

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Aktywina A potencjalnym markerem niedotlenienia okołoporodowego oraz krwawień dokomorowych u noworodków

Activin A as a possible marker for hypoxia and intraventricular haemorrhage in newborns

Fiała Małgorzata, Baumert Małgorzata, Walencka Zofia

Klinika Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa SUM w Katowicach

Streszczenie

W artykule przedstawiono podstawowe informacje dotyczące aktywiny A, glikoproteiny należącej do nadrodziny transformujących czynników wzrostu – β .

Opisano budowę, mechanizm działania oraz rolę aktywiny jako potencjalnego, wczesnego markera niedotlenienia okołoporodowego oraz krwawień dokomorowych u noworodków wykazano zależności między stężeniem rezystyny we krwi pępowinowej a cechami somatycznymi noworodków.

Słowa kluczowe: **aktywina A / niedotlenienie okołoporodowe / krwawienie dokomorowe /**

Abstract

The article presents general information about activin A, a glycoprotein that belongs to the transforming growth factor β superfamily. Structure, mechanism and role of activin as a possible marker of hypoxia and intraventricular haemorrhage were described.

Key words: **activin A / fetal hypoxia / hemorrhage – intraventricular /**

Wstęp

Aktywiny, glikoproteinowe dimery, należą do rodziny transformujących czynników wzrostu β (TGF- β) [1].

Występują jako homo- lub heterodimery, zbudowane z dwóch podjednostek β (β A i β B). Mogą występować w trzech izoformach jako aktywina A (β A β A), aktywina B (β B β B) oraz aktywina AB (β A β B) [1, 2].

Ostatnio zostały odkryte nowe podjednostki aktywiny β C, β D i β E [3]. Dotychczasowe badania at pozwoliły na odkrycie dwóch typów receptorów dla aktywiny (ActR-I, ActR-II), zbudowanych z grupy białek przezłonowych, mających aktywność enzymu kinazy serynowo-treoninowej [4].

Adres do korespondencji:

Małgorzata Fiała
Klinika Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 14,
tel. 0-32 789 44 62; e-mail: mfiała@wp.pl

Otrzymano: 23.03.2009
Zaakceptowano do druku: 25.05.2009

Aktywiny po raz pierwszy zostały wyizolowane w latach 80. XX wieku z płynu pęcherzykowego, a ich rolę wiązano z wpływem na regulację wydzielania hormonu folikulotropowego (FSH) [1, 2]. Obecnie wiadomo, że źródłem ich syntezy jest wiele innych narządów i tkanek m.in. przysadka mózgowa, tarczyca, szpik kostny, trzustka, kora nadnerczy, wątroba, żeńskie i męskie narządy płciowe [5].

Aktywiny regulują sekrecję hormonów oraz istotne procesy rozwojowe, a także uczestniczą w odpowiedzi zapalnej i naprawczej tkanek [6, 7].

W ciąży podstawowym źródłem krążącej aktywiny są: łożysko, doczesna oraz błony płodowe [8]. Powszechnie wiadomo, że stężenie aktywiny A stopniowo rośnie od początku ciąży do 38 tygodnia ciąży, a następnie spada pomiędzy 38 a 41 tygodniem ciąży [9, 10]. Wzrost stężenia aktywiny A we krwi matek towarzyszy wielu stanom patologicznym ciąży, u podłoża których dochodzi do zmniejszenia przepływu łożyskowego i różnego stopnia niedotlenienia płodowo-łożyskowego. Do stanów tych należą m.in. stan przedrzucawkowy czy opóźnione wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu.

Badania angielskich lekarzy z lat 90 wykazały znamienne wzrost stężenia aktywiny A w surowicy kobiet zagrożonych rzucawką, stąd hipoteza, że aktywina A mogłaby być endokrynologicznym markerem stanu przedrzucawkowego [11]. Jednak badania kolejnych lat nie potwierdziły już tej zależności [12, 13]. Spencer i wsp. w badaniu obejmującym 64 kobiety ciężarne ze stanem przedrzucawkowym, wykazali, że chociaż stężenie aktywiny A u kobiet ze stanem przedrzucawkowym było wyższe w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie to było jednak za niskie, aby na tej podstawie przewidywać, które kobiety zagrożone są wystąpieniem tej patologii w ciąży [13]. Z kolei Bobrow i wsp. badając stężenie aktywiny A w surowicy matek dzieci z opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym – IUGR oraz dzieci za małych w stosunku do wieku płodowego – SGA, stwierdzili zwiększone stężenie aktywiny w pierwszej grupie, nie obserwując takiego wzrostu w grupie drugiej [14].

Aktywina A jako marker niedotlenienia okołoporodowego

W ostatnim dziesięcioleciu w piśmiennictwie światowym pojawiły się liczne doniesienia na temat wartości diagnostycznej i prognostycznej aktywiny A jako markera niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego u noworodków. Badania Wu i wsp. na zwierzęcych modelach doświadczalnych wykazały, że uraz niedotleniowo-niedokrwienno mózgu powoduje wzrost ekspresji podjednostki mRNA aktywiny A, która to działa ochronnie na neurony okolicy hipokampa oraz prądkowia [15]. Florio i wsp. postulują, że niedotlenienie płodu powoduje wzrost stężenia aktywiny A, co z kolei ściśle wiąże się z innymi wykładnikami hipoksji, takimi jak wzrost liczby jądrzastych krwinek czerwonych (NRBC), osoczym stężeniem ksantyny i hipoksantyny, niskim pH krwi czy znacznym deficytem zasad [16].

Co więcej, ich późniejsze doniesienia wykazały, że niedotlenienie płodu zwiększa także stężenie aktywiny A w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w moczu noworodków [17, 18].

Innego zdania są autorzy australijscy, którzy badając 141 donoszonych, eutroficznych noworodków, negują taką zależność. Badania Tonga i wsp. wykazały brak korelacji pomiędzy stężeniem aktywiny A w krwi pępowinowej a pH płodu i tylko słabą korelacją między stężeniem aktywiny a prężnością tlenową we krwi tętniczej (pO₂) [19].

Wart podkreślenia jest fakt, że było to badanie na największej dotychczas grupie dzieci, jednak dotyczyło ono wyłącznie noworodków urodzonych o czasie.

Wpływ drogi porodu na stężenia aktywiny A

Dostępne dane dotyczące uwalniania aktywiny A w trakcie porodu są niejednoznaczne. Florio i wsp. wykazali wyższe stężenia aktywiny A w surowicy krwi matek, u których poród odbył się siłami natury, w porównaniu z porodem zakończonym drogą elektywnego cięcia cesarskiego [10]. Tymczasem badania Schneidera i wsp. na grupie 75 ciężarnych, wykazały znamienne wyższe stężenie aktywiny A u kobiet, które urodziły drogą cięcia cesarskiego, wykonanego w trakcie rozpoczętego porodu, w porównaniu z kobietami, które urodziły drogami natury lub u których wykonano elektywne cięcie cesarskie [20]. Z kolei obserwacje Tonga i wsp. wykazały niższe stężenia płodowej aktywiny A w przypadku nagłego cięcia cesarskiego, wykonanego z powodu powikłań pierwszego okresu porodu, w porównaniu z porodem drogami natury [9, 19]. Ze względu na całkowitą rozbieżność powyższych doniesień wydaje się słuszne stwierdzić, że droga porodu nie ma wpływu na zachowanie się aktywiny, jednak dane te wymagają dalszych obserwacji na większej grupie badanej.

Krwawienia dokomorowe a aktywina A

Krwawienie dokomorowe (IVH – *intraventricular hemorrhage*), jest najczęstszą postacią krwawień do ośrodkowego układu nerwowego, stanowiącą istotną przyczynę zachorowalności i umieralności noworodków. Dotyczy to 15-20% noworodków urodzonych przedwcześnie oraz około 2-3% noworodków urodzonych o czasie [21, 22].

Na wystąpienie IVH szczególnie narażone są wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży [23]. Związane jest to z niedojrzałością naczyń mózgowych, które do 32-34 tygodnia życia płodowego, pod wyściółką komór zawierają warstwę macierzystą, z niedojrzałymi i przez to kruchymi naczyniami krwionośnymi, które mogą stać się źródłem krwawienia.

U noworodków donoszonych występowanie IVH związane jest z obecnością przetrwałej warstwy macierzystej splotu naczyńiówkowego lub malformacjami naczyniowymi. Standardem rozpoznawania krwawień dokomorowych jest ultrasonografia przezciemiączkowa wykonywana między 3 a 5 dniem życia [24]. Jak dotąd brak jest charakterystycznych markerów biochemicznych, umożliwiających wyodrębnienie, bezpośrednio po porodzie, noworodków narażonych na uszkodzenie mózgu, u których wczesne zastosowanie leczenia neuroprotektynowego przyniosłoby największe korzyści.

Niedotlenienie okołoporodowe stanowi ważny czynnik ryzyka w patogenezie IVH [24]. Konsekwencją niedotlenienia jest skurcz naczyń obwodowych, centralizacja krążenia, zmniejszenie pO₂ i narastanie kwasicy. Początkowo przepływ mózgowy wzrasta.

Aktywina A potencjalnym markerem niedotlenienia okołoporodowego...

U wcześniaka jednak mechanizmy autoregulacyjne nie są jeszcze w pełni wykształcone i po około 4 minutach wyczerpują się, przepływ maleje i dochodzi do niedotlenienia. Niedobór tlenu sprzyja przestawieniu glikolizy na szlak mało wydajnego, beztlenowego zdobywania energii (powstają tylko 2 cząsteczki ATP zamiast 30), którego następstwem jest m.in. zmniejszenie zapasów energetycznych komórki, rozregulowanie pompy sodowo-potasowej, zmiana potencjału błonowego oraz równowagi jonowej w komórce. Dochodzi do napływu Na⁺ (odpowiadającego za obrzęk komórki) i Ca²⁺ (odpowiadającego za śmierć komórki). Napływ wapnia aktywuje fosfolipazę A i pośrednio kaskadę kwasu arachidonowego oraz wydzielanie tzw. neuroprzekazników, pobudzających ośrodkowy układ nerwowy (kwas glutaminowy), co wzmacnia depolaryzację błon komórkowych ośrodkowego układu nerwowego. Reakcja ta powoduje dalszy niekontrolowany napływ jonów sodu i wapnia do komórki. Śmierć neuronu następuje w ciągu kilku minut lub godzin [25, 26, 27].

Aktywiny biorą udział w rozwoju oraz prawidłowym funkcjonowaniu obwodowego oraz centralnego układu nerwowego zarówno u płodów jak i osób dorosłych. Wiele badań *in vivo* oraz *in vitro* sugeruje, że aktywiny mogą odgrywać ważną rolę neuroprotekcijną. Udowodniono, że zwiększone stężenie aktywiny A wpływa pozytywnie na przeżywalność neuronów hipokampu oraz grzbietowo-bocznej części prążkowie [15]. W badaniach *in vitro*, obserwowano wzrost ekspresji mRNA aktywiny beta-A w hipokampie w odpowiedzi na uszkodzenia zarówno toksyczne jak i niedokrwiennie-niedotleniowe mózgu [6, 28]. Prace Mukerji i wsp., na modelach zwierzęcych, potwierdziły rolę aktywiny jako czynników neuroprotekcyjnych, biorących udział we wczesnej odpowiedzi na stres oksydacyjny [29]. Co więcej, badania na modelach zwierzęcych przeprowadzone przez Trettera i wsp. [30] wykazały, że wzrost wydzielania aktywiny A jest kluczowy dla neuroprotekcijnej roli zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF).

Badania Florio i wsp. [31] na grupie 53 noworodków urodzonych przedwcześnie, wykazały istotny statystycznie wzrost stężenia aktywiny A u dzieci, u których w późniejszym okresie rozpoznano IVH. Na podstawie tych danych, autorzy postulują możliwość wykorzystania aktywiny A jako wczesnego markera urazu niedotleniowo-niedokrwiennego mózgu. Być może dostępność biochemicznego wskaźnika subklinicznych zmian w mózgu, kiedy badanie ultrasonograficzne nie jest w stanie ich wykryć, pozwoli na wczesne rozpoznanie, profilaktykę i leczenie ewentualnych zniszczeń.

Podsumowanie

Przedstawione wyniki badań nadal nie wskazują jednoznacznie na możliwość zastosowania aktywiny A we wczesnej diagnostyce patologii okresu noworodkowego. Niezbędne są dalsze badania kliniczne potwierdzające tą hipotezę.

Piśmiennictwo

- Ling N, Ying S, Ueno N, [et al.]. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the α -beta subunits from the two forms of inhibin. *Nature*. 1986, 321, 779-782.
- Vale W, Rivier J, Vaughan J, [et al.]. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature*. 1986, 321, 776-779.
- Mellor S, Cranfield M, Ries S, [et al.]. Localization of activin beta (A)-, beta(B)-, and beta(C)- subunits in human-prostate and evidence for formation of new activin heterodimers of beta(C)-subunit. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, 4851-4858.
- Woodruff T. Regulation of cellular and system function by activin. *Biochem Pharmacol*. 1998, 55, 953-963.
- Meunier H, Rivier C, Evans R, [et al.]. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988, 85, 247-251.
- Wankell M, Werner S, Alzheimer C. The roles of activin in cytoprotection and tissue repair. *Ann N Y Acad Sci*. 2003, 995, 48-58.
- Werner S, Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006, 17, 157-171.
- Petraglia F, Florio P, Nappi C, [et al.]. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev*. 1996, 17, 156-186.
- Tong S, Egan V, Wallace E. Fetal activin A: associations with labour, umbilical artery pH and neonatal outcome. *BJOG*. 2004, 111, 326-330.
- Florio P, Benedetto C, Luisi S, [et al.]. Activin A, inhibin A, inhibin B and parturition: changes of maternal and cord serum levels according to the mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106, 1061-1065.
- Muttukrishna S, Knight P, Groome N, [et al.]. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet*. 1997, 349, 1285-1288.
- Blackburn C, Keelan J, Taylor R, [et al.]. Maternal serum activin A is not elevated before preeclampsia in women who are at high risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 188, 807-811.
- Spencer K, Cowans N, Nicolaides K. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 32, 622-626.
- Bobrow C, Holmes R, Muttukrishna S. Maternal serum activin A, inhibin A, and follistatin in pregnancies with appropriately grown and small-for-gestation-age fetuses classified by umbilical artery Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2002, 186, 283-287.
- Wu D, Lai M, Hughes P, [et al.]. Expression of the activin axis and neuronal rescue effects of recombinant activin A following hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. *Brain Res*. 1999, 835, 369-378.
- Florio P, Perrone S, Luisi S, [et al.]. Activin A plasma levels at birth: an index of fetal hypoxia in preterm newborn. *Pediatr Res*. 2003, 54, 696-700.
- Florio P, Luisi S, Bruschetti M, [et al.]. Cerebrospinal fluid activin a measurement in asphyxiated full-term newborns predicts hypoxic ischemic encephalopathy. *Clin Chem*. 2004, 50, 2386-2389.
- Florio P, Lisi S, Moataza B, [et al.]. High urinary concentrations of Activin A in asphyxiated full-term newborns with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Clin Chem*. 2007, 53, 520-522.
- Tong S, Wallace E, Burger H. Inhibins and activins: clinical advances in reproductive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003, 58, 115-127.
- Schneider-Kolsky M, Tong S, Wallace E. Maternal and foetal activin A levels: Associations with normal and abnormal labour. *Placenta*. 2002, 23, 570-574.
- Philip A, Allan W, Tito A, [et al.]. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics*. 1989, 84, 797-801.
- Heibel M, Herber R, Bechinger D, [et al.]. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology*. 1993, 35, 85-91.
- Vohr B, Ment L. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev*. 1996, 44, 1-16.
- Linder N, Haskin O, Levit O, [et al.]. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003, 111, e590-595.
- Jóźwiak M, Klubowicz Z. Mechanizmy hipoksyczo-izchemiczne uszkodzenia OUN u płodu i noworodka. *Med. Wieku Rozw.* 1997, 1, 55-68.
- Lewen A, Matz P, Chan P. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma*. 2000, 17, 871-890.
- Buonocore G, Perrone S, Longini M, [et al.]. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res*. 2000, 47, 221-225.
- Lai M, Gluckman P, Dragunow M, [et al.]. Focal brain injury increases activin betaA mRNA expression in hippocampal neurons. *Neuroreport*. 1997, 8, 2691-2694.
- Mukerji S, Katsman E, Wilber C, [et al.]. Activin is a neuronal survival factor that is rapidly increased after transient cerebral ischemia and hypoxia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007, 27, 1161-1172.
- Tretter Y, Hertel M, Munz B, [et al.]. Induction of activin A is essential for the neuroprotective action of basic fibroblast growth factor *in vivo*. *Nat Med*. 2000, 6, 812-815.
- Florio P, Perrone S, Luisi S, [et al.]. Increased plasma concentrations of activin predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Clin Chem*. 2006, 52, 1516-1521.