyazódási folyamat nem megfelelő akár a károsodott embrió (nem megfelelő szerin-proteáz-kiválasztás stb.), akár ettől függetlenül a kóros beágyazódási gyulladással viszonyok miatt, az embrió beágyazódása elég hosszú ideig elnyúlhat ahhoz, hogy (nem egészséges) klinikai terhességgé fejlődjön, mielőtt preklinikai-biokémiai terhesség állapotában kilöködné [44, 45]. Feltételezik ugyanis, hogy a fenti zavarok során a deciduának a beágyazódáshoz szükséges „receptív ablak” időperiódusa elnyúlik, szelektív funkciója viszont károsodik [46]. Az ilyen beágyazódási zavarból származó „klinikai terhességek” tehát vetéléssel végződhetnek, ami csökkenti az élveszületési arányokat.

Az implantáció alatti túlzott mértékű progeszteronadagolás tehát nem biztos, hogy elősegíti, sőt akár káro-

síthatja a beágyazódást. Mindenesetre a 20 ng/ml-es felső progeszteron-szérumszint koncentrációs határ jól egyezik a fent említett midlutealis fázis fiziológias progeszteron-szintjeivel (14–20 ng/ml), amelynek hatása alatt a blastocysta normálterhességben megkezdheti a beágyazódását a deciduába. Az embrióbeültetés vagy spontán megtermékenyülés utáni progeszteronadagoláskor a 20 ng/ml-es koncentrációs limit betartásával a betegeknek kárt biztosan nem okozunk, sőt nagy valószínűséggel hasznos lesz számukra. Ennek a határértéknek a megerősítése azonban még további vizsgálatokat igényel. Terminusközelben (vagy középidős vetelés, koraszülés esetén): a progeszteron létfontosságú szerepet játszik a terhesség fenntartásában azáltal, hogy gátolja a kalcium-kalmodulin-miozin könnyűlánc-kináz-rendszert, létrehozva a méhizomzat nyugalmát. Azt is kimutatták, hogy gyulladáellenes tulajdonságai (például IL10) is vannak, felhívva a figyelmet a koraszülés beindulása és a gyulladással járó folyamatok, a progeszteronreceptor kifejeződésében bekövetkező változások közötti ismert kapcsolatra.

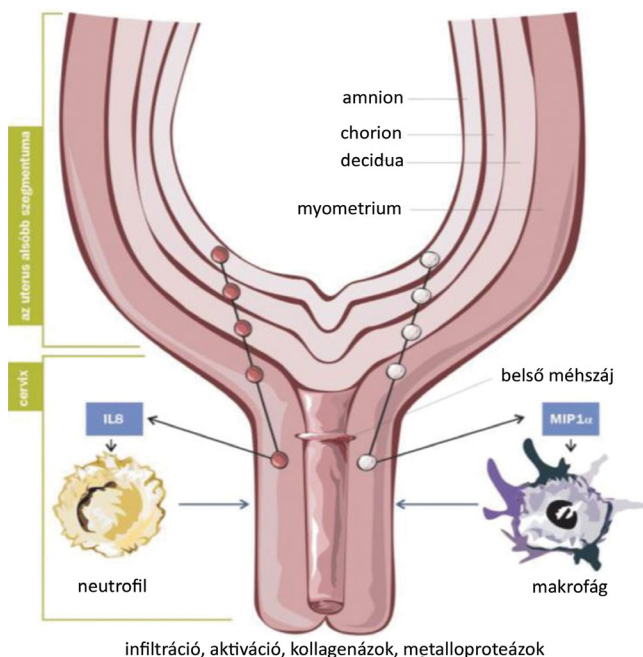
A fetális burkok mechanikus vongálása és gyulladása az amnionban és a méhnyakban fokozott IL8-, MIP1 $\alpha$ -termelést és kollagenázaktivitást eredményez, a progeszteron azonban gátolja ezt a folyamatot. Az IL8 ugyanis egyéb chemokinekkel együtt elősegíti a monocytáknak, makrofágoknak, neutrofileknek és egyéb immuneffektor sejteknek a cervixbe és az alsóbb uteruszsegmensbe történő csoportosítását. Ezek a chemokinek képesek aktiválni ezeket a sejteket, amelyek ezután kollagenázokat és mátrixmetalloproteinázokat szabadítanak fel: ezek átalakítják és felpuhítják a cervicalis stromát, és a szülést megelőzően „érlelik” azt. Ha ez a folyamat nem jól működik, kielégítő méhtevékenység mellett és rigid méhszáj esetében gyakran szükséges a császármetszés elvégzése. A kevingő progeszteron mennyiségének funkcionális vagy abszolút csökkenése, hiánya miatt (főleg a 36. terhességi hét után a fiziológiasan is „öregedő” lepény csökkenő hormontermelésének következtében) elégtelenné válnak azok a progeszteronhatások (a PIBF koncentrációja is csökken), amelyek az IL8, MIP1 $\alpha$  és egyéb gyulladással járó citokinek termelését és a közvetítésükkel generált terminusra jellemző gyulladást megakadályozzák, így a folyamat szüléshez vezet („jó” gyulladás) (5. ábra) [47–50].

Másrésről a gyulladásról, különösen a magzatburkok gyulladásáról ismert, hogy a legnagyobb veszélyt jelenti a terhesség fennmaradására, és gyakran vetüléshez és koraszüléshez vezet [51]. Ez a paradoxon arra készítette a nőgyógyászokat, hogy különbséget tegyenek a „jó gyulladás” és a „rossz gyulladás” között.

## A blastocysta tapadási és a beágyazódási reakciók molekuláris jellegzetességei

A beágyazódás során a méh endometrialis bélése a gyulladással járó folyamat sokféle jelét mutatja. A humán vonatkozásban a beágyazódás a méhnyálkahártya-bélésben egy





5. ábra

A chemokinek feltételezhető szerepe a cervix érésében

A chemokinek lehetséges forrásai és a chemokinek valószínű hatásai a cervicális állapotra. A fétális burkok mechanikus vonagálása és gyulladása az amnionban és a méhnyakban fokozott IL8-, MIP1 $\alpha$ -termelést és kollagenázaktivitást eredményez, a progeszteron azonban gátolja ezt a folyamatot. Az IL8 egyéb chemokinekkel együtt elősegíti a monocytáknak, makrofágoknak, neutrofileknek és egyéb immuneffektor sejteknek a cervixbe és az alsóbb uterus szegmensbe történő csoportosítását

IL8 = interleukin-8; MIP1 $\alpha$  = makrofág inflammatós fehérje-1-alfa

(Az ábra a [51] közlemény nyomán készült)

sor szerkezeti és molekuláris változást követően jön létre; ezek a változások különösen azoknak a fehérjéknek a termelését foglalják magukban, amelyek az anya-embrió kölcsönhatást szabályozzák. Humán és rágcsálóterhességben a méhüreg epithelialis sejteiben és a sejtadhéziós molekulák sűrűségében bekövetkező változások fontos szerepet játszanak a beágyazódási reakcióban [52, 53]. A legszembetűnőbb, hogy a normális fiziológiás folyamatok során a fertőzés vagy patogének hiányának ellenére az emlősökben a beágyazódás és a szülés mechanizmusa magában foglalja a gyulladást markerek törzsfejlődés során konzervált (változatlan) készletének és az immunjelátviteli folyamatoknak a jelenlétét. A méhlepény-törzsfejlődés során a kulcsfontosságú implantációs markerek változatlan kifejezése és az egyező gyulladást reakcióformák arra utalnak, hogy az alacsonyabb rendű méhlepényesekben a kötődési reakció homológ az emberi és rágcsálóterhességekben végbemenő embrióbetaadás molekuláris folyamataival [11].

A normálterhesség során ezt a gyulladást a trophoblastok indítják el. A gyulladást Th1-típusú markerek, a legkifejezettebben az IL1, IL6, IL8, LIF, TNF és az

IFN $\gamma$  szintjei növekednek [54]. A trophoblast nagy mennyiségben termel szerin-proteázokat (például katepszineket, de legfőképpen szerin-proteáz-8-at), amelyek olyan gyulladást molekulák kifejeződését fokozzák, mint például a PTGS<sub>2</sub> [55, 56]. Ezeket a proteázokat egyébként már a blastocysta is termeli, ami a zona pellucidából történő „hatching”-jéhez szükséges, majd már a méh epitheliumához hozzátapadva is folytatja kiválasztásukat. Másrészt hangsúlyozandó, hogy a terhesség során az általános (klasszikus) nyálkahártya-gyulladás folyamatának egyfajta evolúciós módosulása megy végbe. Ez azt jelenti, hogy az implantációs ágyban végbemenő folyamat homológ, de nem azonos az általános gyulladással. Ennek az oka az, hogy nemcsak az anyai sejtek választanak ki gyulladást mediátorokat, hanem a trophoblast is (Wagner G, Brosen JJ, eddig nem közölt adatok – Yale Egyetem).

Ezen túlmenően a beágyazódás során a leukocyták sűrűsége szintén növekszik, köztük a természetes ölüsejteké (NK-sejtek), a makrofágoké (Mph) és a dendritikus sejteké (DC), de a neutrofileké nem. Az IFN $\gamma$ -t az uterinalis NK-sejtek bőségesen termelik az endometriumban, de bizonyos fajokban a trophoblastok is részt vesznek a termelésében [57, 58]. Az egerek normális terhességeiben (és humán vonatkozásban is) az IFN $\gamma$  kritikus szerepet játszik, amely magában foglalja az endometrium-érhálózat átalakításának, az angiogenezisnek a kiváltását a beágyazódás helyein és a leány deciduális (anyai) komponensének stabilizálását. Az IFN $\gamma$  tehát fontos gyulladást citokin az implantációs gyulladást szabályozásában. Ezek a gyulladást jelek nem meglepőek olyan fajokban, amelyekben invazív placentaáció zajlik, mint például az emberben. A beágyazódást helyén a neutrofilek hiánya arra utal, hogy ez a gyulladást reakció bizonyos mértékben korlátozott, ezzel megakadályozva a teljes immunválasz kialakulását. A neutrofilek ugyanis első vonalbeli immunsejtek, amelyek a fertőzés helyére csoportosulva felerősítik a gyulladást jeleket, így más immunsejteket is odavonzanak. A módosított neutrofilehiányos immunválasz tehát úgy tekinthető, mint annak a szövetstabilizációnak a kezdete, amely szükséges a leány befogadásához [16].

Sokféle bizonyíték van arra vonatkozólag, hogy a terhesség létrehozásában a gyulladást reakció-út vonal egyes folyamatai fontos szerepet töltenek be. A legközvetlenebb bizonyíték egereken végzett kísérletekből származik, amelyekben a dendritikus sejteket kimerítették [59]. Ez a kezelés beágyazódást kudarchoz és a blastocysták felszívódásához vezetett. Ez az eredmény még károsított T-sejt-válasszal rendelkező szingén párosodást esetén is előfordul, emiatt a kudarc nem az adaptív immunválasz szabályozást zavarának tekinthető [60]. Egy másik, széles körben idézett bizonyíték, hogy az *in vitro* fertilizációs kezelés előtti biopszia következtében létrejött endometrialis sérülés kifejezetten növeli a beágyazódást esélyét az endometrium sebhelyén. A méh gyulladást hajlamos vérő részei a beágyazódást kedvenc



helyei. Ezek a példák és további bizonyítékok ahhoz a feltételezéshez vezettek, hogy a befogadó méhben a szöveti sérülésre adott gyulladási reakció beágyazódási kaskáddá módosul.

Eredetileg a gyulladást a fertőzésekre adott válasz részeként tanulmányozták. Az igaz, hogy az adaptív immunrendszer aktiválódásához szükség van arra, hogy a természetes immunrendszerben gyulladási folyamatok induljanak el, az a megállapítás azonban már nem érvényes, hogy fertőzés szükséges a gyulladás kiváltásához. Ha például valakinek kificamodik a bokája, a gyulladási reakció tipikus jeleitől, a duzzanattól, bőrpírtól, fájdalomtól szenved, mégis nagyon valószínű, hogy a bokája nem került fertőző ágensekkel kapcsolatba, hacsak a sérülés miatt nem tört el a bokája, vagy nem sérült meg a bőre. Ennélfogva a gyulladás fertőzés nélkül is létrejöhethet. A gyulladást egyre inkább a szövetintegritás károsítására adott általános reakcióként tartják számon, annak okától függetlenül [61]. Ez megmagyarázza azt a megfigyelést is, hogy a diabetesben előforduló gyulladás az adipocyták stresszéből ered, és nem fertőzés következménye, de mai ismereteink szerint az endometriosis laesiók által generált gyulladás is mentes a fertőzéstől [62].

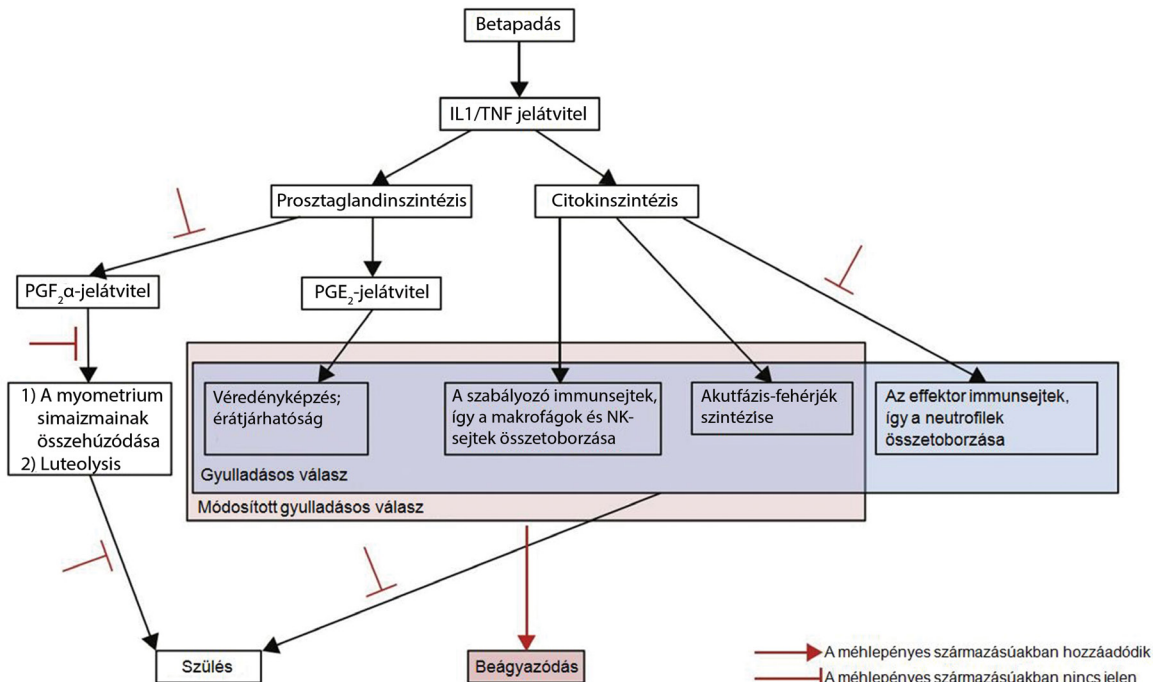
Miután az implantáció az anyai szövetek destrukcióján keresztül jön létre, érthető, hogy a humán blastocysták az implantáció során aktiválják – legalábbis részben – a gyulladási folyamatokat. Míg humán vonatkozásban a

beágyazódás folyamata valójában szükséges a terhesség létrehozásához, ugyanakkor minden bizonnyal fő akadályt is jelentett a terhesség méhlepényes módjának kifejlődésében. A szövetirritáció minden formája, még az anya saját magzata részéről is, várhatóan elindítja a gyulladást, amely megtámadja az irritálót, tekintet nélkül a magzat allogén statusára.

Annak ismeretében, hogy a gyulladási folyamat aktivált az implantáció helyén, hogyan lehetséges az, hogy tolerancia fejlődik ki az invazív embrió irányába anélkül, hogy azt azonnal kilökné? Ez a jelenség az, amit gyulladási paradoxonnak nevezünk. Valószínű, hogy az emberben és más méhlepényesekben a beágyazódási kaskád az embrióra káros hatások visszaszorításával és az előnyös hatások fenntartásával a klasszikus nyálkahártyagyulladásból fejlődött ki. Az előnyös hatások magukban foglalhatják az érpermeabilitás kialakulását és az extracelluláris (sejt közötti) mátrix remodelingjét (átalakítását).

### A méhlepényes-beágyazódás kialakulása a blastocysta tapadásához társuló gyulladástól

A 6. ábra mutatja a beágyazódás evolúciós eredetét a blastocysta betapadására válaszul adott ősi gyulladási reakcióból. Az eleve születő ősekben a terhesség hasonló lehetett ahhoz, ami az oposszumban még jelenleg is



6. ábra

Az embrióbetapadás kiváltotta gyulladástól származtatott méhlepényes-beágyazódás evolúciója

Az ábrán látható jelátviteli útvonalak közvetítik a beágyazódás által kiváltott gyulladási reakciót, majd ezt követő szülést az erszényesekben (oposszumban) és feltehetően az eleve születő ősekben. A betapadáskor aktivált valódi gyulladási válaszmodulok a kék dobozban láthatók. A piros nyilak az evolúciós változásokat jelzik a méhlepényesek származási vonalában, amelyek oly módon módosítják a gyulladási választ (piros doboz), hogy az inkább beágyazódáshoz, mintsem azonnali szüléshez vezet

(Az ábra a [16] közlemény nyomán készült)

megfigyelhető, és a fentiekben ismertetésre került. A méhlepényesek származásvonalában a betapadással társuló gyulladás egy beágyazódási reakcióvá alakult azáltal, hogy két reakciófolyamat módosul: először a neutrofilinfiltráció megakadályozása, másodsor a  $\text{PGF}_2\alpha$  jelátviteli útvonal szabályozódása, mely utóbbi meggátolja a luteolysist és a méhizom összehúzódását. Ez a két módosítás biztosítja, hogy az embrió betapadása nem idéz elő akut gyulladást és embriópusztulást. Az ősi gyulladásnak azok az elemei, amelyek megmaradtak a beágyazódási reakciókban, a következők: először a  $\text{PGE}_2$ -jelátvitel, amely érfal-permeabilitáshoz vezet, másodsor olyan szabályozó immunsejtek, mint a makrofágok és az NK-sejtek aktiválódása és harmadsor az akutfázis-fehérjék termelődése. Ezek a fennmaradt aktív résztvevők (modulok) elősegítik az endometrialis, valamint a vascularis átalakulást (remodelinget), amelyek szükségesek a beágyazódáshoz.

### A méhlepényes-beágyazódás és -gyulladás közös jellemzői

Az interleukin-1 citokinek (IL1B és IL1A) közel az összes méhlepényes emlősből részben a gyulladásos folyamatnak [63]. Ez a két citokin ugyanahhoz a receptorhoz kötődve ad jelzéseket. Sérülés esetén az IL1 azok között a citokinek között szerepel, amelyek a legkorábban termelődnek. A kiválasztott (termelt) IL1 az IL1R1-receptorhoz kötődik, és aktiválja az  $\text{NF}\kappa\text{B}$  jelátviteli útvonalat. Az IL1B szerepét szélesebb körben tanulmányozták, mint az IL1A-ét. Bár a különböző fajok között a szöveti eredetet illetően eltérések vannak, az IL1B-t tipikusan a blastocysta termeli, receptora pedig jelen van az endometrium hámszövetében, ahol az  $\text{NF}\kappa\text{B}$ -jelátvitel a LIF, az IL6 és a  $\text{PTGS}_2$  (más néven COX2) termeléséhez vezet [64]. Az a tény, hogy a blastocysta gyulladásos citokint termel, rámutat, hogy a gyulladásos reakció a magzat evolúciós érdeke.

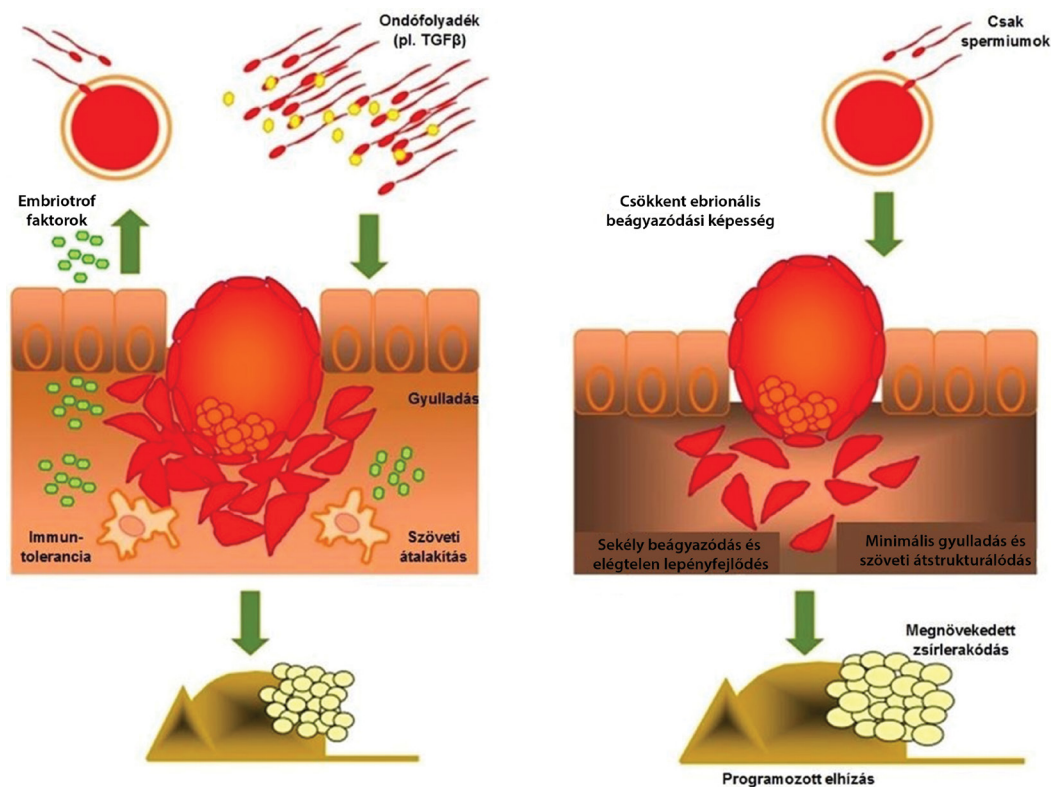
Hasonlóan, a LIF az IL6 és a  $\text{PTGS}_2$  az összes vizsgált méhlepényes emlősből a magzati-anyai felszínén kifejeződik, és kifejeződésük döntő a beágyazódás sikerében. A LIF és az IL6 multifunkcionális citokinek, amelyek az endometrium különböző sejtjeihez küldenek jeleket azért, hogy előkészítsék azokat a beágyazódásra, így például a 'decidualizálódó' fajokban a LIF egy fontos jel az endometrium stromasejtjeinek decidualizációjához [65]. A  $\text{PTGS}_2$  a prosztaglandin szintézisében egy mennyiségét szabályzó enzimet kódol.

### A gyulladás és a beágyazódás közötti különbségek

Míg a beágyazódáshoz vezető molekuláris és szövettani változások kimondottan hasonlítanak a klasszikus gyulladásos reakcióhoz, nem jelentenek akut gyulladást, hanem helyette egy módosított szöveti állapotot, amely

előkészíti a terepet a magzati-anyai határfelület létrehozásához. Az implantáció az alábbi módozatokban tér el az akut gyulladástól:

1. Neutrofilbeszűrődés: az akut gyulladástól eltérően a beágyazódás nem társul neutrofilbeszűrődéssel. A neutrofilek a gyulladás helyére elsőként összesereglegő sejtek. Emésztőenzimjeik szelekció nélküli kiválasztása segít eltakarítani a patogéneket, ugyanakkor károsodásokat is okoz a gazda szervezetében. Beágyazódás során neutrofilbeszűrődés nem észlelhető. A méhlepényes emlősből a közöslés akut gyulladásos választ idéz elő a női nemi szervekben [66]. Ez hasznos összehasonlításként szolgálhat az implantációval, mivel a folyamat ugyanabban a szövetben van jelen, és ez esetben valódi immunválasz alakul ki a fenyegető fertőzésre, amely a közöslést követően jöhet létre. A közöslés kiváltotta gyulladás nagy neutrofil-, makrofág- és dentritikussejt-beszűrődést idéz elő a méh nyálkahártyájában. Ez a válasz azonban csak mintegy egy napig tart, és a neutrofilia 24 órán belül eloszlik. Az ehhez hasonló neutrofil-sűrűség nem figyelhető meg a méhben az implantáció során. Rágcsálókban végzett kísérletek kimutatták az ondófoladék kulcsszerepét abban, hogy lehetővé tegye az embrió masszív beültetését és az optimális lepenyfejlődést. Az ondófoladék különösen a leukocyták összetoborzását és a regulatorikus (szabályzó) T-sejtek generálását segíti elő. Ezáltal visszaszorítja az akut kóros (neutrofilias) gyulladást (a közöslést követő mintegy 24 óra múlva), elősegíti a méh érrendszerének adaptációját, fenntartja a magzati antigének irányában az immuntoleranciát, és így megkönnyíti az embrió beágyazódását (7. ábra) [67, 68]. A felsőbb nemi szervekbe bejutó spermatozoák potenciálisan közvetlenül hatnak az endometriumra. Ezeknek a biológiai válaszoknak és reakcióknak klinikai jelentőségük lehet. Magyarozatul szolgálhat ugyanis arra, hogy az IVF-ET ciklusok során történő közöslések javítják a terhesség bekövetkezésének valószínűségét (ezért célszerű legalább a periconceptionalis időszakban 2-3 naponta „házaséletet” élni). Ezzel kapcsolatos továbbá, hogy a terhesség alatti gyulladásos rendellenességek gyakoribbak azokban a nőkben, akiket fogantatásuk előtt csak korlátozott ideig ért a leendő apa ondófoladékának hatása. Emellett donorpetesejt vagy -spermium használata után magasabb a praeclampia gyakorisága, mivel az ébrény partnereredetű alloantigénjeivel a beültetést megelőzően nem került kontaktusba az anya [69]. Bár az implantáció során a gyulladásos jelátvitel jelen van, a gyulladás elleni védelem első vonala, azaz a neutrofilek gátoltak abban, hogy behatoljanak az endometriumba. Ennek a folyamatnak a megakadályozásában szerepet játszó mechanizmusok még nem tisztázottak, de az egyik valószínű mechanizmus a neutrofil összetoborzásában szerepet játszó citokin-jelátvitel elnyomása. A terhességgel összefüggésben a CXCL8 (más néven IL8) és az IL17A két ilyen citokin. A CXCL8-ról leírták, hogy kifejeződik az egér, az ember és a birka beágyazódási szakaszában, de szerepük a neutrofilek összegyűjtésében



7. ábra

A termékenyítés utáni korai események sematikus ábrázolása

Az ejakulátum összetevői (például TGFβ) kölcsönhatásba lépnek az endometriális epitheliummal, hogy embrionális fejlődést támogató embriotrof faktorok és akut gyulladásos reakciót kiváltó citokinek és chemokinek termelődjenek.

Ennek során bekövetkezik a leukocyták és az antigénbemutató sejtek infiltrációja, ami beindítja a sikeres terhesség kialakulását és az embrió beágyazódásához szükséges megfelelő szövetátalakulást (remodeling). Mindezek az ondófoladék hatására beinduló események kritikus jelentőségűek az egészséges terhesség megteremtésében és fenntartásában.

A jobb oldali rész azt a valószínű eseménysorozatot mutatja be, amely ondófoladék hiányában kórosan megváltoztatja a terhesség kimenetelét. Az ondófoladék kiváltotta gyulladás hiánya csökkenti az embriotrof faktorok termelését, a terhesség iránti immunológiai toleranciát, a beágyazódást és a placenta fejlődését elősegítő minimális szöveti átalakulás mértékét. Ezek a tényezők együttesen a magzat károsodott magzati programozását és a felnőttkori metabolikus szindróma kifejlődését eredményezhetik

TGFβ = transzformáló növekedési faktor-béta

(Az ábra az [50] közlemény nyomán készült)

valószínűleg a progeszteron hatása miatt gátolt lehet (ezt már a fentiekben a szülés beindulásával kapcsolatosan említettük). A juhokban a sárgatest eltávolítása (koraterhességben a progeszterontermelés fő helye) a terhesség során a méh neutrofilbeszűrődéséhez vezet [16].

2. Prostaglandin-jelátvitel: akut gyulladás során prosztaglandinok termelődnek, aktivitásuk gyulladásra jellemző elváltozásokat hoz létre: az érfa-permeabilitás kialakulását, ami bőrpírt és duzzanatot okoz, valamint fájdalmat és lázat. A gyulladásos válaszban szereplő fő prosztaglandinok a PGE<sub>2</sub> és a PGF<sub>2α</sub>. A PGF<sub>2α</sub> a vajúadás során a myometrium simaizmaiban kontrakciót, továbbá luteolysist is kivált. A méhizomgörcsök és a luteolysis egyaránt károsak a terhesség további fennmaradására. Ennek megfelelően a PGE<sub>2</sub>-jelátvitel kifejezett, ugyanakkor a PGF<sub>2α</sub>-jelátvitel lecsökkentett a méhlepényes-beágyazódások során [70].

## Következtetések és a jövő irányvonalai

Ebben a fejezetben leírtuk, hogy humán vonatkozásban a prolongált terhesség (ahogyan ez a méhlepényes emlősökben látható) evolúciójában a legnagyobb kihívás az embrióbetapadás indukálta gyulladás visszaszorítása volt. Miután az erszényesekben és a méhlepényes emlősökben egyaránt, valamint feltehetően az eleve születő ősökben is adott a betapadási reakció gyulladásos természete, a méhlepényesekben a terhességi idő meghosszabbodása szükségszerűen olyan mechanizmusokat igényel, amelyek visszaszorítják az immunválaszt azért, hogy megakadályozzák a magzat anyai kilökését. Humán vonatkozásban és az egerekben a terhességet egy, a beágyazódás és a szülés közötti elnyújtott gyulladásmentes periódus tartja fenn, ami arra utal, hogy a méhlepényesek terhességi idejének prolongálásában a beágyazódást követő gyulladásmentes állapotra történő átváltás alapvető jelentőségű újítás volt.



A beágyazódás szövethárosodáshoz vezet, ami a gyulladásos válasz aktiválódását váltja ki, ami viszont, ha nem kontrollált, a magzat elvesztéséhez vezet. Erre a problémára az a hasonlóság világít rá, amely az akut gyulladás és az emberi és más méhlepényesek beágyazódási reakciója között van. Két kulcsfontosságú különbséget azonosítottak az akut gyulladás és az implantáció között:

1. a neutrofilinfiltráció kizárása;
2. a  $\text{PGF}_2\alpha$ -jelátvitel lecsökkentése.

Az első megakadályozza a beágyazódás alatt az embrió elvesztését, a második pedig a luteolysist és a méh összehúzódását. Ismerve azt, hogy a méhlepényesszülés a beágyazódáshoz hasonlóan gyulladásos folyamat, nagyon valószínű, hogy a beágyazódás és a szülés egyaránt gyulladásos reakciók, miután mindkettő az eleve születő emlős betapadási reakcióformáiból ered. Ezért a méhlepényes emlősökben – a többi eleve születőtől eltérően – csak a terhesség gyulladásmentes szakasza egyedülálló jelenség.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása és a kapcsolódó munka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Minden szerző aktívan részt vett a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A közlést etikailag gátló érdekltsége és financiális elkötelezettsége egyik szerzőnek sincs.

## Irodalom

- [1] Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266: 1508–1518.
- [2] Murphy CR. Uterine receptivity and the plasma membrane transformation. *Cell Res*. 2004; 14: 259–267.
- [3] Filant J, Spencer TE. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization. *Int J Dev Biol*. 2014; 58: 107–116.
- [4] Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012; 18: 1754–1767.
- [5] Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003; 17: 289–307.
- [6] Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015; 21: 13–38.
- [7] Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1400–1408.
- [8] Koot YE, van Hooff SR, Boomsma CM, et al. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep*. 2016; 6: 19411.
- [9] Gómez E, Ruiz-Alonso M, Miravet J, et al. Human endometrial transcriptomics: implications for embryonic implantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5: a022996.
- [10] Garrido-Gómez T, Ruiz-Alonso M, Blesa D, et al. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1078–1085.
- [11] Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1221: 80–87.
- [12] Kover K, Liang L, Andrews GK, et al. Differential expression and regulation of cytokine genes in the mouse uterus. *Endocrinology* 1995; 136: 1666–1673.
- [13] Vilella F, Ramirez L, Berlanga O, et al.  $\text{PGE}_2$  and  $\text{PGF}_2\alpha$  concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 4123–4132.
- [14] Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368.
- [15] Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, et al. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 72: 262–269.
- [16] Chavan AR, Griffith OW, Wagner GP. The inflammation paradox in the evolution of mammalian pregnancy: turning a foe into a friend. *Curr Opin Genet Dev*. 2017; 47: 24–32.
- [17] Griffith OW, Chavan AR, Protapas S, et al. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114: E6566–E6575.
- [18] Elliot MG, Crespi BJ. Phylogenetic evidence for early hemochoorial placentation in eutheria. *Placenta* 2009; 30: 949–967.
- [19] Mess A, Carter AM. Evolutionary transformations of fetal membrane characters in Eutheria with special reference to Afrotheria. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2006; 306: 140–163.
- [20] Wildman DE, Chen C, Erez O, et al. Evolution of the mammalian placenta revealed by phylogenetic analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3203–3208.
- [21] Szekeres-Barthó J. The role of progesterone-dependent immunological regulation in maintaining pregnancy. In: Fülöp V. (ed.) Current questions of immunology in human reproduction. [A progesteronfüggő immunológiai szabályozás szerepe a terhesség fenntartásában. In: Fülöp V. (szerk.) Az immunológia időszerű kérdései a humánreprodukcióban.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008; pp. 71–76. [Hungarian]
- [22] Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symposia of the Society for Experimental Biology*. Academic Press, New York, NY, 1953; pp. 1–11.
- [23] Mor G. Pregnancy reconceived. *Nat History* 2007; 116: 36–41.
- [24] Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1221: 80–87.
- [25] Yoshizawa RS. Fetal-maternal intra-action: politics of new placental biologies. *Body Soc*. 2016; 22: 79–105.
- [26] Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med*. 2011; 29: 187–196.
- [27] Konwar C, Price EM, Wand LQ, et al. DNA methylation profiling of acute chorioamnionitis-associated placentas and fetal membranes: insights into epigenetic variation in spontaneous preterm births. *Epigenetics Chromatin* 2018; 11: 63.
- [28] Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11: 309–316.
- [29] McCullough LE, Miller EE, Calderwood LE, et al. Maternal inflammatory diet and adverse pregnancy outcomes: circulating cytokines and genomic imprinting as potential regulators? *Epigenetics* 2017; 12: 688–697.
- [30] Stojanovska V, Scherjon SA, Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biol Reprod*. 2016; 94: 53.
- [31] Gatford KL, Simmons RA, De Blasio MJ, et al. Review: Placental programming of postnatal diabetes and impaired insulin action after IUGR. *Placenta* 2010; 31(Suppl): S60–S65.
- [32] Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril*. 1992; 58: 537–542.
- [33] Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, et al. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors

- throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 334–340.
- [34] Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 122: 262–263.
- [35] Nawroth F, Ludwig M. What is the ‘ideal’ duration of progesterone supplementation before the transfer of cryopreserved-thawed embryos in estrogen/progesterone replacement protocols? *Hum Reprod.* 2005; 20: 1127–1134.
- [36] Fanchin R, Righini C, Olivennes F, et al. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998; 13: 1968–1974.
- [37] Zhu L, Li Y, Xu A. Influence of controlled ovarian hyperstimulation on uterine peristalsis in infertile women. *Hum Reprod.* 2012; 27: 2684–2689.
- [38] Szekeres-Barthó J. Immunological disorders of the reproductive system. In: Petrányi Gy. (ed.) *Clinical immunology. [A reprodukciós rendszer immunológiai betegségei. In: Petrányi Gy. (szerk.) Klinikai immunológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000; pp. 661–675. [Hungarian]*
- [39] Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, et al. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. *Am J Reprod Immunol.* 1999; 42: 71–75.
- [40] Szekeres-Barthó J, Faust Z, Varga P, et al. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested *via* controlling cytokine production. *Am J Reprod Immunol.* 1996; 35: 348–351.
- [41] Lockwood CJ, Basar M, Kayisli UA, et al. Interferon- $\gamma$  protects first-trimester decidual cells against aberrant matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 expression in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2014; 184: 2549–2559.
- [42] Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 569–575.
- [43] Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, et al. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32: 1395–1399.
- [44] Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013; 11: 154.
- [45] Quenby S, Vince G, Farquharson R, et al. Recurrent miscarriage: a defect in nature’s quality control? *Hum Reprod.* 2002; 17: 1959–1963.
- [46] Teklenburg G, Salker M, Heijnen C, et al. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod.* 2010; 16: 886–895.
- [47] Ito A, Imada K, Sato T, et al. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J.* 1994; 301: 183–186.
- [48] Kelly RW, Illingworth P, Baldie G, et al. Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum Reprod.* 1994; 9: 253–258.
- [49] Barclay CG, Brennand JE, Kelly RW, et al. Interleukin-8 production by the human cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 625–632.
- [50] Kelly RW, Leask R, Calder AA. Choriondecidual production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 1992; 339: 776–777.
- [51] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345: 760–765.
- [52] Laird MK, Thompson MB, Murphy CR, et al. Uterine epithelial cell changes during pregnancy in a marsupial (*Sminthopsis crassicaudata*; Dasyuridae). *J Morphol.* 2014; 275: 1081–1092.
- [53] Laird MK, Turancova M, McAllan BM, et al. Uterine focal adhesion dynamics during pregnancy in a marsupial (*Sminthopsis crassicaudata*; Dasyuridae). *Anat Rec.* 2017; 300: 1150–1159.
- [54] Mor G, Abrahams VM. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1: 119.
- [55] Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, et al. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep.* 2014; 4: 3894.
- [56] McGowen MR, Weckle A, Agnew D, et al. Gene expression in the term placenta of the opossum *Monodelphis domestica* and the evolution of the therian placenta. *Placenta* 2013; 34: A24–A25.
- [57] Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, et al. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod.* 2009; 80: 848–859.
- [58] Fulop V, Steller MA, Berkowitz RS, et al. Interferon- $\gamma$  receptors on human gestational choriocarcinoma cell lines: quantitative and functional studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 524–530.
- [59] Plaks V, Birnberg T, Berkutzi T, et al. Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3954–3965.
- [60] Barash A, Dekel N, Fieldust S, et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1317–1322.
- [61] Laurent P, Jolivel V, Manicki P, et al. Immune-mediated repair: a matter of plasticity. *Front Immunol.* 2017; 8: 454.
- [62] Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell* 2015; 160: 816–827.
- [63] Geisert R, Fazleabas A, Lucy M, et al. Interaction of the conceptus and endometrium to establish pregnancy in mammals: role of interleukin 1 $\beta$ . *Cell Tissue Res.* 2012; 349: 825–838.
- [64] Villani MV, Friend BA, Paris DB, et al. A role for Leukemia Inhibitory Factor (LIF) during implantation in the mare? *Anim Reprod Sci.* 2010; 121: 309.
- [65] Shuya LL, Menkhorst EM, Yap J, et al. Leukemia Inhibitory Factor enhances endometrial stromal cell decidualization in humans and mice. *PLoS ONE* 2011; 6: e25288.
- [66] Katila T. Post-mating inflammatory responses of the uterus. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47(Suppl 5): 31–41.
- [67] Robertson SA, Sharkey DJ. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil Steril.* 2016; 106: 511–519.
- [68] Bromfield JJ. Seminal fluid and reproduction: much more than previously thought. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 627–636.
- [69] Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2268–2273.
- [70] Wacławik A. Novel insights into the mechanisms of pregnancy establishment: regulation of prostaglandin synthesis and signaling in the pig. *Reproduction* 2011; 142: 389–399.

(Fülöp Vilmos dr.,  
Budapest, Podmaniczky u. 111., 1062  
e-mail: fvilmos@gmail.com)