

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A leggyakoribb szülészet-nőgyógyászati kórképek összetett
kóreredetének genetikai tényezői**

Dr. Joó József Gábor

Budapest, 2016

Joó József Gábor

**A leggyakoribb szülészet-nőgyógyászati kórképek összetett
kóreredetének genetikai tényezői**

Tartalomjegyzék

BEVEZETÉS.....	4
CÉLKITŰZÉSEK.....	5
MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS	5
KORASZÜLÉS.....	5
LEIOMYOMA UTERI.....	6
BETEGANYAG ÉS MÓDSZER.....	7
MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS	7
KORASZÜLÉS.....	9
LEIOMYOMA UTERI.....	11
EREDMÉNYEK	14
MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS	14
KORASZÜLÉS.....	20
LEIOMYOMA UTERI.....	24
MEGBESZÉLÉS.....	29
MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS	29
KORASZÜLÉS.....	31
LEIOMYOMA UTERI.....	32
KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	34
MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS	34
KORASZÜLÉS.....	39
LEIOMYOMA UTERI.....	41
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	45
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	46
A DISSZERTÁCIÓ TUDOMÁNYOS HÁTTERÉT KÉPEZŐ IN EXTENSO	
KÖZLEMÉNYEK	47
ANGOL NYELVEN	47
MAGYAR NYELVEN	50
FŐBB TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK ÖSSZEFOGLALÁSA	51

Bevezetés

Napjainkban általános, világszerte tapasztalható tendencia, hogy a nők egyre későbbi életkorban vállalnak terhességet, mely mind szülészeti, mind genetikai szempontból számos többletkockázatot vet fel.

Az anyai életkor növekedésével olyan jelentős terheshathológiai állapotok, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás, a magas vérnyomással járó terhességi kórképek vagy éppen a koraszülés szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő. 40 éves kor körül, esetleg azon túl vállalt terhességek esetén nagyobb valószínűséggel kell a méh jóindulatú, simaizom eredetű daganatának, a leiomyoma uteri-nek a társulására számítani, mely mind a várandósság létrejöttére, mind annak kiviselésére markáns hatást gyakorolhat.

A méhen belüli növekedési visszamaradás és a koraszülés kapcsán törekedtem az olyan nagy biológiai rendszerek háttérében megjelenő genetikai szabályozó mechanizmusok vizsgálatára, melyek alapvetően határozzák meg a méhen belüli fejlődést, s amelyek kórossá válása hozzájárulhat e két jelentős terheshathológiai állapot kialakulásához. A leiomyoma uteri vizsgálatokor a daganatnövekedés szempontjából alapvető apoptózis jelenségére, az energetikai folyamatok regulációjára, illetve a sejtmátrix felépülésének szabályozására, és annak kóros változásaira helyeztem a hangsúlyt.

Dolgozatom témájaként tehát olyan a szülészeti, nőgyógyászat, klinikai genetika metszetében álló kórképeket választottam, melyek összetett kórereditük révén multidisciplinaris közelítést és gondolkodásmódot igényelnek.

Vizsgálataim számos génműködésbeli módosulást igazoltak, melyeket igyekeztem rendszerbe foglalva értelmezni. Ez olyan hipotézisek megfogalmazását is szükségessé tette, melyek a szülészeti-nőgyógyászati betegségek genetikai háttérének felderítésére irányuló további vizsgálati irányok kiválasztásában is segítséget nyújthatnak

Célkitűzések

Méhen belüli növekedési visszamaradás

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének: IGF-1 (insulin-like growth factor 1); IGF-2 (insulin-like growth factor 2); IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3); EGF (epidermal growth factor); TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1); Bax; Bcl-2; 11 β -HSD2 (11-beta hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2); VEGF-A (vascular endothelial growth factor A); endoglin; PIGF (placental growth factor).

1. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi expressziója között?
2. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?
3. Befolyásolja-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?
4. Mutat-e összefüggést a gestatiós kor alakulásával a placenta 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2- és vascular endothelial growth factor-A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?
5. Hogyan alakul a méhen belüli növekedésben visszamaradott magzatoknál kialakuló intrauterin fenyegető asphyxia mellett a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 placentaris aktivitása?

Koraszülés

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének: IGF-1; IGF-2; IGFBP-3; Bax; Bcl-2; 11 β -HSD2.

6. Mekkora placentaris génaktivitást mutatnak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó méhlepény-mintákon?
7. Mutat-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?
8. Van-e összefüggés a vizsgált gének méhlepényi aktivitása és a szüléskor fennálló gestatiós kor között?

Leiomyoma uteri

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének: IGF-2; Bax; Bcl-2; ADH-1 (alkohol-dehidrogenáz 1).

9. Hogyan változik a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium-mintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest?
10. Igazolható-e génexpressziós aktivitáskülönbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének tekintetében?
11. Befolyásolja-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást a vizsgált gének tekintetében?
12. Befolyásolja-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hossza?

Beteganyag és módszer

Méhen belüli növekedési visszamaradás

Beteganyag

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101 méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülött születése során nyert méhlepényszövetminta génexpressziós aktivitását hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születésekor nyert méhlepényszövetminta génexpressziós eredményeihez. A vizsgált esetekben számos klinikai adat gyűjtésére is sor került.

A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikus feltételének a becsült magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. A méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket a kórkép súlyossági foka alapján 0-5 percentilis, illetve 5-10 percentilis közé eső testsúlyértékeik alapján soroltuk két csoportba; az előbbi esetben súlyos, az utóbbi esetben enyhe intrauterin retardációról beszéltünk.

A fenyegető intrauterin asphyxia diagnosisát cardiotocographiás és/vagy Doppler-flowmetriás vizsgálat révén, illetve a meconiumos magzatvíz igazolásával állítottuk fel.

Méhlepény-szöveti mintavétel

A méhlepényből történt mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk.

Génexpressziós vizsgálatok

A vizsgált gének mindegyikénél a méhen belüli növekedési visszamaradással született újszülöttek placenta-szövetmintáin meghatározott génexpressziós aktivitást viszonyítottuk az eutróf kontrollesek hasonló értékeihez. Összevetettük a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos (0-5 percentilis súlytartomány), valamint enyhe (5-10 percentilis súlytartomány) eseteiben meghatározható génexpressziót, illetve összehasonlítottuk a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú- és leány újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás-értékeket. A VEGF-A és 11 β -HSD2 esetén a méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttek

méhlepény-szöveti génexpressziós mintázatát a szüléskor fennálló gestatiós kor függvényében is vizsgálatuk, ezenkívül utóbbi gén esetén az esetlegesen fennálló fenyegető intrauterin asphyxia tekintetében is vizsgálatuk a génexpressziós aktivitás alakulását.

RNS tisztítás és cDNS szintézis és valósídejű PCR

A méhlepény-mintákból Quick RNA microprep kit révén az RNS-állományt kinyertük és koncentrációját NanoDrop spektrofotométer segítségével meghatároztuk. A reverz transcriptiót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP, 20 U M-MuLV Reverse Transcriptase enzim és 1x-es puffer felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, ezt követően az enzimet 70°C -on 15 percig inaktiváltuk. A reverz transcriptio reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet használtunk fel. A primerek megtervezésére Primer Express Software segítségével került sor. A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valósídejű PCR reakcióra MX3000 Real-time PCR készülék segítségével került sor. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi *β-actin* génhez (egy esetben *GADPH*-génhez is) normalizáltuk.

A génexpressziós értékek kiszámításához Stratagen MX3000 real time PCR szoftvert használtunk. A küszöb-ciklusszám (threshold cycle, Ct) azt a reakcióidőt (real-time PCR ciklus időt) jelenti, amikor a kiértékelő szoftver az alapjeltől jól elkülöníthető fluoreszcens jelemelkedést érzékel. A delta Ct érték (ΔCt) a vizsgált mintán mért célgén és belső kontrollgén Ct értéke közötti különbséget ($\Delta Ct = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{belső kontroll gén}}$) demonstrálja. Az α -érték két különböző minta esetében a célgén relatív különbségét ($\Delta Ct_{\text{minta 1}} - \Delta Ct_{\text{minta 2}}$) jellemzi. A 2^{α} érték természetes alapú logaritmus mutatója meg, hogy a célgén-RNS relatív mennyisége hogyan viszonyul egymáshoz a két vizsgálati minta között.

Statisztikai elemzés

A méhlepény-szövetmintákon, az egyes vizsgált gének expressziós aktivitásának kiszámításához kétmintás t próbát használtunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch-Satterthwaite korrekcióval végeztük.

A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük:

- (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke >1 , $p < 0,05$;
- (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke < -1 , $p < 0,05$;
- (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke < 1 , > -1 , $p < 0,05$.

Koraszülés

Beteganyag

A vizsgálatok során 104 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán világra jött koraszülött születése során nyert placenta-szövetminta génexpressziós eredményeit viszonyítottuk 140 érett újszülött születésekor vett méhlepény-szövetminta génexpressziós eredményeihez. A génexpressziós vizsgálatok mellett a beteganyagra vonatkozó klinikai és demográfiai adatok, információk feldolgozására is sor került. A koraszülés diagnózisát azon esetekben állítottuk fel, melyekben a várandósság a 37. gestatiós hét előtt ért véget és/vagy az újszülött születési súlya 2500 gramm alatt volt. A vizsgálatokból kizártuk a koraszülés indukált eseteit; a kutatásba bevont várandósoknál a szülés spontán méhtevékenység és/vagy idő előtti burokrepedés révén indult meg. Ugyancsak kizárásra kerültek azon esetek is, melyekben a koraszülés ikerterhességhez, congenitalis malformatióhoz, magzati chromosoma-rendellenességhez, a placenta tapadási vagy beágyazódási rendellenességéhez, esetleg a várandós veleszületett genitális fejlődési rendellenességéhez társult. A vizsgált esetekben számos klinikai adat gyűjtésére is sor került.

Méhlepény-szöveti mintavétel

A méhlepényből történt mintavétel során minden esetben kb. $2 \times 2 \times 2$ cm (8 cm^3) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig - 70 °C -on tároltunk.

Génexpressziós vizsgálatok

A vizsgált gének mindegyikénél a koraszülött újszülöttek placenta-szövetmintáin meghatározott génexpressziós aktivitást viszonyítottuk az érett, kontrollesetek hasonló értékeihez. Összehasonlítottuk a koraszülötként világra jött fiú- és leány újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás-értékeket. Végül megvizsgáltuk

a fenti gének expressziós aktivitását a koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a szüléskor fennálló gestatiós kor függvényében.

RNS tisztítás és cDNS szintézis és valósídejű PCR

A méhlepény-mintákból Quick RNA microprep kit révén az RNS-állományt kinyertük és koncentrációját NanoDrop spektrofotométer segítségével meghatároztuk. A reverz transcriptiót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP, 20 U M-MuLV Reverse Transcriptase enzim és 1x-es puffer felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, ezt követően az enzimet 70°C -on 15 percig inaktiváltuk. A reverz transcriptio reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet használtunk fel. A primerek megtervezésére Primer Express Software segítségével került sor. A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valósídejű PCR reakcióra MX3000 Real-time PCR készülék segítségével került sor. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi *β-actin* (vagy *GADPH*) génhez.

A génexpressziós értékek kiszámításához Stratagen MX3000 real time PCR szoftvert használtunk. A küszöb-ciklusszám (threshold cycle, Ct) azt a reakcióidőt (real-time PCR ciklus időt) jelenti, amikor a kiértékelő szoftver az alapjeltől jól elkülöníthető fluoreszcens jelemelkedést érzékel. A delta Ct érték (ΔCt) a vizsgált mintán mért célgén és belső kontrollgén Ct értéke közötti különbséget ($\Delta Ct = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{belső kontroll gén}}$) demonstrálja. Az α -érték két különböző minta esetében a célgén relatív különbségét ($\Delta Ct_{\text{minta 1}} - \Delta Ct_{\text{minta 2}}$) jellemzi. A 2^{α} érték természetes alapú logaritmus mutatja meg, hogy a célgén-RNS relatív mennyisége hogyan viszonyul egymáshoz a két vizsgálati minta között.

Statisztikai elemzés

A méhlepény-szövetmintákon, az egyes vizsgált gének expressziós aktivitásának kiszámításához kétmintás t próbát használtunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch-Satterthwaite korrekcióval végeztük.

A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük:

- (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke > 1 , $p < 0,05$;
- (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke < -1 , $p < 0,05$;
- (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke $< 1, > -1$, $p < 0,05$.

Leiomyoma uteri

Beteganyag

A vizsgálatban 2010. május 1. és 2011. október 31. között a Semmelweis Egyetem I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 101, leiomyoma uteri miatt műtéten átesett beteg műtéti anyagából származó szövetminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk 110 egyéb (nem onkológiai) javallat alapján méheltávolításon átesett nő műtéti preparátumából nyert szövetminta génexpressziós értékeihez. A leiomyoma uteri praeoperatív diagnosizálására bimanualis vizsgálat és ultrahang-vizsgálat (szükség esetén egyéb képalkotó eljárás) révén került sor. A választott műtét típusát a beteg életkora, esetleges további családterve, a myomagöb(ök) elhelyezkedése, mérete és száma függvényében, a beteg kérését is figyelembe véve választottuk meg. A génexpressziós vizsgálatok szempontjából a műtét típusa (hüvely méheltávolítás, hasi méheltávolítás, myomectomia) nem volt szelekciós szempont. A génexpressziós vizsgálati eredmények értékelésénél csak azokat az eseteket vettük figyelembe, melyekben a leiomyoma uteri diagnosizálását a postoperatív histopathológiai vizsgálat is megerősítette. Kontrollként olyan eseteket használtunk, melyekben a hysterectomia javallatát nem leiomyoma uteri vagy malignus elváltozás jelentette; e kritériumok megvalósulását minden esetben postoperatív szövettani vizsgálattal ellenőriztük.

A genetikai vizsgálatba bevont betegek számos klinikai, és demográfiai adatai is összegyűjtésre kerültek. (Az előzményben szereplő terhességek összesített hossza várandósságonként átlagosan 37 hétnyi gestációs időtartammal kalkuláltunk. A spontán vetéléssel vagy terhesség-megszakítással végződött terhességek időtartamát – tekintettel rövidegükre – nem vettük figyelembe).

Myomaszövet-mintavétel

Myomectomia esetén az eltávolított daganatból – lehetőség szerint – $1 \times 1 \times 1$ cm (1 cm^3) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat

megkezdéséig $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltunk. Több myomagöb eltávolítása esetén minden rezekált daganatból mintát nyertünk; az egyes myomagöb-mintákon mért génexpressziós eredményeket átlagoltuk és azt egy végső értéként vettük figyelembe. Hysterectomia esetén – amennyiben erre lehetőség nyílt – a szövetmintát a myomagöbből nyertük; ha erre nem volt mód (a myomagöb környezetétől nem volt jól elkülöníthető) a szövetminta-vétel kapcsán kb. $6\text{-}8\text{ cm}^3$ térfogatú uterusszövetet távolítottunk el a fundus uteri területéről. A kontrollesetekben a $2\text{x}2\text{x}2\text{ cm}$ -es méhszövet-mintát szintén a méhfenek területéről nyertük.

Génexpressziós vizsgálatok

Vizsgálataink során elemeztük, hogy miként változott a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium-mintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest. Ugyancsak vizsgáltuk, hogy igazolható volt-e génexpressziós aktivitás-különbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének tekintetében. Vizsgálati szempont volt az is, hogy befolyásolta-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást? Végül áttekintettük, hogy a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követően a lactatiós időszak(ok) hossza befolyásolta-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását?

RNS-tisztítás és cDNS-szintézis és valósídejű PCR

A méhlepény mintákból Nucleospin RNA II microprep kit segítségével a teljes RNS-állományt kinyertük, s koncentrációját NanoDrop spektrofotométerrel határoztuk meg. A reverz transcriptiót (RT) $20\text{ }\mu\text{l}$ végtérfogatban végeztük el: $5\text{ }\mu\text{g}$ teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP, 200 U Super-ScriptTM II RNase H-Reverse Transcriptase enzim (Invitrogen) és 1x-es puffer felhasználásával. A reakcióelegyet 2 óra n át $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on inkubáltuk, majd az enzimet $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 15 perc ig inaktívtuk. A reverz transcriptio reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez $1\text{ }\mu\text{l}$ kihígított cDNS-t ($\sim 15\text{ ng}$ RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet használtunk fel. A primereket Primer Express Software-rel terveztük meg. A valósídejű PCR reakciót $1\text{ }\mu\text{l}$ cDNS, 1 pmol , gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master

mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi β-actin- és GAPDH-génekhez normalizáltuk.

A génexpressziós értékek kiszámításához Stratagen MX3000 real time PCR szoftvert használtunk.

A küszöb-ciklusszám (threshold cycle, Ct) azt a reakcióidőt (real-time PCR ciklus időt) jelenti, amikor a kiértékelő szoftver az alapjeltől jól elkülöníthető fluoreszcens jelemelkedést érzékel. A delta Ct érték (ΔCt) a vizsgált mintán mért célgén és belső kontrollgén Ct értéke közötti különbséget ($\Delta Ct = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{belső kontroll gén}}$) demonstrálja. Az α -érték két különböző minta esetében a célgén relatív különbségét ($\Delta Ct_{\text{minta 1}} - \Delta Ct_{\text{minta 2}}$) jellemzi. A 2^{α} érték természetes alapú logaritmus mutatója meg, hogy a célgén-RNS relatív mennyisége hogyan viszonyul egymáshoz a két vizsgálati minta között.

Statisztikai elemzés

A génexpressziós eredmények feldolgozása kétmintás t próba alkalmazásával történt (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokokat Welch-Satterhwaite korrekcióval határoztuk meg.

A kapott génexpressziós értékek értelmezése a következő módon történt:

- (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke > 1 , $p < 0,05$;
- (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke < -1 , $p < 0,05$;
- (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke $< 1, > -1$, $p < 0,05$.

Eredmények

Méhen belüli növekedési visszamaradás

A vizsgált gének méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepény-szöveti mintákban az IGF-2, illetve IGFBP-3 gén szignifikáns túlműködése volt igazolható az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (1. táblázat).

1.táblázat. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	Génexpressziós változás
IGF-1	3,18 \pm 0,82	3,10 \pm 0,7	0,08 \pm 0,5	0,05	működésében nem változott
IGF-2	4,56 \pm 0,93	2,14 \pm 0,48	2,42 \pm 0,57	1,67	túlműködött
IGFBP-3	4,82 \pm 0,76	2,57 \pm 0,64	2,25 \pm 0,43	1,55	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$; $n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; ($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

Az EGF gén expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepény-szöveti mintákban az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest szignifikáns alulműködést mutatott (2. táblázat).

2.táblázat. Az EGF génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	Génexpressziós változás
EGF	1,63 \pm 0,59	3,37 \pm 0,62	-1,74 \pm 0,77	-1,34	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$; $n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; ($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

A TGF- β 1 gén az IUGR-rel járó terhességekből származó méhlepény-szöveti mintákban az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott.

Az apoptosist stimuláló Bax-gén expressziójában a méhlepény-szöveti mintákban szignifikáns aktivitásváltozás nem volt detektálható, vagyis a placentaris Bax proapoptoticus gén méhen belüli retardációval járó terhességekből származó méhlepény-mintákban ugyanolyan aktivitással működött, mint eutróf terhességek esetén. Az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepény-szövetmintákban az eutróf terhességekből származó kontrollmintákhoz képest szignifikáns alulműködést mutatott (3. táblázat).

3.táblázat. A Bax és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
Bax	3,18 \pm 0,63	4,04 \pm 0,67	-0,86 \pm 0,39	0,13	működésében nem változott
Bcl-2	4,48 \pm 0,82	6,32 \pm 0,86	-1,84 \pm 0,81	-1,83	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$; $n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött újszülöttektől származó méhlepényi szövetmintákban a 11 β -HSD2 génjének szignifikáns alulműködése volt megfigyelhető az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (4. táblázat).

4.táblázat. A 11 β -HSD2 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
11β-HSD2	5,32 \pm 0,57	7,18 \pm 0,92	-1,86 \pm 0,78	-1,96	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$; $n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a VEGF-A gén az eutróf magzatok placentaris génexpressziójához képest szignifikáns túlműködést mutatott (5. táblázat).

5.táblázat. A VEGF-A génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
VEGF-A*	3,24 \pm 0,72	1,27 \pm 0,7	1,97 \pm 0,41	1,36	túlműködött
VEGF-A**	4,02 \pm 0,68	1,76 \pm 0,81	2,26 \pm 0,77	1,56	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - C_{\text{GADPH}}$ B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{GADPH}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

*Kontroll gén β -aktin;

** Kontroll gén GAPDH;

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek születekor nyert méhlepény-szövetmintákban az endoglin gén méhlepényi expressziója az eutróf magzatok placentaris génaktivitásához képest szignifikáns túlműködést mutatott (6. táblázat).

6.táblázat. Az endoglin génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
endoglin	5,02 \pm 0,63	2,57 \pm 0,59	2,45 \pm 0,73	1,69	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

Az intrauterin retardációban szenvedő magzatok születésekor nyert méhlepény-szövetminták PIGF génexpressziós aktivitása az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott.

A vizsgált gének méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben az IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 gén placentalis aktivitása szignifikáns különbséget az enyhe méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek méhlepényi szövetmintáin mért génaktivitáshoz képest nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben az EGF-gén expressziós aktivitása az intrauterin retardatio enyhébb eseteiben mért génműködéshez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó méhlepény-szövetminták TGF- β 1-génaktivitása az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paraméteréhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben a nyert méhlepény-szövetminták 11 β -HSD2-génre vonatkozó aktivitása az enyhébb intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek génexpressziós értékeihez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben a méhlepényszöveti minták VEGF-A génexpressziós aktivitása a kórkép enyhébb formájában szenvedő újszülöttek VEGF-A génexpressziós aktivitásához képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának a placentalis endoglin génexpressziós aktivitására gyakorolt hatását illetően, a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekéhez képest nem mutatott.

A súlyos intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták PlGF gén expressziós aktivitása az enyhébb méhen belüli sorvadásban

szenvedő újszülöttek génexpressziós értékéhez képest szignifikáns csökkenést mutatott (7. táblázat).

7.táblázat. A PIGF-gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának a függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
PIGF	4,37 \pm 0,51	6,22 \pm 0,53	-1,85 \pm 0,62	-1,89	alulműködött

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta;

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta;

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$;

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; $\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$n_A = 61$; $n_B = 40$; ($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

A vizsgált gének expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiú újszülött esetén az IGF-1 és IGFBP-3 gének méhlepényi expressziója nemtől függő szignifikáns változást nem mutatott, ugyanakkor a fiúmagzatot viselő gravidáktól származó méhlepény-szövetben az IGF-2 gén túlműködése volt igazolható (8. táblázat).

8.táblázat. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{fiú}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leány}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
IGF-1	3,36 \pm 0,33	2,84 \pm 0,50	0,52 \pm 0,39	0,36	működésében nem változott
IGF-2	2,88 \pm 0,60	1,40 \pm 0,35	1,48 \pm 0,70	1,02	túlműködött
IGFBP-3	3,12 \pm 0,93	2,02 \pm 0,68	1,10 \pm 0,71	0,76	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta; B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{\text{leány}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; $\Delta Ct_{\text{fiú}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{fiú}} - \Delta Ct_{\text{leány}}$;

$n_{\text{leány}} = 64$; $n_{\text{fiú}} = 37$; ($p < 0,05$; szignifikáns különbség); kontrollgén: β -actin

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány- és fiú újszülöttek méhlepény-szöveti EGF és TGF- β 1 génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány-, illetve fiú újszülöttek placentaris Bax- és Bcl-2 génexpressziójában szignifikáns különbséget nem igazoltunk.

IUGR esetén leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepény-szöveti 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepény-szöveti VEGF-A, endoglin és PlGF gének expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott.

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta 11 β -HSD2 és VEGF-A génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében

A méhen belüli növekedési visszamaradás 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a placentaris 11 β -HSD2 génexpresszió az eutróf újszülöttektől származó méhlepényi génexpressziós értékekhez képest működésében változást nem mutatott, ugyanakkor a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gestációs hét közötti, illetve 37. terhesség hét utáni előfordulása esetén az IUGR-ben szenvedő magzatoktól származó méhlepény-szövetminták 11- β HSD2 génje az eutróf kontrollesek hasonló génexpressziós értékeihez képest szignifikáns alulműködést mutatott (9. táblázat).

9.táblázat. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek 11 β -HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása az eutróf újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest a gestációs kor függvényében

IUGR méhlepényszöveti minták száma (n=99)	Terhességi kor	α érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
15	< 33. hét	-0,92 \pm 0,65	0,07	működésében nem változott
21	33-37. hét	-1,72 \pm 0,68	-1,27	alulműködött
63	>37. hét	-1,90 \pm 0,81	-2,30	alulműködött

$\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontrollgén: β -actin (2 esetben a pontos gestációs kor nem állt rendelkezésre)

A méhen belüli növekedési visszamaradás 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a méhlepény-szöveti VEGF-A génexpresszió az eutróf magzatoktól származó placentaris génexpressziós értékekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott, csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gestációs hét közötti, illetve 37. terhességi hét utáni eseteiben (10. táblázat).

10. táblázat. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek VEGF-A génexpressziós aktivitásának alakulása az eutróf újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest a gestációs kor függvényében

IUGR méhlepényszöveti minták száma (n=99)	Terhességi kor	α érték \pm SE(α)	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
15	< 33. hét	1,73 \pm 1,02	1,19	túlműködött
21	33-37. hét	1,84 \pm 0,69	1,27	túlműködött
63	>37. hét	1,96 \pm 0,71	1,35	túlműködött

$\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontrollgén: β -actin
(2 esetben a pontos gestációs kor nem állt rendelkezésre)

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta 11β -HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása fenyegető intrauterin asphyxia esetén

A 11β -HSD2 gén méhlepény-szöveti aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén szignifikáns alulműködést mutatott mind az eutróf, fenyegető asphyxia miatt világra segített újszülöttektől származó placentaris génexpressziós értékekhez (-1.24-szeres alulműködés; $p < 0,05$), mind a méhen belül növekedésében visszamaradott, de élettani oxigenizációjú magzatoktól származó lepényi génexpressziós mintázatokhoz képest (-1.41-szeres alulműködés; $p < 0,05$).

Koraszülés

A vizsgált gének méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) placentaris génexpressziójához képest

A koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szövetmintákban az IGF-1 génjének szignifikáns alulműködése volt megfigyelhető az érett magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (11. táblázat). Az IGF-2, illetve az IGFBP-3 gének

működése az érett, illetve koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban szignifikáns aktivitáskülönbséget nem mutatott.

11. táblázat. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós mintázatának alakulása koraszüléssel végződő terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az érett újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
IGF-1	3,18 \pm 0,82	4,90 \pm 0,91	-1,72 \pm 0,60	-1,27	alulműködött
IGF-2	4,56 \pm 0,93	3,88 \pm 0,48	0,68 \pm 0,90	0,47	működésében nem változott
IGFBP-3	4,82 \pm 0,76	5,38 \pm 0,71	-0,56 \pm 0,59	-0,36	működésében nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{koraszülött}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{koraszülött}}$; $n_{\text{érett}} = 140$; $n_{\text{koraszülött}} = 104$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontrollgén: β -actin

A koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szöveti mintákban a Bcl-2-gén aktivitása az érett újszülötteknél igazolt placentaris génexpresszióhoz képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott, ugyanakkor a Bax-gén szignifikáns túlműködése igazolható volt (12. táblázat)

12. táblázat. A Bax- és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása koraszüléssel végződő terhességekből származó méhlepény-szövetmintákban, az érett újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
Bcl-2	3,18 \pm 0,63	3,41 \pm 0,91	-0,23 \pm 0,60	0,57	működésében nem változott
Bax	4,48 \pm 0,82	2,53 \pm 0,61	1,95 \pm 0,72	1,35	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{koraszülött}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{koraszülött}}$; $n_{\text{érett}} = 140$; $n_{\text{koraszülött}} = 104$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontrollgén: β -actin

A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti génexpressziója a koraszülések kapcsán nyert placentamintákon vizsgálva az érett szülésekből származó lepényekkel történő összehasonlítás alapján szignifikáns alulműködést mutatott (13. táblázat).

13. táblázat. A 11 β -HSD2 génexpressziós mintázatának alakulása koraszüléssel végződő terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az érett újszülöttek méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
11β-HSD2	5,32 \pm 0,57	7,13 \pm 0,62	-1,81 \pm 0,56	-1,66	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{koraszülött}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{koraszülött}}$; $n_{\text{érett}} = 140$; $n_{\text{koraszülött}} = 104$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontrollgén: β -actin

A vizsgált gének méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentalis génexpressziós aktivitásértékeihez képest

A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi IGF-1 génaktivitásában szignifikáns különbséget nem találtunk, ugyanakkor fiú újszülöttek születésekor a méhlepény-szöveti mintavételt követő génexpressziós vizsgálat az IGF-2 és IGFBP-3 gének szignifikáns túlműködését igazolta. (14. táblázat).

14. táblázat. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós mintázatának alakulása fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány koraszülöttek méhlepény-szövetmintán mért IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{korafíú}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraleány}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
IGF-1	5,12 \pm 0,80	5,78 \pm 0,60	-0,66 \pm 0,46	0,29	működésében nem változott
IGF-2	2,79 \pm 0,40	1,09 \pm 0,70	1,70 \pm 0,70	1,17	túlműködött
IGFBP-3	6,11 \pm 0,62	4,65 \pm 0,53	1,46 \pm 0,44	1,01	túlműködött

A: fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-minta; B: leány koraszülöttektől nyert méhlepény-minta
A: $\Delta Ct_{\text{koraleány}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; B: $\Delta Ct_{\text{korafíú}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{koraleány}} - \Delta Ct_{\text{korafíú}}$; $n_{\text{koraleány}} = 55$; $n_{\text{korafíú}} = 49$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontrollgén: β -actin

A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi Bax- és Bcl-2-gén expressziójában szignifikáns különbséget nem igazoltunk.

A koraszüléssel végződő terhességekben a fiú koraszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány kora újszülöttek placentalis szövetmintáin mért

génexpressziós értékekhez képest a 11 β -HSD2 gén tekintetében szignifikáns aktivitáskülönbséget nem igazoltunk.

A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták vizsgált génekre vonatkozó génexpressziós aktivitásának alakulása a gestatiós kor függvényében

A koraszüléssel végződő terhességekben a kontroll esetekhez képest a gestatiós kortól függetlenül az IGF-1 gén alulműködést mutatott, míg az IGF-2, illetve az IGFBP-3 működésében nem változott (15. táblázat).

15. táblázat. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP3 gének expressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Gestatiós kor (hét)	IGF-1 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás	IGF-2 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás	IGFBP-3 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás
14	24 - 28	-1,18	alulműködött	0,12	működésében nem változott	-0,89	működésében nem változott
25	28 - 32	-1,53	alulműködött	0,73	működésében nem változott	0,35	működésében nem változott
65	32 - 36	-2,00	alulműködött	0,56	működésében nem változott	-0,23	működésében nem változott

$n_{kora} = 104$, $\alpha = \Delta C_{t_{kontroll}} - \Delta C_{t_{kora}}$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

A terhességi kor függvényében, a koraszülésből származó Bax- és Bcl-2-méhlepény-szöveti génexpressziós értékek az érett szülésekből származó placentaris értékekhez viszonyítva a következőképpen alakultak: míg a Bcl-2-gén aktivitásában a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns különbség nem volt igazolható, addig a Bax-gén a 28-32. illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén túlműködést mutatott, ugyanakkor a 24-28. gestatiós héten bekövetkező koraszülések esetén aktivitásában nem változott (16. táblázat).

16. táblázat. A Bax- és Bcl-2 gének expressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Gestációs kor (hét)	Bax Ln 2 ^a	Génaktivitás változás	Bcl-2 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás
14	24 – 28	0,87	működésében nem változott	0,03	működésében nem változott
25	28 – 32	1,56	túlműködött	-0,58	működésében nem változott
65	32 – 36	1,41	túlműködött	0,40	működésében nem változott

$n_{kora} = 104$, $\alpha = \Delta Ct_{kontroll} - \Delta Ct_{kora}$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

A 24-28. gestációs hét között világra jött koraszülöttek 11 β -HSD2-génexpressziós aktivitása az érett szülésekből származó placentaris génexpressziós értékekhez viszonyítva szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor a 28-32., illetve 32-36. gestációs hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns génaktivitás-csökkenés volt igazolható (17. táblázat).

17. táblázat. A 11 β -HSD2 gén expressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Gestációs kor (hét)	11 β -HSD2 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás
14	24 – 28	-0,86	működésében nem változott
25	28 – 32	-2,23	alulműködött
65	32 – 36	-1,89	alulműködött

$n_{kora} = 104$, $\alpha = \Delta Ct_{kontroll} - \Delta Ct_{kora}$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

Leiomyoma uteri

A vizsgált gének expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban

A leiomyoma uteri 101 esetében az IGF-2 gén expressziója –mindkét alkalmazott kontrollgénhez viszonyítva- szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó 110 esethez képest (18. táblázat).

18. táblázat Az IGF-2 génexpressziós mintázatának alakulása leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti génexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
IGF-2[★]	5,49 \pm 0,77	3,43 \pm 0,60	2,06 \pm 0,62	1,42	túlműködött
IGF-2^{★★}	6,68 \pm 0,89	4,20 \pm 0,72	2,48 \pm 0,74	1,71	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{kontroll}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$; B: $\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{\text{leiomyoma}} = 101$; $n_{\text{kontroll}} = 110$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség;

[★] β -actin kontrollgén; ^{★★} GAPDH kontrollgén

A leiomyoma uteri 101 esetében az antiapoptotikus Bcl-2-gén expressziója – mindkét kontrollgénhez képest – szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek génexpressziós értékeihez képest. A proapoptotikus Bax-gén aktivitása a két vizsgált csoportban szignifikáns különbséget nem mutatott (19. táblázat).

19. táblázat A Bax- és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti génexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
Bax[★]	12,72 \pm 1,01	13,93 \pm 0,90	-1,21 \pm 0,95	-0,23	működésében nem változott
Bax^{★★}	9,46 \pm 0,84	8,83 \pm 0,98	0,63 \pm 0,80	0,43	működésében nem változott
Bcl-2[★]	8,24 \pm 0,83	6,03 \pm 0,82	2,21 \pm 0,75	1,53	túlműködött
Bcl-2^{★★}	7,98 \pm 0,90	5,92 \pm 0,83	2,06 \pm 0,78	1,42	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{kontroll}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$; B: $\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{\text{leiomyoma}} = 101$; $n_{\text{kontroll}} = 110$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

[★] β -actin kontrollgén; ^{★★} GAPDH kontrollgén

A leiomyoma uteriben szenvedő betegektől nyert myoma-szövetmintákon mért ADH-1 géneexpressziós aktivitás a kontrollcsoportba tartozó esetekhez képest – mindkét alkalmazott kontrollgénhez viszonyítva – szignifikáns alulműködést mutatott (20. táblázat)

20. táblázat Az ADH-1 géneexpressziós mintázatának alakulása leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti géneexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Géneexpressziós változás
ADH-1★	12,34±1,01	14,17±0,95	-1,83±0,92	-1,77	alulműködött
ADH-1★★	11,08±0,93	12,86±0,88	-1,78 ± 0,71	-1,51	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{kontroll}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$; B: $\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{\text{leiomyoma}} = 101$; $n_{\text{kontroll}} = 110$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség

★ β -actin kontrollgén; ★★ GAPDH kontrollgén

A vizsgált gének expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében

Az IGF-2 gén leiomyoma uteri szövetmintában mért expressziója a kórképre nézve pozitív és negatív előzménnyel rendelkező betegek esetén szignifikáns különbséget nem mutatott.

Amennyiben a proapoptoticus Bax és az antiapoptoticus hatású Bcl-2 gén expresszióját a leiomyoma uteri-re nézve negatív és pozitív családi előzményű betegeknél vetettük össze a kontrollesetekkel, szignifikáns géneexpressziós aktivitáskülönbség egyik gén esetén sem volt igazolható.

Az ADH-1 gén leiomyoma uteri szövetmintában mért génaktivitása a kórképre nézve negatív előzményű betegek esetén a terhelő előzménnyel rendelkező páciensek géneexpresszió értékéhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

A vizsgált gének expressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében

A myomagöbök számának függvényében a kontrollgénekhez képest szignifikáns IGF-2 génexpressziós különbség nem igazolódott, vagyis a vizsgált gén fokozott aktivitása a daganatok számával nem mutatott szignifikáns összefüggést. Az 1 myomagöb esetén észlelt génexpressziós túlműködés szinte teljesen megegyezett a 2 vagy 2-nél több göb esetén tapasztalható túlműködés mértékével.

A myomagöbök számának függvényében a normális myometriumhoz képest szignifikáns Bax-génexpressziós különbség nem igazolódott, ugyanakkor a Bcl-2 gén aktivitása a daganatok számával szignifikáns összefüggést mutatott; vagyis a túlműködés mértéke több myomagöb esetén szignifikánsan kifejezettebbnek bizonyult ($p < 0,05$) (21. táblázat).

21. táblázat. A Bax- és Bcl-2 gének expressziós mintázatának alakulása a myomagöbök számának függvényében a kontroll myometrium-minták expressziós aktivitásához képest

Bax (leiomyoma göbök száma) (db)	α érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
1	-0,65 \pm 0,98	0,30	működésében nem változott
2	0,02 \pm 0,80	0,01	működésében nem változott
2-nél több	-0,42 \pm 0,64	0,45	működésében nem változott
Bcl-2 (leiomyoma göbök száma) (db)	α érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
1	2,01 \pm 0,69	1,39	túlműködött
2	2,89 \pm 0,80	2,00	túlműködött
2-nél több	3,30 \pm 0,74	2,28	túlműködött

$$\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$$

$n_{1 \text{ göb}} = 59$; $n_{2 \text{ göb}} = 25$; $n_{3 \text{ göb}} = 17$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség; kontroll gén: β -aktin és GADPH
(Megjegyzés: 2 vagy több myomagöb esetén az egyes minták génexpressziós aktivitását átlagoltuk és a számításokhoz ezt a génexpressziós átlagértéket használtuk)

A myomagöbök számának függvényében a kontrollesetekhez képest az ADH-1 gén alulműködésének mértéke szignifikáns különbséget nem mutatott ugyan a myomagöbök számával, ám az alulműködés mértéke korrelált a myomagöbök számával.

A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők vizsgált génekre vonatkozó myomaszöveti génexpressziójára

A leiomyoma uteri diagnosis felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hosszának függvényében az IGF-2 génexpressziós aktivitását vizsgálva a korábban nem szoptató nők génaktivitásához képest szignifikáns változás nem igazolódott.

A leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követően a lactatiós időszak hosszának függvényében a Bcl-2 és Bax génexpressziós aktivitását vizsgálva a korábban nem szoptató nők génaktivitásához képest szignifikáns változás nem igazolódott.

A leiomyoma uteri-ben szenvedő nők anamnesisében szereplő, kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hosszának függvényében az ADH1 gén expressziós aktivitása a korábban nem szoptató nők génaktivitásához képest szignifikáns változást nem mutatott.

Megbeszélés

Méhen belüli növekedési visszamaradás

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3: méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az IGF-2 és az IGFBP-3 génaktivitása magasabbnak bizonyult, mint az eutróf méhen belüli növekedést mutató újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás. Ez a „*Thrifty Phenotype*” hipotézis alapján bizonyos felnőttkori chronicus betegségek és a méhen belüli növekedési visszamaradás közötti ok-okozati kapcsolat lehetőségét erősíti. Az intrauterin retardatio súlyossági foka az IGF-rendszer vizsgált génjeinek aktivitását szignifikánsan nem befolyásolja. A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú újszülöttek leányokéhoz képest fokozott méhlepény-szöveti IGF-2 génaktivitása a nemspecifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben.

EGF: méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetekben az EGF génaktivitása szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf újszülöttek hasonló génjeinek méhlepény-szöveti aktivitása. Ezzel összefüggésben a méhlepény mérete gyakran elmarad az adott terhességi korra jellemző placentamérettől, s ez funkciózavar kialakulásához vezethet. Az intrauterin retardatio súlyossági foka az EGF gén placentaris génexpresszióját szignifikáns mértékben nem befolyásolja, miként az újszülött neme alapján sem kell szignifikáns EGF-aktivitáskülönbségre számítani intrauterin retardatio esetén.

TGF- β 1: méhen belül retardált újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a TGF- β 1 gén aktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest nem változik meg. Ennek feltehető magyarázata, hogy a TGF- β 1 által koraterhességben élettani módon érvényesülő endothelsejt-proliferációt elősegítő hatás, IUGR-rel járó (pathológiás) terhességekben a harmadik trimeszterben kompenzációs mechanizmusként nem tud érvényre jutni. Ebből fakadóan valószínű, hogy a TGF- β 1 a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásában és fennmaradásában közvetlen módon nem játszik szerepet. Méhlepényi génaktivitását sem a kórkép súlyossága, sem az újszülött neme nem befolyásolja szignifikánsan.

Bax és Bcl-2: a méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén

alulműködése volt észlelhető. A programozott sejthalál kialakulását stimuláló Bax-gén aktivitása IUGR esetén különbséget az eutróf terhességekhez képest nem mutatott. Mindezek alapján vizsgálati eredményeink a méhen belüli retardációhoz társuló fokozott apoptoticus aktivitás hátterében elsősorban az azt gátló gén aktivitásának csökkenését, s nem a stimuláló gén túlműködését igazolták. A retardatio súlyossági foka, illetve a magzat neme alapján a Bcl-2 és Bax gének expressziós aktivitásában különbség nem volt észlelhető.

11 β -HSD 2: a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardatio esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest csökkent aktivitást mutatott. Ez a magzat anyai glükokortikoidokkal szembeni védelmét szolgáló placentaris barrier hatékonyságának a csökkenését eredményezi, ami – más hatások mellett – a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációját lehetetleníti el. A glükokortikoid hormonok fontos szerepet játszanak az ún. „fetal programming” folyamatában; a gátlás nélküli anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthat számos felnőttkori chronicus betegségre való hajlamot. A retardatio súlyossági foka, illetve az újszülött neme alapján a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. gén expressziós aktivitásában szignifikáns különbség nem volt észlelhető. Az IUGR 33. terhességi hét előtti eseteiben a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata még élettani, ám a későbbi terhességi korban előforduló esetekben a gén aktivitásának csökkenése figyelhető meg. A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken. Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a magzati állapot megítélését lehetővé tevő vizsgálatok eredményeinek fokozott figyelemmel való követése és értékelése indokolt.

VEGF-A: a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szöveti mintákban a VEGF-A gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. A magzati/újszülöttkori nem függvényében szignifikáns különbséget a génextpressziós aktivitás kapcsán nem igazoltunk. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka méhlepényi VEGF-A aktivitás tekintetében szintén nem differenciáló tényező. Az intrauterin retardációval járó terhességekből származó placentaszöveti VEGF-A expressziós

aktivitása minden vizsgált terhességi korcsoportban szignifikáns túlműködést mutatott.

Endoglin: a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szöveti mintákban az endoglin gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. Hipotézisünk szerint az antiangiogeneticus hatású endoglin fokozott placentaris expressziója a méhlepény-szövetben vascularis dysfunctiót vált ki, mely tartós hipoxigenizáció kialakulásához vezet. Ez utóbbi lényegében a VEGF-A fokozott placentaris kifejeződésének a stimulusa, mely angiogeneticus hatása révén a keringési viszonyok vascularis háttérét igyekszik javítani. A magzati nem függvényében szignifikáns különbséget a génexpressziós aktivitás kapcsán nem igazoltunk. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a méhlepényi endoglin génexpresszió tekintetében szintén nem differenciáló tényező.

PIGF: méhen belül retardált újszülöttektől származó lepényszövetekben a PIGF génaktivitása az eutróf magzatokéhoz képest nem változik meg. Ennek alapján valószínű, hogy a PIGF-gén amennyire ígéretes a terhességi hypertensiv kórképek, így a preeclampsia előrejelzésében, kevésbé mutat korrelációt az IUGR háttérében valószínűsíthető méhlepényi vérkeringés-zavarral. Ugyanakkor az is tény, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás igazán súlyos eseteiben (0-5 súlypercentilis-tartomány) a PIGF szignifikáns placentaris aktivitásváltozása is igazolható, a kevésbé súlyos esetekhez képest. Az intrauterin retardatio komplex kórerredete régóta ismert, ugyanakkor egyre inkább úgy tűnik, hogy az egyes etiológiai faktor-csoportok (esetünkben az angiogeneticus hatások módosulása) megjelenése is rendkívül összetett mechanizmus.

Koraszülés

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3: a koraszülés megindulása az esetek többségében méhúri felszálló fertőzésre vezethető vissza, ami a gyulladással mediátorok megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF-rendszer működésének hatékonyságát. Ennek jelentősége a koraszülöttséghez gyakran társuló idegrendszeri szövődmények kialakulásában, illetve a fetalis distress-sel szembeni tolerancia csökkenésében érhető tetten. A koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szöveti mintákban az IGF-1 génjének alulműködése feltehetően a koraszülések háttérében oly gyakori intrauterin

infectio következményeként értelmezhető; e gátló hatás koraszülés esetén a gestatiós kortól függetlenül érvényesül. Az IGF-2 gén fiúmagzatok kapcsán fennálló placentaris túlműködése koraszülöttek esetén is – miként intrauterin retardációban – kimutatható; okaként az IGF-2 nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető.

Bax- és Bcl-2: az apoptózis bekövetkezésére hatást gyakorló géneket a méhlepény-szövetben a várandósság teljes időtartama alatt azonosítani lehet. Valószínűsíthető, hogy a koraszülést leggyakrabban elindító idő előtti burokrepedés a Bcl-2 és Bax apoptoticus gének hatására (is) aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen következik be. A koraszüléshez környezeti tényezők és intrinsic sejtszintű mechanizmusok együttesen vezetnek. Vizsgálataink alapján kijelenthető, hogy a koraszülés megindulásában szerepet játszó apoptózis folyamatában elsősorban az azt stimuláló Bax-gén túlműködése és kevésbé a gátló hatású Bcl-2-gén alulműködése játszhat szerepet. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestatiós hét utáni esetekben; ekkor etiológiai szerepe jelentős lehet.

11 β -HSD 2: koraszülés esetén a placentaris 11 β -HSD2-génaktivitás csökken, ami az anyai glükokortikoidokkal szembeni magzati védetség csökkenéséhez vezet. Ennek jelentősége összetett, egyéb hatások mellett a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza. E csökkent enzimaktivitás hátterében állhat mutatio, de lehet a következménye chronicus distresst eredményező magzati állapotoknak is. Előzményben előfordult koraszülés, vagy intrauterin retardatio esetén, ha az enzimaktivitás-csökkenés hátterében genetikai ok merül fel, tanácsos lehet a terhesgondozás során az ismétlődés kockázata miatt szorosabb követés, korai hospitalisatio is. A 11 β -HSD2 gén placentaris aktivitása csak a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések kapcsán mutat csökkenést, ami arra utal, hogy az anyai glükokortikoidokkal szembeni csökkent védetség elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések esetén jön kóroki tényezőként szóba.

Leiomyoma uteri

IGF-2: az IGF-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. Ez a benignus daganatszövet növekedésével járó energetikai folyamatok

megváltozásával függhet össze. A myomára nézve pozitív családi előzmény nem jár az IGF-2 gén myomaszövetben mérhető génaktivitásának emelkedésével. A myomagöbök száma és a myomaszöveti IGF-2 gén expressziós aktivitása között összefüggés nem volt igazolható. Noha a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gén expressziós különbséget nem mutatott, a prolactin hormonnal való esetleges interakciói további vizsgálatokat igényelnek.

Bax- és Bcl-2: a Bcl-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. A myomára nézve pozitív családi előzmény nem járt egyik vizsgált apoptoticus gén expressziójának szignifikáns megváltozásával sem. A myomagöbök száma és a myomaszöveti Bcl-2 gén expressziós aktivitása között szignifikáns kapcsolat volt igazolható, ugyanakkor ilyen jellegű összefüggés a propapoptoticus Bax-gén vonatkozásában nem igazolódott. Noha a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gének szignifikáns expressziós különbséget nem mutattak, rövidebb anamnesticus szoptatási idő esetén az antiapoptotikus hatás (Bcl-génaktivitás) kifejezettebbnek bizonyult.

ADH-1: leiomyoma uteri esetén az ADH1 enzim génjének aktivitáscsökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsav-tartalmának csökkenéséhez vezet, ami a myomasejtek extracelluláris mátrixának átalakulásában jelenik meg. Az extracelluláris matrix élettani szerkezetének megváltozása a daganatképződés egyik fontos eseménye. A leiomyoma uteri-re nézve pozitív előzmény az ADH1-gén expresszióját szignifikánsan nem befolyásolja. A myomagöbök száma és az ADH1-génaktivitásának alakulása között szignifikáns kapcsolat ugyan nem igazolható, ám matematikai szempontból fordított arányosság figyelhető meg; vagyis a daganatok száma és a génaktivás mértéke nem teljesen függetlenek egymástól. Az összesített szoptatási időszak és a családi előzmény a gén aktivitása szempontjából nem tekinthetők releváns tényezőknek.

Következtetések, új megállapítások

Méhen belüli növekedési visszamaradás

1. Volt-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi expressziója között?

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3:

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az eutróf újszülöttek placentaris génexpressziójához képest szignifikánsan emelkedett IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós aktivitás volt igazolható. Ez a „*Thrifty Phenotype*” hipotézis alapján bizonyos felnőttkori chronicus betegségek és a méhen belüli növekedési visszamaradás közötti ok-okozati kapcsolat lehetőségét erősíti.

EGF:

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban mért EGF-génaktivitás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az eutróf újszülöttek placentamintáiban mérhető EGF-génaktivitás. Ennek valószínű következménye, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a méhlepény mérete általában elmarad az adott terhességi korra jellemző placentamérettől, s ez fontos szerepet játszhat a méhlepényi funkciózavar kialakulásában.

TGF- β 1:

Az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a TGF- β 1 gén aktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikánsan nem változik meg. Ennek feltehető magyarázata, hogy a TGF- β 1 által koraterhességben kiváltott endothelsejt-proliferációt elősegítő hatás, a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességek utolsó harmadában kompenzációs mechanizmusként nem tud érvényre jutni. Ebből fakadóan kijelenthető, hogy a TGF- β 1 a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásában és fennmaradásában közvetlen módon nem játszik szerepet.

Bax és Bcl2:

A méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén alulműködése volt észlelhető. A programozott sejthalál kialakulását stimuláló Bax-gén aktivitása IUGR esetén szignifikáns különbséget az eutróf terhességekhez képest nem mutatott. Vizsgálati eredményeink a méhen belüli retardációhoz társuló fokozott apoptoticus aktivitás háttérében elsősorban az azt gátló gén aktivitásának csökkenését, s nem a stimuláló gén túlműködését azonosították.

11 β -HSD-2:

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardatio esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest szignifikánsan csökkent aktivitást mutatott. Ez a magzat anyai glükokortikoidokkal szembeni védelmét szolgáló placentaris barrier hatékonyságának a csökkenését eredményezi, ami – más hatások mellett – a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációját lehetetleníti el. Emellett a glükokortikoid hormonok fontos szerepet játszanak az ún. „*fetal programming*” folyamatában; a gátlás nélküli anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthat számos felnőttkori chronicus betegségre való hajlamot.

VEGF-A és endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a VEGF-A gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó placentamintákban az endoglin gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. Hipotézisem szerint az antiangiogeneticus hatású endoglin fokozott méhlepényi expressziója a méhlepény-szövetben vascularis dysfunctiót vált ki, mely tartós hipoxigenizáció kialakulásához vezet. Ez utóbbi stimulálja a VEGF-A fokozott placentaris expresszióját, mely angiogeneticus hatása révén a keringési viszonyok vascularis háttérét igyekszik javítani.

PIGF:

A méhen belül retardált újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a PIGF génaktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikáns mértékben nem változott meg. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a PIGF placentaris génaktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás háttérében valószínűsíthető méhlepényi vérkeringés-zavarral nincs szoros kapcsolatban.

2. Volt-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3:

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és az IGF-rendszer vizsgált géneinek placentaris aktivitása között szignifikáns kapcsolat nem volt kimutatható.

EGF:

Az intrauterin retardatio súlyossági foka az EGF gén placentaris génexpresszióját szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

TGF- β 1:

A transforming growth factor beta-1 méhlepényszöveti génaktivitását az intrauterin retardatio szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Bax és Bcl-2:

Az intrauterin retardatio súlyossági foka alapján a Bcl-2 és Bax gének expressziós aktivitásában az eutróf kontrollesek placentaris értékeihez képest szignifikáns különbség nem volt észlelhető.

11 β -HSD-2:

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. gén placentaris aktivitását az intrauterin retardatio súlyossága szignifikánsan nem befolyásolta.

VEGF-A:

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a méhlepényi VEGF-A génaktivitás tekintetében nem bizonyult szignifikánsan differenciáló tényezőnek.

Endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben nyert méhlepény-szöveti minták endoglin génexpressziós aktivitása az IUGR enyhébb eseteivel világra jött újszülöttek placentaris endoglin-aktivitásához képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

PIGF:

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 súlypercentilis) a PIGF placentaris aktivitáscsökkenése volt igazolható, a kevésbé súlyos esetekhez képest., vagyis a gén angiogeneticus aktivitása súlyos IUGR esetén csökken.

3. Befolyásolta-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?**IGF-1; IGF-2; IGFBP-3:**

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú újszülöttek méhlepény-szöveti IGF-2 génexpressziója a leányokéhoz képest szignifikánsan fokozottnak bizonyult. Ez feltehetően a nemspecifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben.

EGF:

Az újszülött neme alapján az EGF-gén méhlepényi expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott.

TGF- β 1:

A TGF- β 1 placentaris génaktivitását az újszülött neme nem befolyásolta szignifikánsan.

Bax és Bcl-2:

Sem a proapoptoticus Bax, sem az antiapoptoticus Bcl-2 gének placentaris expressziója intrauterin retardatio esetén az újszülött nemével szignifikáns összefüggést nem mutatott.

11 β -HSD-2:

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. gén placentaris aktivitását méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az újszülött neme szignifikánsan nem befolyásolta.

VEGF-A:

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú és leány újszülöttek méhlepény-szöveti VEGF-A génexpressziós értékei között szignifikáns különbség nem igazolódott.

Endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött újszülöttek placentamintáiban az endoglin gén expressziójában az újszülött neme függvényében szignifikáns különbséget nem igazoltunk.

PIGF:

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek neme a PIGF méhlepényi expresszióját szignifikánsan nem befolyásolta.

4. Mutatott-e összefüggést a gestatiós kor alakulásával a placenta 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2- és vascular endothelial growth factor-A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?

11 β -HSD-2:

A méhen belüli növekedési visszamaradás 33. terhességi hét előtti eseteiben a méhlepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata még élettani, ám a későbbi terhességi korban előforduló esetekben a gén aktivitásának szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető. Ennek következtében az anyai glükokortikoid-hatással szembeni fokozott kitétség a várandósság utolsó 6-7 hetében áll fenn,

melynek alapján feltételezhető, hogy a felnőttkori chronicus betegségekre való fokozott hajlam is ebben az időszakban alakul ki.

VEGF-A:

Az intrauterin retardatioval járó terhességekből származó méhlepényszövetminták VEGF-A expressziós aktivitása minden vizsgált terhességi korcsoportban a kontrollesekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott.

5. Hogyan alakult méhen belüli növekedésben visszamaradott magzatoknál kialakuló intrauterin fenyegető asphyxia mellett a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 placentaris aktivitása?

11 β -HSD-2:

A 11 β -HSD-2-gén méhlepényi aktivitása intrauterin retardációval járó terhességekben fenyegető intrauterin magzati asphyxia esetén csökkent. Vagyis IUGR esetén a fennálló placentaris 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 alulműködést a romló magzati oxigénellátás tovább fokozza.

Koraszülés

6. Mekkora placentaris génaktivitást mutattak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó lepénymintákon?

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3:

A koraszülések kapcsán nyert méhlepényszövetmintákban az IGF-1 génjének szignifikáns alulműködését észleltük, ugyanakkor az IGF-2, illetve IGFBP-3 génexpressziós mintázata változást nem mutatott. Az IGF-1 génjének alulműködése valószínűsíthetően a koraszülések hátterében gyakori intrauterin infectio következménye.

Bax és Bcl-2:

A koraszülések kapcsán nyert méhlepényszöveti mintákon a proapoptoticus Bax-gén túlműködése volt észlelhető, ugyanakkor az apoptosist gátló Bcl-2 gén expressziójában szignifikáns változást nem észleltünk. Valószínűsíthető, hogy a koraszülést leggyakrabban elindító idő előtti burokpedés a Bax gén

hatására (is) aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen következik be.

11 β -HSD-2:

Eredményeim alapján koraszülés esetén a méhlepény-szöveti 11 β -HSD2-génaktivitás szignifikánsan csökken, ami az anyai glükokortikoidokkal szembeni magzati védettség csökkenéséhez vezet. Ennek jelentősége összetett, egyéb hatások mellett a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza.

7. Mutatott-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3:

Az IGF-2 és IGFBP-3 gén méhlepényszöveti túlműködése fiú újszülöttek esetén koraszülésnél – miként intrauterin retardációban az IGF-2 kapcsán – kimutatható volt; okaként az IGF-2 nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető.

Bax és Bcl-2:

A Bax- és Bcl-2 gének expressziós aktivitása a fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány koraszülöttek placentaris génextpressziós értékeihez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

11 β -HSD-2:

A koraszüléssel végződő terhességekben a fiú koraszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány kora újszülöttek placentaris szövetmintáin mért génextpressziós értékekhez képest a 11 β -HSD2 gén szignifikáns aktivitáskülönbségét nem igazoltuk.

8. Volt-e összefüggés a vizsgált gének méhlepényi aktivitása és a szüléskor fennálló gestációs kor között?

IGF-1; IGF-2; IGFBP-3:

A különböző terhességi korban (24-28. terhességi hét, 28-32. terhességi hét, 32-36. terhességi hét) bekövetkező koraszülések kapcsán nyert méhlepény-

szöveti mintákban az IGF-1, a kontrollesekhez képest egységesen szignifikáns alulműködést mutatott. Ennek magyarázataként feltételezhető, hogy a koraszülések leggyakoribb okaként azonosítható intrauterin fertőzés gestatiós kortól függetlenül kifejti az IGF-rendszerre, illetve elsősorban az IGF-1-re gyakorolt gátló hatását. Az IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziójában szignifikáns különbség a gestatiós kor függvényében sem volt észlelhető.

Bax és Bcl-2:

Az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén aktivitásában a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns különbség nem volt igazolható, ugyanakkor a proapoptoticus Bax-gén a 28-32. illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns túlműködést mutatott, míg a 24-28. gestatiós héten bekövetkező koraszülések esetén aktivitásában nem változott. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestatiós hét utáni esetekben; előbbieken a gravida egyéb, koraszülésre hajlamosító tényezői lehetnek jelentősebbek.

11 β -HSD-2:

A 24-28. gestatiós hét között világra jött koraszülöttek 11 β -HSD2-génexpressziós aktivitása az érett szülésekből származó placentaris génexpressziós értékekhez viszonyítva szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor a 28-32., illetve 32-36. gestatiós hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns génaktivitás-csökkenés volt igazolható. Ez arra utal, hogy az anyai glükokortikoidokkal szembeni csökkent védetség elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések hátterében jön kóros tényezőként szóba.

Leiomyoma uteri

9. Hogyan változott a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium-mintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest?

IGF-2:

Az IGF-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. Ez a benignus daganatszövet növekedésével összefüggő energetikai folyamatok megváltozásával függhet össze.

Bax és Bcl-2:

A Bcl-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. A leiomyoma uteri kialakulásában szerepet játszó apoptosis-egyensúlyzavar egy antiapoptoticus gén (Bcl-2) túlműködésére volt visszavezethető, miközben az apoptosist serkentő Bax-gén működése a normális méhizomszöveti génexpresszióhoz képest érdemi különbséget nem mutatott.

ADH-1:

Leiomyoma uteri esetén az ADH1 enzim génjének szignifikáns aktivitáscsökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsav-tartalmának csökkenéséhez vezet, ami a myomasejtek extracelluláris mátrixának átalakulásában jelenik meg. Az extracelluláris matrix élettani szerkezetének megváltozása a daganatképződés egyik fontos eseménye.

10. Igazolható volt-e génexpressziós aktivitás-különbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének tekintetében?

IGF-2:

A myomára nézve pozitív családi előzmény nem járt az IGF-2 gén myomaszövetben mérhető génaktivitásának szignifikáns változásával, vagyis a leiomyoma uteri családon belüli ismétlődésének genetikai meghatározottsága nem az IGF-2 gén működésével függhet össze.

Bax és Bcl-2:

A myomára nézve pozitív családi előzmény nem járt egyik vizsgált apoptoticus gén expressziójának szignifikáns megváltozásával sem, vagyis –az

IGF-2 génjéhez hasonlóan- az apoptoticus gének sem játszanak szerepet a leiomyoma uteri családi halmozódásának kialakulásában.

ADH-1:

Az ADH1-gén expressziójának alakulásában a myomára nézve fennálló pozitív családi anamnesis érdemi hatással nem bír, vagyis a leiomyoma uteri családi halmozódása valószínűsíthetően nem a retinol szignalizációs rendszer működészavarával van összefüggésben.

11. Befolyásolta-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást a vizsgált gének tekintetében?

IGF-2:

A myomagöbök száma és a myomaszöveti IGF-2 gén expressziós aktivitása között szignifikáns összefüggés nem volt igazolható, vagyis a myomagöbök számának növekedését közvetlenül nem a tápanyag- és energiaellátásban fontos szabályozó szereppel rendelkező növekedési faktor génjének működése határozza meg.

Bax és Bcl-2:

A myomagöbök száma és a myomaszöveti Bcl-2 gén expressziós aktivitása között szignifikáns összefüggés mutatkozott, ugyanakkor ilyen jellegű összefüggés a propapoptotikus Bax-gén vonatkozásában nem igazolódott. Ennek alapján a leiomyoma uteri kialakulásában a Bcl-2 gén erős etiológiai szereppel bír, hiszen a daganatképződés ténye, illetve a képződött daganatok száma is szoros összefüggést mutat e gén szöveti expressziójával.

ADH-1:

A myomagöbök száma és az ADH1-génaktivitásának alakulása között szignifikáns kapcsolat ugyan nem igazolható, ám matematikai szempontból fordított arányosság volt megfigyelhető; vagyis a daganatok száma és a génaktivás mértéke nem teljesen függetlenek egymástól.

12. A leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hossza befolyásolta-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását?

IGF-2:

Bár a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gén szignifikáns expressziós különbséget nem mutatott, a prolactin hormonnal való esetleges interakciói további vizsgálatokat igényelnek.

Bax és Bcl-2:

Noha a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gének szignifikáns expressziós különbséget nem mutattak, rövidebb anamnesticus szoptatási idő esetén az antiapoptoticus hatás (Bcl-génaktivitás) (bár nem szignifikáns módon) kifejezettebbnek bizonyult.

ADH-1:

Az összesített szoptatási időszak az alkohol-dehidrogenáz 1 gén aktivitása szempontjából nem tekinthető releváns tényezőnek.

Rövidítések jegyzéke

11β-HSD2	11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2
ADH-1	alkohol-dehidrogenáz 1
Bcl-2	B cell lymphoma 2
EGF	epidermal growth factor
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IGF-2	insulin-like growth factor 2
IGFBP-3	insulin-like growth factor-binding protein 3
IUGR	intrauterine growth restriction
PIGF	placental growth factor
TGF-β1	transforming growth factor beta 1
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Rigó János egyetemi tanárnak, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika jelenlegi igazgatójának biztatásáért, támogatásáért és személyes példamutatásáért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Papp Zoltán egyetemi tanárnak, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika korábbi igazgatójának, aki a pályámon elindított, tanácsaival irányította szakmai érdeklődésemet.

Nagy hálával tartozom Dr. Bódis József egyetemi tanárnak, akinek folyamatos támogatása, ösztönzése nagy erőt adott klinikai és tudományos pályámon egyaránt.

Szeretném hálámat kifejezni Dr. Kovács L. Gábor akadémikusnak önzetlen segítségéért és kitüntető figyelméért, mellyel klinikai és tudományos működésemet követte.

Ugyancsak köszönöm Dr. Mandl József akadémikusnak, hogy mindig számíthattam megtisztelő támogatására, bátorítására, hasznos tanácsaira.

Köszönetet illeti Dr. Papp Csaba egyetemi docenst, aki kitartó támogatásával és őszinte kritikáival segítette elő pályafutásomat.

Köszönetet szeretnék mondani a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika azon dolgozóinak, akik szakmai és tudományos munkámat segítették.

Végül, de nem utolsósorban nagy hálával tartozom családomnak, hiszen szeretetük és támogatásuk nélkül e munka nem jöhetett volna létre.

A disszertáció tudományos háttérét képező in extenso közlemények

Angol nyelven

Joó JG, Inovay J, Silhavy M, Papp Z

Successful enucleation of a necrotizing fibroid causing oligohydramnios and fetal postural deformity in the 25th week of gestation

JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE 46:(10) pp. 923-925. (2001)

IF: 0,777

Független idézet: 16

Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Pajor A, Rigó J jr, **Joó JG**

Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction

JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE 39:(6) pp. 701-707. (2011)

IF: 1,702

Független idézet: 10

Börzsönyi B, Demendi C, Pajor A, Rigó J jr, Marosi K, Ágota A, Nagy ZB, **Joó JG**

Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 161:(1) pp. 12-17. (2012)

IF: 1,843

Független idézet: 15

Demendi C, Börzsönyi B, Pajor A, Rigó J jr, Nagy ZB, Szentpéteri I, **Joó JG**

Abnormal fetomaternal glucocorticoid metabolism in the background of premature delivery: placental expression patterns of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 165:(2) pp. 210-214. (2012)

IF: 1,843

Független idézet: 6

Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, Rigó J jr, Pajor A, **Joó JG**

Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 160:(1) pp. 40-44. (2012)

IF: 1,843

Független idézet: 6

Demendi C, Börzsönyi B, Végh V, Nagy ZB, Rigó J jr, Pajor A, **Joó JG**
Gene Expression Patterns of the Bcl-2 and Bax Genes in Preterm Birth
ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA 91:(10) pp. 1212-1217. (2012)

IF: 1,850

Független idézet: 2

Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J jr, Szentpéteri I, Rab A, **Joó JG**
The Regulation of Apoptosis in Intrauterine Growth Restriction: A Study of Bcl-2 and Bax Gene Expression in Human Placenta
JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 26:(4) pp. 347-350. (2013)

IF: 1,208

Független idézet: 11

Csatlós É, Rigó J jr, Laky M, **Joó JG**
Gene expression patterns of insulin-like growth factor 2 in human uterine fibroid tissues: a genetic study with clinical correlations
GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION 75:(3) pp. 185-190. (2013)

IF: 1,251

Független idézet: 6

Csatlós E, Rigó J jr, Laky M, Brubel R, **Joó JG**
The role of the alcohol dehydrogenase-1 (ADH1) gene in the pathomechanism of uterine leiomyoma.
EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 170:(2) pp. 492-496. (2013)

IF: 1,627

Független idézet: 1

Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, **Joó JG**
Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction
EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 170:(1) pp. 96-99. (2013)

IF: 1,627

Független idézet: 3

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, **Joó JG**
Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction
JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 26:(10) pp. 984-989. (2013)

IF: 1,208

Független idézet: 7

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, Brubel R, **Joó JG**
Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction
JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 27:(4) pp. 350-354.
(2014)
IF: 1,367
Független idézet: 4

Csatlós É, Máté Sz, Laky M, Rigó J jr, **Joó JG**
Role of Apoptosis in the Development of Uterine Leiomyoma: Analysis of Expression
Patterns of Bcl-2 and Bax in Human Leiomyoma Tissue with Clinical Correlations
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY 34:(4) pp. 334-
339. (2015)
IF: 1,665

Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Valent S, Zsom L, Héjja H, **Joó JG**
Placental gene expression of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in small for
gestational age newborns
JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 28:(14) pp. 1701-
1705. (2015)
IF: 1,367

Joó JG, Rigó J. Jr., Börzsönyi B., Demendi Cs., Kornya L.
Placental gene expression of the placental growth factor (PlGF) in intrauterine growth
restriction
JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE (under review)

Magyar nyelven

Csatlós E, Rigó J jr, Szabó I, Nagy ZB, **Joó JG**

A méh leiomyomája

ORVOSI HETILAP 151:(42) pp. 1734-1741. (2010)

Független idézet: 4

Joó JG, Csatlós E, Brubel R, Bokor A, Karabélyos C, Rigó J jr.

A leggyakoribb nem onkológiai eredetű nőgyógyászati kórképek epigenetikai háttere

ORVOSI HETILAP 155:(13) pp. 492-499. (2014)

Független idézet: 1

Joó JG, Karabélyos Cs, Héjja H, Kornya L, Rigó J jr.

Epigenetikai mechanizmusok élettani és kóros terhességben

ORVOSI HETILAP 155:(15) pp. 566-574. (2014)

Joó JG, Máté Sz, Laky M, Rigó J jr.

Genetikai tényezők a jónindulatú méhizomdaganatok kórereditében

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA 19:(1) pp. 7-11. (2014)

Főbb tudományometriai adatok összefoglalása

Folyóiratcikkek száma: **127**

Az összes folyóiratcikk kumulatív impaktfaktora: **84,3**

Az PhD elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma: **104**

A PhD fokozat megszerzését követően megjelent közlemények impaktfaktora: **78,6**

Az elsőszerzős közlemények száma: **60**

Az utolsó szerzős közlemények száma: **33**

Az összes hivatkozások száma: **421**

A független hivatkozások száma: **377**

h- index: **13**

h-index (független idézetel alapján): **11**

g-index (független idézetel alapján): **14**

Önálló könyvek száma: **1**

Könyvfejezetek száma: **2**