

Autoimmuunsus ja naise viljatus II. Folliikuleid stimuleeriva hormooni vastased antikehad autoimmuunse munasarjakahjustuse markerina

Kadri Haller-Kikkatalo^{1,2}, Kadri Eomäe¹, Aili Sarapik², Andres Salumets^{2,3,4}, Raivo Uibo¹ – TÜ¹ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut, ²naistekliinik, ³molekulaar- ja rakubioloogia instituut, ⁴Nova Vita Kliinik

Võtmesõnad: FSH-vastased antikehad, viljatus, immunosuppressioonravi

Viljatutel naistel võib esineda üldine immuunsüsteemi autoimmuunne aktiivsus, aga ka spetsiifiline munasarja koe vastu suunatud reaktiivsus. Munasarja koe vastased autoimmuunreaktsioonid on suunatud mitmete erinevate antigeenide, sh folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) β -alaühiku vastu (anti-FSH). Anti-FSH antikehad reageerivad eelistatult hormooni piirkonnaga, mis määrab ära FSH kinnitumise spetsiifilisuse tema retseptorile. FSH toime on oluline nii loomulikus kui ka viljatusravi käigus stimuleeritud follikulogeneesis. Ülevaateartiklis on keskendunud viljatute naiste vereseerumis leiduvate anti-FSH antikehadega seonduvate immunoloogiliste ja kliiniliste aspektide analüüsile. Lisaks on tutvustatud anti-FSH antikehade määramise näidustusi ja võimalust Eestis.

Viljatutel naistel võib esineda üldine immuunsüsteemi autoimmuunne aktiivsus (1), aga ka spetsiifiline munasarja koe vastu suunatud reaktiivsus (2). Munasarja koe vasta-

sed autoimmuunreaktsioonid on suunatud mitmete erinevate antigeenide, sh gonadotropiinide ja nende retseptorite vastu. Ühed kõige paremini munasarjade autoimmuunse kahjustusega korreleeruvad antiovariaalsed antikehad (AOA) on suunatud folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) β -alaühiku vastu (anti-FSH) (3–5). FSH on hüpofüüsis sünteesitud gonadotropine hormoon, mis reguleerib naistel munasarjade talitlust. Lisaks FSH toimele varajases preantraalses follikulogeneesis sõltub munasarja antraalsete folliiklite kasv kriitiliselt FSH toimest granuloosrakkudes (6). FSH ja tema signaalrada on keskse tähtsusega inimese reproduktioonis, kuna mutatsioonid FSH või tema retseptori geenis põhjustavad olulisi reproduktiivfunktsiooni häireid (7). FSHd kasutatakse tänapäeval laialdaselt ka kehavälise viljastamise ravis (*in vitro fertilization*, IVF) munasarjade kontrollitud hormonaalseks stimulatsiooniks (*controlled ovarian hyperstimulation*, COH). Lastetuse ravi tulemusena sünnib Eestis igal aastal umbes 2% lastest. IVF-ravi edukus varieerub indiviiditi väga ning sõltub muu hulgas immuunsüsteemi seisundist. Kahjuks on IVF tulemuslikkus väike, ravi kallis ning seotud mitmete võimalike meditsiiniliste ohtudega nii emale kui ka lapsele. Eesmärgiga parandada viljatusravi tulemuslikkust on oluline uurida nii normaalse reproduktiooniga kui ka viljatusega kaasnevaid immuunsüsteemi mehhanisme.

Artikli eemärgiks on kirjeldada viljatute naiste vereseerumis leiduvaid AOA antikehi. Täpsemalt iseloomustatakse antikehi, mis

on suunatud FSH vastu, ning tutvustatakse nende antikehade määramise võimalust Eestis.

ANTIOVARIAALSED AUTOANTIKEHAD

Munasarjade autoimmuunsele kahjustusele viitab AOA esinemine vereseerumis. AOA on erinevate antikehade üldnimetus. Osa neist antikehadest on seotud munasarjakoe otsese kahjustusega, samas kui teistel seda toimet ei ole, olles autoimmuunse kahjustuse markeriks (8). Seega on antiovariaalne autoimmuunsus suunatud mitmete antigeenide vastu. Kirjeldatakse antikehi nii munasarja koe rakkude kui ka munaraku või selle *zona pellucida* vastu (8). Viimaseid on aga lisaks viljatutele patsientidele kirjeldatud tervetel sünnitanud naistel ja isegi meestel, viidates nende antikehade madalale spetsiifilisusele (2). Steroidogeensete rakkude vastaseid antikehi (*steroid cell antibodies*, SCA) esineb sageli Addissoni tõvega kaasava enneaegse ovariaalse puudulikkusega (*premature ovarian failure*, POF) haigetel (73–87%). SCAD on vähem spetsiifilised POFi-haigete suhtes, kellel esineb kaasuvana mõni teine autoimmuunhaigus või kes põevad idiopaatilist POFi (2). Võimalike SCA antigeenidena on kirjeldatud 17α -hüdroksülaasi, desmolaasi (*P450-sidechaincleavage*), 3β -hüdroksüsteroiddehüdrogenaasi ja 21-hüdroksülaasi (2, 9). Gonadotropiinide retseptoreid peetakse üheks võimalikeks märklaudmolekulideks munasarjavastases immuunsuses. Kui luteiniseeriva hormooni retseptori (LH-R) vastaseid antikehi esineb paljudel IVFi ja endometriooosi haigetel (10), siis FSH-R vastu suunatud antikehade seos ovariaalse puudulikkusega nii selge ei ole (11).

Blokeerivad antikehi seostatakse tavaliselt võimega reageerida retseptoriga, kuid FSH ja LH aktiivsust inhibeerivad antikehad võivad ära tunda ka hormooni enda. Kasutades erinevaid antikehade määramise meetodeid, on osa autoreid rõhutanud ainult anti-LH (12), teised jälle vaid anti-FSH (3) antikehade seost POFi patogeneesiga. Hiljem on anti-FSH antikehi seostatud veel

viljatussündroomiga polütsüstiliste ovaariumide sündroomi (*polycystic ovary syndrome*, PCOS), endometriooosi ja IVF patsientide hulgas (4, 5).

Ensüümikaudsel immunosorptsiooni meetodil (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) määratavad anti-FSH antikehad võivad olla suunatud mitmete epitopiide vastu kogu FSH β -alaühiku piires (3, 4). Paralleelsed testid POF-haigete vereseerumitega on kinnitanud, et anti-FSH antikehade esinemine kattub ELISA-meetodil määratud AOA antikehade esinemisega, kus antigeenina kasutatakse inimese munasarja kude (3). Epitooibi analüüs tõi anti-FSH antikehade hulgas välja immunodominantse epitooibi 78. ja 93. aminohappe vahel, millega reageerib enamik anti-FSH antikehadest (3, 4). Vastav piirkond FSH β -alaühikul aga vastutab hormooni kinnitumise spetsiifilisuse eest oma retseptorile (13).

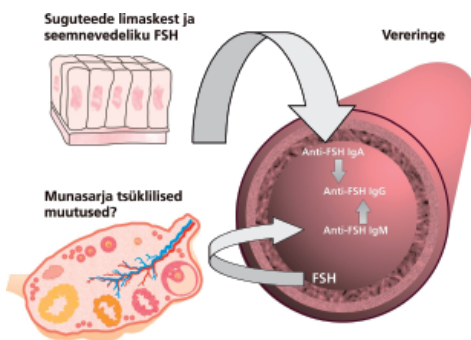
ANTI-FSH-D ON EELKÕIGE LOOMULIKUD ANTIKEHAD

Anti-FSH antikehi toodab immuunsüsteem ilmselt normaalsetes füsioloogilistes tingimustes, millele viitab nende antikehade esinemine tervetel naistel ning oluliselt väiksemad immunoglobuliin (Ig) G ja IgM tüüpi anti-FSH väärtused tervetel rasedatel naistel (4). Rasedusaegset antikehade väiksemat produktsiooni ei seleta üldine arusaam Th2 tsütokiinide profiilist, mis peaks hoopis soodustama immuunsüsteemi humoraalset vastust raseduse ajal (14). Tegelikku autoantikehade ülemäärast produktsiooni on täheldatud siiski vaid patoloogilise kuluga raseduste korral (15). Seetõttu on anti-FSH antikehade produktsioon allutatud normaalsele rasedusaegsele immuunsüsteemi regulatsioonile.

Anti-FSH IgM antikehade produktsioon on korrelatsioonis perifeerse FSH hormooni väärtusega ja seda FSH referentsväärtuste piires (5). Patoloogiliste autoantikehade korral on tavaliselt vastupidi: antigeeni liig on seotud immuunsüsteemi reaktsiooniga selle vastu (16). Samuti jäävad hormoonide

füsioloogilised väärtused autoimmuunseks aktivatsiooniks vajalikust läheväärtusest väiksemaks (17). Anti-FSH IgM antikehade bioloogiline roll ei ole teada, kuid see võib olla seotud FSH bioaktiivsuse või munasarjas toimuvate tsükliiliste muutustega. Ovulatsioon sarnaneb paljuski lokaalse põletikuga (18, 19) ning granulosaarakud on võimelised esitama antigeene immuunsüsteemi rakkudele (20). Spetsiaalsed B-lümfotsüüdid toodavad organismis loomulikke IgM-tüüpi antikehi. Loomulikud antikehad on lisaks võõrantigeenidele võimelised ära tundma oma kudede antigeene ja osalema näiteks autoantigeenide eliminatsioonis kudede kahjustuse korral (21).

Lisaks vereseerumis ja lokaalselt munasarja koes leiduvale FSH-le puutuvad naise immuunsüsteemi rakud kokku ka partneri seemnevedelikus oleva hormooniga. Naise immuunsüsteem aktiveeritakse seemnevedeliku antigeenide, sh FSH suhtes genitaaltrakti limaskestade poolt vahendatud nn partner-spetsiifilise tolerantsi käigus (22), mis on vajalik hilisemaks normaalseks raseduseks (23). Seega võivad naise vereringes leiduvad IgA-tüüpi anti-FSH-d olla füsioloogilised alloantikehad seemnevedeliku FSH vastu. Seda hüpoteesi toetab anti-FSH IgA antikehade seos naise vereseerumis määratud spermatoosidide pinnaantigeenide vastaste IgA-tüüpi antikehadega (24) ning anti-FSH antikehade puudumine lastel (3).



Joonis 1a. Ülevaade anti-FSH antikehade seostest tervetel naistel.

IgM ja IgA tüüpi anti-FSH antikehade väärtused on korrelatsioonis aga vereseerumi anti-FSH IgG väärtustega (25). Anti-FSH antikehade seosed tervetel naistel on kokku võetud joonisel 1A. Vaatamata sellele et loomulikke antikehi tootvad B-rakud on vajalikud organismi sisemiseks homöostaasiks, võivad samad rakud algatada autoimmuunreaktsioone (21).

ANTI-FSH ANTIKEHADE SUURENENUD PRODUKTSIOONI SEOS VILJATUSEGA

1. VILJATUTEL NAISTEL ON ANTI-FSH ANTIKEHADE PRODUKTSIOON SUURENENUD

Anti-FSH antikehad esinevad oluliselt suuremates väärtustes viljatute naiste vereseerumis võrrelduna tervete mitterasedate naistega. Suuremaid antikehade väärtusi oleme mõõtnud 1) IVF-patsientidel, sõltumata raviks kasutatud FSH toimest või viljatuse põhjusest, ning 2) endometriooosi ja PCOSi patsientidel, kes IVF-protseduuri läbinud ei ole (4, 5). Tulemuste kinnitamiseks määrasime anti-FSH antikehi ka endometriooosipatsientide vereseerumitest, mida kogusime hiljem (TÜ inimuuringute eetika komitee luba nr 138/9, 23.05.2005) ning võrdlesime nende ($n = 100$) ja IVF-patsientide ($n = 138$) (5) testi tulemusi uue kontrollrühmaga. Kontrollrühm ($n = 300$) pärines TÜ Eesti Geenivaramust ja selle moodustasid tõestatud viljakusega naised vanuses kuni 44 aastat (TÜ inimuuringute eetika komitee luba nr 167/M-19, 28.01.2008). Sarnaselt varem avaldatud tulemustega (4) oli endometriooos seotud oluliselt suuremate anti-FSH IgA (vanuse järgi kohandatud lineaarse regressiooni kordaja, $r = 0,22$; $p < 0,0001$), kuid mitte IgG väärtustega ($r = 0,03$; $p = 0,633$), samas kui IVF-patsientidel mõõdeti nii IgG kui IgA tüüpi anti-FSH antikehade oluliselt suuremaid väärtusi (vastavalt $r = 0,46$ ja $r = 0,25$; $p < 0,0001$ mõlemal juhul). Lisaks kinnitasid tulemused veel kord (4), et anti-FSH IgA antikeha väärtused suurenevad elueaga ($r = 0,01$ iga lisanduva eluaasta kohta; $p = 0,001$), samas kui IgG tase vere-

seerumis vanusest ei sõltu. Korduvate tulemuste põhjal võib öelda, et viljatuse üldiselt ning mitte naise viljatuse konkreetne põhjus on seotud anti-FSH suurenenud tootmisega organismis. Sarnased järeldused on varem tehtud ka AOA tasemete kohta (26).

Ülevaade võimalikest teguritest, mis põhjustavad viljatuse korral anti-FSH produktsiooni aktivatsiooni, on esitatud varem (5). Lühidalt, üldine autoimmuunne aktivatsioon tingib viljatutel naistel ka anti-FSH IgM ja IgG antikehade produktsiooni. See tähendab, et anti-FSH IgM ja IgG esinevad sageli koos mõne muu elundispetsiifilise või elundi-mitespetsiifilise IgG-tüüpi autoantikehaga (5). Lisaks soodustab korduv IVF-protseduuri läbimine anti-FSH IgM tootmist, kuid seda vaid patsientidel, kellel on kalduvus autoimmuunsusele (5). Varem on seostatud korduvat IVFi ja autoantikehade teket nii munasarja koe kahjustusega punktsioonil (27) kui ka eksogeense FSH manustamisega (28), jättes kõrvale teiste autoimmuunsete reaktsioonide samaaegse hindamise.

Meie tulemuste põhjal ei sõltu anti-FSH tootmine FSHd kodeeriva geeni variatsioonidest, küll aga sõltub IgA-tüüpi anti-FSH ülemäärane produktsioon HLA-DQB1*03 alleeli kandlusest (5). Vastavat HLA II klassi molekuli geenivariatsiooni seostatakse ka spermatooside immobiliseerivate antikehade esinemisega emakakaela limas (29). Võimalik, et anti-FSH IgA produktsiooni suurendamine viljatutel naistel on tingitud normaalse limaskestade poolt vahendatud immuunsüsteemi vastuse aktivatsioonist. Vastupidi võib nendel patsientidel aga esineda anti-FSH immunoglobuliinne neutraliseerivate antikehade produktsiooni puudulikkus, mida on varem näidatud naistel esinevate spermatoosidide-vastaste antikehade korral (30). Järelikult võib suuremate anti-FSH IgA väärtuste taga peituda geneetiliselt determineeritud limaskestade tolerantsi häire.

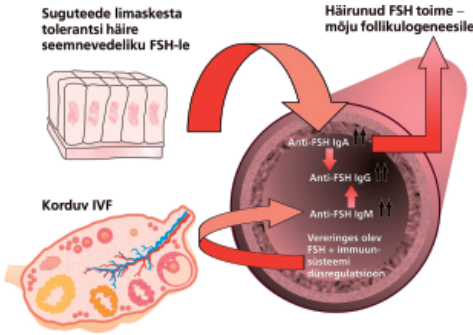
2. ANTI-FSH MÕJU FOLLIKULOGENEESILE

Ovariaalset follikulogeneesi mõjutavaid tegureid on võimalik hinnata, jälgides IVF ra-

vitulemusi. IVF rasedustulemus sõltub aga COH edukusest. Anti-FSH IgA ja IgG, mitte aga IgM seerumi väärtused on lineaarses korrelatsioonis kehvemate COH tulemustega (25). See tähendab, et mida suuremad on anti-FSH väärtused, seda suuremaid FSH koguseid patsient vajab, et saavutada adekvaatne munasarjade vastus COH-le. Arvutasime anti-FSH IgG ja IgA läheväärtuse, mis iseloomustab vanusele mittevastavuses olevat munasarjade vastust (≤ 3 munaraku) COH-le (*poor responders*). Kasutades hiire monoklonaalseid inimese-FSH- β -vastaseid IgG-tüüpi antikehi ning nende antikehade kontsentratsiooni kõverat, osutus anti-FSH IgG läheväärtuse kontsentratsiooniks 0,5–0,6 mg/l, moodustades ligikaudu 0,004% perifeerse vere kogu IgG kontsentratsioonist. Samaväärsetes või isegi väiksemates väärtustes ja patoloogilist toimet omavaid autoantikehi on kirjeldatud kilpnäärme autoimmuunhaiguste korral (31).

Anti-FSH antikehad võivad olla pelgalt munasarjade autoimmuunset kahjustust näitavad seerummarkerid, kuid võivad takistada ka endo- või eksogeense FSH funktsiooni (11, 28). Näiteks võivad anti-FSH-d moodustada FSHga immuunkomplekse ning kiirendada hormooni väljutust organismist, nagu on näidatud kreatiinkinaasi antikehade korral (32). Samuti võivad anti-FSH antikehad takistada hormooni kinnitumist oma retseptorile, kuna immunodominantne epiitop FSH β -alaühikul (3) kattub hormooni retseptorspetsiifilise piirkonnaga (13).

Munasarjade FSH-stimulatsiooni järel on vereseerumis näha anti-FSH IgG ja IgA antikehade väärtuste vähenemine, mille võimalike põhjuste üle on diskuteeritud mujal (25). Samas läbivad anti-FSH IgG ja IgA antikehad munasarja follikulaarbarjääri ning anti-FSH IgG kuhjub küpsevasse folliiklisse (25). Seega võivad anti-FSH antikehad takistada FSH toimet lokaalselt munasarja folliiklis. Anti-FSH antikehade seosed viljatuse korral on kokku võetud joonisel 1B. IgM-tüüpi antikehad ei pääse olulisel määral follikulaarvedelikku oma molekuli suuruse



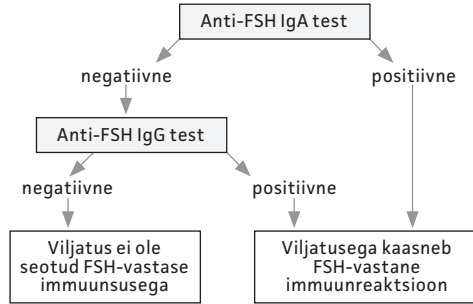
Joonis 1b. Ülevaade anti-FSH antikehade seostest viljatuse korral (B).

tõttu, mistõttu ei kajasta nende antikehade serumväärtused COH edukust (25).

ANTI-FSH ANTIKEHADE MÄÄRAMISE VÕIMALUSED JA ALGORITM

Seerumi anti-FSH antikehi saab määrata TÜ Kliinikumi ühendlabori immuunanalüüsi osakonna autoimmunteedi grupis (Ravila 19, Tartu). Testi tingimused ja referentsväärtused on Eesti rahvastiku põhjal välja töötanud TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi (ÜMPI) immunoloogia teadusgrupp.

Nagu eespool kirjeldatud, on anti-FSH IgG, IgA ja IgM antikehade tootmine seotud erinevate teguritega ja reguleeritud erinevate mehhanismide poolt naise organismis. Arvestades anti-FSH alaklasside seoseid ning hinnates viljatusriski IgG, IgA või IgM samaaegsel esinemisel, osutub anti-FSH IgA kõige olulisemaks viljatuse markeriks, mida täiendab IgG määramine. Anti-FSH IgM antikehade määramine ei ole aga vajalik, kuna need esinevad koos IgG antikehadega ega suurenda testi tundlikkust. Lisaks ei läbi anti-FSH IgM antikehad follikulaarbarjääri ega ole oluliselt seotud IVF ravitulemustega (25). Testi tõlgendamise algoritm on esitatud joonisel 2. Anti-FSH antikehade määramiseks on tarvis 0,5 ml vereseerumit, mis eraldatakse lisanditeta katsutisse võetud venoossest verest. Praeguste teadmiste kohaselt ei kehti vereproovi andmisele ei kellajaast



Joonis 2. Anti-FSH testitulemuste tõlgendamine.

Tabel 1. Anti-FSH IgA ja IgG referentsväärtused ning seos viljatuse ja endometrioosiga (vanuse järgi kohandatud logistiline regressioonanalüüs), kui antikeha tase ületab referentsväärtuse

Referentsväärtus*	IVF-patsiendid (n = 138)	Endometrioos (n = 100)**
Anti-FSH IgA		
≤ 1,1	≤ 33 a OR = 4,09; p = 0,019	OR = 4,68; p = 0,017
≤ 1,4	34–39 a OR = 4,80; p = 0,002	OR = 4,37; p = 0,008
≤ 1,6	≥ 40 a OR = 6,23; p = 0,012	OR = 5,24; p = 0,072***
Anti-FSH IgG		
≤ 1,3	OR = 4,74; p < 0,0001	OR = 0,81; p = 0,620

*Anti-FSH väärtus on väljendatud korrigeeritud optilise tiheduse suhtarvuna kalibraatorisse, milleks on kontrollisikute (n = 300) segatud vereplasma. **Laparoskoopiliselt diagnoositud endometrioosiga haiged, kellest 59%-l oli laparoskoopia põhjuseks viljatuse (nendest 61% primaarse ja 39% sekundaarse fertiilsusega). ***Ule 40 a endometrioosiga haiged oli vaid 11. P väärtust < 0,05 peeti statistiliselt oluliseks. OR – šansside suhe (odds ratio).

ega viimase söögikorra ajast lähtuvaid piiranguid. Soovitav on võimaluse korral võtta proov menstruatsioonitsükli 3.–5. päeval.

Tabelis 1 on toodud anti-FSH antikehade referentsväärtused ning esitatud patsiendi risk viljatusele, kui antikeha tase ületab referentsväärtuse. Kuna anti-FSH IgA antikehade tase sõltub patsiendi vanusest, erinevad nende referentsväärtused eri vanuserühmades. Anti-FSH IgG referentsväärtus ei sõltu oluliselt naise vanusest fertiilse eapüües.

Anti-FSH IgG ja IgA testide referentsväärtused on välja töötatud > 90% spetsiifilisuse ja > 35% sensitiivsuse juures. Testide suur spetsiifilisus võimaldab nende kasuta-

mist kliinilises praktikas nii munasarjavastase autoimmuunsuse hindamisel viljatuse põhjusena kui ka raviotsuste tegemisel. Testi hea spetsiifilisus vähendab valepositiivseid testitulemusi ehk teisisõnu hoiab ära ravi määramise patsientidele, kes seda tegelikult ei vaja. Testide väikse sensitiivsuse tõttu ei sobi need sõeltestideks, jättes osa FSH-vastase autoimmuunsusega patsientidest leidmata. Seetõttu on anti-FSH ELISA-test vajalik eelkõige patsientidele, kellel esineb 1) seletamatu põhjusega viljatuse (sh endometriooosi ja PCOSi haiged), 2) tsüklihäired (sh endometriooosi ja PCOSi haiged), 3) eale mittevastav munasarja vastus FSH stimulatsioonile IVF-protseduuri käigus või 4) anamneesis kaks või enam ebaõnnestunud IVF-ravi.

RAVIVÕIMALUSED

Häid rasedustulemusi on saadud väikses doosis glükokortikoidravi järel patsientidel, kellel IVF-protseduurid on korduvalt ebaõnnestunud (8, 33, 34). Sealjuures on erinevate raviskeemidena kasutatud 10 mg prednisolooni päevas 1 kuu vältel enne COH alustamist (34) või 0,5 mg/kg päevas, alates esimesest COH päevast kuni raseduse 1. trimestri lõpuni, mille järel vähendati doosi aeglaselt (35). Arvestades aega, mis kokkuvõttes kulub ühe folliikli küpsemiseks

munasarjas, on soovitatud prednisoloonraviga alustada siiski juba 1–2 kuud enne ovariiaalset stimulatsiooni (8).

Kliinilises praktikas võimaldab just IVF-protseduuri läbivate patsientide jälgimine hinnata immunosupressiivse ravi edukust raseduse kujunemisel. Läbi aegade on immunosupressiivset ravi kasutatud ka teistel viljatutel patsientidel, kuid nende raviedukust on hinnatud erinevalt (8). Arusaadavalt on IVF-protseduuri mitteläbivate viljatute patsientide viljatusravi raskemini hinnatav, kuna lisanduvad mitmed viljakust mõjutavad naise- ja mehepoolsed tegurid, sh seksuaalelu harjumused. Immunosupressiivsest ravist saavad aga abi eelkõige need viljatud patsiendid, kes on autoantikehade suhtes seroposiitvused (8). Nende patsientide leidmisel võiks viljatusravi spetsialistidel olla abi anti-FSH IgG ja IgA testidest.

TÄNUVAVDUS

Eesti populatsioonipõhised anti-FSH IgG ja IgA antikehade referentsväärtused on välja töötatud, kasutades Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu geenidonorite vereplasmast. Tööd on rahastanud Haridus- ja Teadusministeerium (sihtfinantseering nr SF0180035s08, SF0182641s04 ja baasfinantseering nr PBGM07903) ning Eesti Teadusfond (grant nr 6498 ja 6585).

kadri.haller-kikkatalo@ut.ee

KIRJANDUS

- Gleicher N. Antiphospholipid antibodies (aPL) affect in vitro fertilization (IVF) outcome. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:330–1.
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004;10:163–75.
- Gobert B, Jolivet-Reynaud C, Dalbon P, et al. An immunoreactive peptide of the FSH involved in autoimmune infertility. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:819–24.
- Haller K, Mathieu C, Rull K, et al. IgG, IgA and IgM antibodies against FSH: serological markers of pathogenic autoimmunity or of normal immunoregulation? *Am J Reprod Immunol* 2005;54:262–9.
- Haller K, Salumets A, Grigorova M, et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:193–200.
- Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006;132:191–206.
- Huhtaniemi IT, Aittomaki K. Mutations of follicle-stimulating hormone and its receptor: effects on gonadal function. *Eur J Endocrinol* 1998;138:473–81.
- Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:585–99.
- Reimand K, Peterson P, Hyoty H, et al. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase autoantibodies are rare in premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2324–6.
- Moncayo H, Moncayo R, Benz R, et al. Ovarian failure and autoimmunity. Detection of autoantibodies directed against both the unoccupied luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor and the hormone-receptor complex of bovine corpus luteum. *J Clin Invest* 1989;84:1857–65.
- Reznik Y, Benhaim A, Morello R, et al. High frequency of IgG antagonizing follicle-stimulating hormone-stimulated steroidogenesis in infertile women with a good response to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1998;69:46–52.
- Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, et al. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients

- with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:69–75.
13. Fox KM, Dias JA, Van Roey P. Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol* 2001;15:378–89.
 14. Saito S, Tsukaguchi N, Hasegawa T, et al. Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:240–5.
 15. Gleicher N. Autoantibodies in normal and abnormal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:269–73.
 16. Fenichel P, Sosset C, Barbarino-Monnier P, et al. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997;12:2623–8.
 17. Thomas JW. Antigen-specific responses in autoimmunity and tolerance. *Immunol Res* 2001;23:235–44.
 18. Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Shimada M, et al. Gene expression profiles of cumulus cell oocyte complexes during ovulation reveal cumulus cells express neuronal and immune-related genes: does this expand their role in the ovulation process? *Mol Endocrinol* 2006;20:1300–21.
 19. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, et al. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol* 2002;64:69–92.
 20. Shimada M, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, et al. Induced expression of pattern recognition receptors in cumulus oocyte complexes: novel evidence for innate immune-like functions during ovulation. *Mol Endocrinol* 2006;20:3228–39.
 21. Binder CJ, Silverman GJ. Natural antibodies and the autoimmunity of atherosclerosis. *Springer Semin Immunopathol* 2005;26:385–404.
 22. Hegde UC, Ranpura S, D'Souza S, et al. Immunoregulatory pathways in pregnancy. *Indian J Biochem Biophys* 2001;38:207–19.
 23. Robertson SA, Bromfield JJ, Tremellen KP. Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia – a unifying hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003;59:253–65.
 24. Haller K, Sikut A, Karro H, et al. Circulating anti-follicle-stimulating hormone immunoglobulin A in women: a sperm-prone reaction of mucosal tolerance? *Fertil Steril* 2008;90:1253–5.
 25. Haller K, Salumets A, Uibo R. Anti-FSH antibodies associate with poor outcome of ovarian stimulation in IVF. *Reprod Biomed Online* 2008;16:350–5.
 26. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996;11:1627–31.
 27. Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-May F, et al. Anti-ovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation. *J Reprod Fertil* 1992;96:213–8.
 28. Meyer WR, Lavy G, DeCherney AH, et al. Evidence of gonadal and gonadotropin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotropin. *Obstet Gynecol* 1990;75:795–9.
 29. Tsuji Y, Mitsuo M, Yasunami R, et al. HLA-DR and HLA-DQ gene typing of infertile women possessing sperm-immobilizing antibody. *J Reprod Immunol* 2000;46:31–8.
 30. Naz RK, Menge AC. Antisperm antibodies: origin, regulation, and sperm reactivity in human infertility. *Fertil Steril* 1994;61:1001–13.
 31. Morgenthaler NG, Ho SC, Minich WB. Stimulating and blocking thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH receptor affinity, and binding sites. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1058–65.
 32. Warren GL, O'Farrell L, Rogers KR, et al. CK-MM autoantibodies: prevalence, immune complexes, and effect on CK clearance. *Muscle Nerve* 2006;34:335–46.
 33. Forges T, Monnier-Barbarino P, Guillet-May F, et al. Corticosteroids in patients with antiovarian antibodies undergoing in vitro fertilization: a prospective pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:699–705.
 34. Geva E, Fait G, Lerner-Geva L, et al. The possible role of antiovary antibodies in repeated in vitro fertilization failures. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:292–6.
 35. Forges T, Monnier-Barbarino P, Guillet-May F, et al. Corticosteroids in patients with antiovarian antibodies undergoing in vitro fertilization: a prospective pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:699–705.

SUMMARY

Autoimmunity in female infertility II. Antiovarian autoimmunity-associated antibodies to follicle stimulating hormone

Reproductive autoimmune failure can be associated with overall activation of the immune system or with immune system reactions specifically directed against ovarian antigens. Antiovarian autoantibodies can be directed to different antigens including gonadotropins and their receptors, for example, antibodies against the β -subunit of follicle stimulating hormone (anti-FSH). These antibodies recognize epitopes all over the β -subunit molecule, but a region

determining the specificity of receptor binding is predominantly recognized. The function of FSH is essential for folliculogenesis in the spontaneous menstrual cycle and is widely used in stimulation of poly-folliculogenesis during *in vitro* fertilization (IVF).

The current review focuses on antiovarian antibodies, specifically, on anti-FSH. Anti-FSH can primarily be natural antibodies. Anti-FSH IgA detected in female circulation could be part of the mucosal

response involved in inducing immunotolerance to seminal constituents. Anti-FSH IgM associates with the peripheral level of FSH hormone and contributes, along with mucosal-associated induction of IgA, to the production of circulating anti-FSH IgG. Higher production of anti-FSH antibodies could contribute to female infertility. Induced production of anti-FSH IgM and IgG antibodies could be related to a general propensity to autoimmunity or to previous IVF treatments. Elevated values of anti-FSH IgA in IVF patients suggest a genetically determined failure of mucosal tolerance in

the genital tract. In addition to sera, anti-FSH IgG and IgA antibodies are present in the follicular fluid with anti-FSH IgG accumulating in the preovulatory follicle. In the context of infertility treatment, high levels of serum anti-FSH IgG and IgA antibodies impair the outcome of ovarian FSH stimulation in IVF.

Detection of anti-FSH antibodies is now available in Tartu, Estonia. This review provides information concerning the technical issues of blood sampling, indications for anti-FSH detection and interpretation of results.