

UTICAJ MALNUTRICIJE NA AKTIVACIJU PRETERMINSKOG POROĐAJA I PROSTAGLANDINSKOG PUTA

AUTORI

Šulović N.¹, Šulović Lj.², Relić G.¹

¹ Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo KBC Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

² Klinika za Pedijatriju KBC Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Pretermijski porođaj u humanoj populaciji je sindrom koji nastaje zbog više uzroka. Pre 30-te nedelje gestacije, infekcija predstavlja glavni uzrok. U kasnijoj gestaciji, prevremena aktivacija HHA osovine je odgovorna za poremećaj intrauterine sredine (hipoksemija, pothranjenost, čak i infekcija). Treći mehanizam uključuje vaskularne trombotične promene. Ispitivanja na ovcama su pokazala da kod prevremenog rađanja postoji značajna promena koja je povezana sa prevremenim povećanjem adenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola u fetalnoj cirkulaciji, a koje je takođe praćeno i rastom mRNK, proopiomelanokortina (POMC) i prohormona konvertaze-1 (PC-1) u intermedijalnom delu fetalne hipofize. Ovi različiti mehanizmi mogu delovati odvojeno, ili se aktivirati u isto vreme sa različitim stepenom delovanja kod istog pacijenta.

UVOD

Jasno je iz dosadašnjih studija da početak porođaja kod mnogih vrsta iniciran od strane fetusa. Kod ovaca, uticaj fetalnog genoma je izražen kroz dva nezavisna ali i povezana puta, fetalni rast i fetalni endokrini put. Tokom trudnoće, rastući fetus progesteronskim delovanjem vrši neprekidan stimulus za razvoj uterusa. U terminu uticaj progesterona opada i aktivira se paket gena odgovornih za aktivaciju miometrija kroz povećanje kontraktilnosti. Fetalni endokrini put obuhvata maturaciju hipotalamusno-hipofizarno-adrenalnu osovine (HHA), povećavajući stvaranje fetalnog kortizola koji ne samo da stimuliše sazrevanje onih organskih sistema odgovornih za ekstrauterino preživljavanje, već i stimuliše placentnu steroidogenezu. Promena u koncentraciji progesterona prati povećanje koncentracije maternalnog serumskog esterogena i povećanje stvaranja prostaglandina F₂alfa (PGF₂alfa). Smatra se da fetalni kortizol povećava aktivnost prostaglandin sintetaze (PGHS2) u posteljici. To vodi povećanju koncentracije prostaglandina E₂ (PGE₂) u fetalnoj cirkulaciji. PGE₂ povećava ekspresiju, u fetalnim trofoblastnim ćelijama, p450C17 liase, što može da ukaže da promene u fetalnom endokrinom sistemu vodi povećanju produkcije placentnih steroida [1].

Opisane sekvence početka porođaja kod ovce mogu imati izvanredne sličnosti sa porođajem kod humane populacije. Ključne razlike su odsustvo smanjenja koncentracije progesterona, nedostatak indukcije p450C17 liaze u posteljici, i da povećanje kortikotropin-rlizing hormona (CRH) u humanoj placenti nije u skladu sa povećanjem PGE₂.

Pretermijski porođaj u humanoj populaciji je sindrom koji nastaje zbog više uzroka. Pre 30-te nedelje

gestacije, infekcija predstavlja glavni uzrok. U kasnijoj gestaciji, prevremena aktivacija HHA osovine je odgovorna za poremećaj intrauterine sredine (hipoksemija, pothranjenost, čak i infekcija). Treći mehanizam uključuje vaskularne trombotične promene. Ovi različiti mehanizmi mogu delovati odvojeno, ili se aktivirati u isto vreme sa različitim stepenom delovanja kod istog pacijenta.

PREVREMENO RAĐANJE I BOLESTI U KASNIJEM ŽIVOTU (PROGRAMING)

Očigledno je da postoji jasna veza između prevremenog rađanja, zastoja u rastu i programinga bolesti koje se javljaju u kasnijem životu. Razmatrano je ranije o verovatnoći da se u terminskoj trudnoći dešava prepartalno povećanje fetalnog kortizola u odgovarajuće vreme razvoja što vodi maturaciji organskih sistema potrebnih za postnatalno zdravlje [2]. Navedeno je i da pretermijsko rađanje može biti povezano sa neadekvatnim povećanjem fetalnom HHA aktivacijom i porastom fetalnog kortizola u neadekvatan razvojni prozor. Fetalna hiperkortizolemija uzrokuje prestanak tkivne proliferacije i sveobuhvatni zastoj u rastu ploda. Takva deca znaju da razviju sklonost ka aktivaciji programinga na nivou kardiovaskularne i metaboličke osovine.

Mnogi autori su pokazali da malnutricija ploda tokom trudnoće vodi intrauterinom zastoju u rastu, postnatalnom razvoju hipertenzije i metaboličkom sindromu [4]. Kod pacova, restrikcija majčinog kazeina tokom druge polovine trudnoće vodi značajnom smanjenju ekspresije enzima 11beta hidroxisteroid dehidrogenaze tip 2 (11beta HSD-2) u placenti. Redukcija ekspresije ovog enzima u placenti smanjuje kapacitet metabolisanja mater-

nalnih kortikosteroida i njihov transfer ka fetusu. Tako da smanjenje ovog enzima možda objašnjava vezu između malnutricije i elevacije glukokortikoida i programinga u kasnim životu [3,5].

MALNUTRICIJA I PRETERMINSKO RAĐANJE

Ispitivanja na ovcama su pokazala da kod prevremenog rađanja postoji značajna promena koja je povezana sa prevremenim povećanjem adenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola u fetalnoj cirkulaciji, a koje je takođe praćeno i rastom mRNK, proopiomelanokortina (POMC) i prohormona konvertaze-1 (PC-1) u intermedijalnom delu fetalne hipofize [5]. Sve može da bude uzrok početka prevremenog porođaja.

ULOGA PROSTAGLANDINA

Sve može da bude uzrok početka prevremenog porođaja, odnosno urok povećanog potencijala za aktivaciju bioaktivnih prostaglandina u intrauterinim tkivima. U humanoj placenti i fetalnim membranama zabeleženo je povećanje stvaranja prostaglandina i povećana ekspresija PGHS2 na odgovor prisustvu glukokortikoida i proinflammatoryh citokina. Citokini kao što su tumor nekrosis faktor-alfa (TNG-alfa) ili interleukin-1 beta (IL-1beta) koordinirano povećavaju PGHS i membranski-vezanu PGE sintezu (mPGES). Postoji mogućnosti lokalizacije ovih enzima u kulturi primarnih trofoblata i horiokarcinoma JEG-3 ćelijske linije, tako da pakazano da postoji ekspresija oba enzima u nekim, mada ne u svim, ćelijama trofoblata u prisustvu IL-1beta. Dokazano je da IL-1beta takođe smanjuje ekspresiju i aktivnost ključnog prostaglandinskog metaboličkog enzima, prostaglandin dehidrogenaze tip 1 (PGDH). Štaviše, u JEG-3 ćelijama i u primarnom trofoblastu, IL-1beta povećava ekspresiju EP1 i EP3 za PGE2, a kao efekat imamo smanjenje antiinflatamatornog citokina IL-10 [6].

Pre mnogo godina, nekoliko grupa istraživača (uključujući i Gibb et al) objavili su iznenađujuću observaciju da u humanom amnionu glukokortikoidi povećavaju ekspresiju PGHS2 i produkciju PGE2 [9]. U amnionu, kao ćelije odgovora se predominantno pojavljuju fibroblastu slične (like) ćelije koje se nalaze unutar mezenhimalnog sloja. In vivo, ove ćelije jako reaguju na kortizol koji potiče iz amniona, ili iz epitelijelnih ćelija amniona. Takođe je nađeno i da horionske trofoblastne ćelije takođe povećavaju PGHS2 ekspresiju kao odgovora na dodatni kortizol. Ove ćelije su takođe izložene 11betaHSD-1 i imaju kapacitet za produkciju kortizol iz kortizona, a ta aktivnost je dodatno u povećana delovanjem PGF2alfa i PGE2 [7]. Ovo se dešava između i unutar amnohorionskog prostora. U velikom broju trudnoća ovaj potencijalni efekat je balansirani velikom ekspresijom PGDH u horionskom trofoblastu. Pokazano je da se, tokom trudnoće, ekspresija i aktivnost ovog enzima održava naglašenim dejstvom progesterona. Efekat progesterona na PGDH se može biti suprotan kortizolskom. Interesantno je zapažanje da kada se ćelije trofoblata kultiviraju u trilostanu, koji inhibiše enzim 3beta hidroksisteroid dehidrogenazu (3beta HSD), aktivnost i ekspresija PGDH se smanjuje. Progesteron pridodat ćelijama tretiranim trilostonom uspostavlja PGDH aktivnost. Efekat progesterona može biti parcijalno smanjen antagonistima progesteronskih receptora, ali i antagonistima kortikos-

teroidnih receptora [16]. Imajući u obzir čini se mogućim delimična uloga progesterona u održavanju trudnoće kroz toničnu regulaciju PGDH, što podrazumeva kontrolu nivoa bioaktivnih prostanglandina [7,8].

SMANJENJE PROGESTERONA I POROĐAJ

Povlačenje i smanjenje progesteronskog bloka miometralne aktivnosti je u središtu pitanja koja okružuju aktivaciju početka porođaja praktično kod svih životinja. Nemogućnost detekcije smanjenja maternalnog progesterona kao pokretača porođaja nastavlja da zbunjuje razumevanje ovog procesa.

Generalno je prihvaćeno da, u humanoj trudnoći, smanjenje progesterona može biti aktivator porođaja, ali se ovo dešava kroz veći broj različitih potencijalnih mehanizama. Ostaje mogućnost da se smanjenje progesterona dešava kroz formiranje specifičnih metabolita ovog steroida u kasnijoj gestaciji, ili da progesteron nema direktnog uticaja na miometrijum već neki alternativni metabolit čija se koncentracija takođe smanjuje kako se bliži termin.

Aktivnost progesterona se ispoljava preko progesteronskih receptora, koji postoji u najmanje tri forme - PR-A, PR-B i PR-C. Pokazano je da je PR-B znatno efektivniji u sprovođenju progesteronskog odgovora nego PR-A. Smatra se čak da povećanje količine PR-A može da smanji progesteronski uslovljenu transaktivaciju PR-B. Zabeleženo je da nivoi kodirane mRNA za PR-A rastu u kasnijoj trudnoći, potencijalno stimulirani od strane estrogena i da reakcija između PR-A i PR-B može objasniti smanjenje koncentracije progesterona.

Nedavne serijske studije Carol Mendelson laboratorije su pokazale da aktivacija progesteronskih receptora zavisi od prisustva specifičnih pro-aktivatornih proteina kao što su steroidni receptorski koaktivator (SRC)-1, -2 i -3. I kod miševa i u ljudskim tkivima SRC aktivnost je smanjena u porođaju. Ove promene mogu biti indukovane administracijom surfaktant proteina A (SP-A) u amnionsku tečnost kada se aktivira i uključuje mediator-ski citokinski nuklearni faktor kapa (NF-k B) put.

Nedavno su Dong i koautori identifikovali novi ko-represor aktivacije progesteronskog receptora (PSF). On smanjuje aktivaciju PR-B ne samo kroz blokadu progesteronske receptorske transaktivacije već i kroz povećanje degradacije PR [10].

MATRIX METALOPROTEINAZE (MMP)

Terminski i preterminski porođaj je povezan sa sazrevanjem posteljice i rupturom fetalnih membrana. Preterminska prematurna ruptura membrana (PPROM) je najčešće povezana sa infekcijom. MMP-2 i MMP-9 su ključni enzimi u posteljici i fetalnim membranama [13]. MMP-9 se isključivo nalazi u epitelu amniona, a indukovana MMP-2 se nalazi i horionskom trofoblastu. Aktivnost enzima MMP je regulisana, delimično, tkivnim inhibitorima matrix metaloproteinaze (TIMP). Balans između MMP-2, MMP-9 i TIMP je važan kod određivanja osnove lokalne kolagenolitičke aktivnosti [11].

Nađeno je da lipopolisaharidi (LPS) povećavaju ekspresiju MMP-9 i proteinsku aktivnost horionskog trofoblata, gde nema promena u nivoima MMP-2 i TIMP-1. Aktivnost LPS može biti blokirana meloksanom, prostaglandinski inhibitor, i zaustaviti porast količine PGE2 i PGF2alfa [14]. Ovi prostaglandini, pored drugih aktivnosti

u vreme porođaja, takođe regulišu i ekspresiju MMP. Nedavno je dokazano da ova aktivnost može da uzrokuje stvaranje IL-1beta [12]. Primećeno je da je ista aktivnost povezana i sa povećanjem fosforilacije medijatora u biosintezi mitogen aktivacionoj protein kinazi (MAPK).

Maternalni nivo CRH u plazmi povećan je kod žena sa rizikom od pretermanskog porođaja. Pretpostavlja se da se rast maternalnog nivoa CRH odražavaju stimulacijom CRH gena u placenti i membranama, čija je ekspresija uzrokovana preko glukokortikoida koji su i materlnalnog i fetalnog porekla [15]. Proinflamatorni citokini takođe stimulišu CRH ekspresiju u trofoblastu, čak i u inflamatornom procesu niskog stepena. Efekat CRH na kontraktilnost uterusa je zbunjujući. Tokom trajanja trudnoće u većini slučajeva je proces inhibiran, ali se stimuliše u terminu bilo kroz promenu receptorskih spojnica ili povećanjem biosinteze prostaglandina indukovanom povećanjem nivoa CRH [19]. Efekat na MMP je moguće važno lokalno dejstvo CRH. Nađeno je da se ova aktivnost sprovodi uz prisustvo peptida urokortina, koji je nađen u samo u horionu, i preko CRH-2 receptorski an-

tagonista [17]. CRH-1 receptorski antagonisti svoju aktivnost sprovode samo u amnionu kroz kortikotropin rilizing hormon receptor-1 (CRHR-1) [18].

Ove studije dodatno naglašavaju potencijalno novu ulogu CRH i srodnih neuropeptida u mehanizmu humanog porođaja. Eksperimentalni dokazi se naravno predominantno baziraju na in vitro istraživanju. Za mnoge studije postoje odgovarajući animalni modeli; a druge, uključujući i one sa CRH, sprovedene su na humanom tkivu. Novi pristupi, kao što su korišćenje male inhibitorne RNK, će zahtevati određivanje važnosti individualne feed-forward kaskade. Očigledno je da ne postoji standardni regulator ove feed-forward petlje. Svi oni deluju tako da uveličaju i ubrzaju jedni druge, ali trenutak njihove prekinute interakcije za posledicu ima rođenje.

LITERATURA

1. Challis JRG, Bloomfield FH, Bocking AD et al. Fetal signals and parturition. *J Obstet Gynecol Res* 2005; 6: 492-9.
2. Gluckman P, Hanson M. *The Fetal Matrix. Evolution, Development and Disease.* Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005.
3. Knight BS, Pennel CE, Adamson L, Lye SJ. Strain differences in the impact of dietary restriction on fetal growth and pregnancy in mice. Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Abstract No. 102, Toronto, February 2005.
4. Anthony E, Michael EA, Papageorgiou TA.: Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*, Vol.14, No.5, 2008; 49 -517,
5. Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulas CD et al. Brief under - nutrition in late-gestation sheep programmes the HPA axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003; 144: 2933-40.
6. Premyslova M, Chisaka H, Okamura K, Challis JRG. 1L-1 _ treatment does not co-ordinately up-regulate mPGES-1 and COX-2 mRNA expression, but results in higher degree of cellular and intracellular co-localization of their immunoreactive proteins in human placenta trophoblast cells. *Placenta* 2006; 27: 576-86.
7. Alfaidy N, Li W, MacIntosh T, Yang K, Challis JRG. Late gestation increase in 11 β -HSD1 expression in human fetal membranes: a novel intrauterine source of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5033-8.
8. Patel FA, Funder JW, Challis JRG. Mechanism of cortisol/progesterone antagonism in the regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity and mRNA levels in human chorion and placental trophoblast cells at term. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2922-33.
9. Gibb W, Lye SJ, Challis JRG. Parturition. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd edn. Boston, MA: Elsevier 2006: 2925-73.
10. Dong X, Shylnova O, Challis JRG, Lye SJ. Identification and characterization of PSF as a negative coregulator of progesterone receptor. *J Biol Chem* 2005; 280: 13 329-40.
11. Xu P, Alfaidy N, Challis JRG. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1353-61.
12. Terzic M, Kontic-Vucinic, Maricic S, Tosic-Race B, Sulovic N, Maricic Z, Bradonjic A.: Investigation of transferrin intraamniotic antimicrobial properties. *Journal of perinatal medicine.* 8th World congress of perinatal medicine. Florence, 2007, vol. 35, S281.
13. Šulović N., Radunović N.: Biohemijski markeri pretermanskog porođaja. *Prevremeni porođaj - Nova saznanja.* Tara, 2012, 51-57.
14. Li W, Unlugedik E, Bocking AD, Challis JRG. The role of post - glandins in the mechanism of lipopolysaccharide-induced proMMP-9 secretion from human placental and fetal membrane cells. *AM J Ob Gyn* (submitted).
15. Kontic O, Radunovic N, Sulovic N, Pilic I, Mitrovic M.: Changes in circulation levels of corticotropin-releasing hormone, cortisol and beta-endorphines during invasive diagnostic procedures. *XX European Congress of Perinatal and Neonatal Medicine.* Prague. P-10-001. May 2006.
16. Radunović N, Šulović N.: Patofiziološki mehanizmi prevremenog porođaja. *Prevremeni porođaj - Nova saznanja.* Tara, 2012, 16-18.

17. Li W, Challis JRG. Corticotrophin-releasing hormone and urocortin induce secretion of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) without change in tissue inhibitors of MMP-1 by cultured cells from human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6569-74.
18. Florio P, Vale W, Petraglia F. Urocortins in human reproduction. *Science* 2004; 25: 1751-7.
19. Šulović N, Radunović N.: Dijabetička ketoacidoza. *Novine u perinatalnoj medicini. Tara*, 2011, 152-154.

ENGLISH

THE IMPACT OF UNDERNUTRITION ON THE ACTIVATION OF PREMATURE BIRTH AND PROSTAGLANDIN PATHWAY

Šulović N.¹, Šulović Lj.², Relić G.¹

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Pristina, Kosovska Mitrovica

² Department of Paediatrics, University Hospital Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Human preterm labor is a syndrome that may arise from different causes. Before 30 weeks of gestation, infection appears to predominate amongst these. In later gestation, premature activation of the fetal HPA axis in response to an adverse intrauterine environment, e.g. hypoxemia, undernutrition (UN) or even infection, may underlie the stimulus to prematurity. A third pathway clearly involves vascular thrombotic processes. Tests on sheep have been shown to there is a premature birth which is a significant change was associated with precocious increases in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol in the fetal circulation, and increased levels of mRNA encoding proopiomelanocortin (POMC) and prohormone convertase-1 (PC-1) in the pars intermedia of the fetal pituitary. It would seem that these different pathways may occur separately, or be activated to different degrees in the same patient.
