

ИНХИБИНИ - ОСОБИНЕ, ЗНАЧАЈ, УТИЦАЈ НА ТРУДНОЋУ

Вукотић М.¹, Трајковић Г.², Парлић М.³, Ђорац А.³, Мирковић М.³, Милошевић Н.⁴

¹Институт за анатомију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Институт за превентивну медицину, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

⁴Неуролошка клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

INHIBINS - QUALITIES, SIGNIFICANCE AND HIS ROLE IN PREGNANCY

Вукотић М.¹, Трајковић Г.¹, Парлић М.², Ђорац А.³, Мирковић М.⁴, Милошевић Н.⁵

¹Institute of anatomy, Medical faculty of Pristina, Kosovska Mitrovica

²Institute of medical statistics and informatics, Medical faculty of Pristina, Kosovska Mitrovica

³Institute of preventive medicine, Medical faculty of Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴Clinic of neurology, Medical faculty of Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Inhibins are glycoprotein hormones of which there are two molecular forms, inhibin A and inhibin B. Classically, inhibin is known to have a negative feedback effect on pituitary follicle-stimulating hormone secretion. The fetoplacental unit produced inhibin throughout pregnancy. Inhibin A is the predominant molecular form of inhibin in maternal circulation from 4 week of gestation. Although the precise biological function of inhibin A in pregnancy is unclear, it is evident from recent studies that inhibin A could be a better marker of placental function than human chorionic gonadotropin because of its shorter half-life. The possible clinical application for the measurement of inhibin A in early pregnancy could be in predicting miscarriage, Down's syndrome, preeclampsia and fetal growth restriction in the first and/or second trimester before the onset of the clinical symptoms. In addition, several evidences underline the potential role and the clinical usefulness of their measurements in the diagnosis, prevention, prognosis and follow-up of different gestational pathologies such as: threatened abortion, placental tumors, hypertensive disorders of pregnancy, intrauterine growth restriction, fetal hypoxia. The measurement of inhibin A and activin A into the biological fluids of pregnancy will offer in the future further possibilities in early diagnosis, prediction and monitoring pregnancy diseases.

Key words: Inhibin, Pregnancy.

САЖЕТАК

Инхибини су гликопротеински хормони од којих постоје две молекуларне форме, инхибин А и инхибин Б. За инхибин се зна да има негативно повратно деловање на хипофизну секрецију фоликуло-стимулишућег хормона. Фетоплацентна јединица производи инхибин током трудноће. Инхибин А је доминантна молекуларна форма инхибина у мајчиној циркулацији од 4 недеље гестације. Иако, прецизна биолошка функција инхибина А у трудноћи није јасна, евидентно је из ранијих студија да инхибин А може бити бољи маркер плацентне функције него хумани хориогадотропин због његовог краћег полуживота. Могуће клиничке примене мерења инхибина А у раној трудноћи могу бити у предвиђању побачаја, Дауновог синдрома, преекламсије и застоја у расту фетуса у првом и/или другом тромесечју пре почетка клиничких симптома. Поврх тога, неколико доказа указује на могућу улогу и клиничку корист њиховог мерења у дијагнози, превенцији, прогнози и праћењу различитих обољења у трудноћи као што су: претећи побачај, интраутерини застој у расту, тумори плаценте, хипертензивни поремећаји у трудноћи, фетална хипоксија. Мерење инхибина А и активина А у биолошким течностима у трудноћи ће понудити у будућности могућности ране дијагнозе, предвиђања и праћења болести у току трудноће.

Кључне речи: Инхибин, Трудноћа.

УВОД

Опште особине инхибина

Инхибини - Инхибин је гликопротеин, хетеродимер, који се јавља у два облика: као инхибин А и инхибин Б. Оба инхибина, А и Б поседују заједничку α -субјединицу. Разликују се по β -субјединици. Инхибин А настаје комбинацијом α -субјединице са βA -субједини-

цом, а инхибин Б комбинацијом α -субјединице са βB -субјединицом. Инхибин је открио McCullagh 1932. године и први му дао име. Окарактерисао га је као гонадни, у води растворљиви фактор, који супримира хипертрофију хипофизе која настаје после кастрације. Пола века касније (1985. године) овај фактор је изолован, окарактерисан као хормон и клониран. Тада је тек кон-

статовано да је McCullagh-ов инхибин (C-C)-везани хетеродимер састављен из α - и β -субјединица. За β -субјединицу је затим доказано да се јавља у два облика, као βA и βB .

У почетку се мислило да је инхибин класичан хормон, који се из гонада (ћелије гранулозе оваријума и Серголијеве и Леудигове ћелије тестиса) излучује у циркулацију да би исполио класичан ендокрини ефекат на стварање ФСХ у предњој хипофизи механизмом негативне повратне спреге, поготово што и ФСХ са своје стране стимулише стварање инхибина. Накнадно је, међутим, откривено да инхибин поседује и локалне аутокрине и паракрине ефекте у гонадама на стероидогенезу, диференцијацију и пролиферацију ћелија. Затим је откривено да се мРНК за субјединице инхибина налазе и у екстра гонадним ткивима што показује да инхибин може имати много шири дијапазон биолошких ефеката него што се у почетку мислило.

Активин - поред инхибина, у течности фоликула јајника откривена су 1985. године још два пептида који позитивно регулишу секрецију ФСХ и зато су названи активини. После изоловања и идентификовања њихове структуре испоставило се да су активини такође гликопротеини, хомодимерне форме β -субјединица инхибина. Тако је откривен активин А (хомодимер $\beta A \beta A$) и активин АБ (хомодимер $\beta A \beta B$). Теоретски, постоји и активин Б (хомодимер $\beta B \beta B$) али овај није до данас изолован из гонада. (1, 2, 14)

Организација гена за α -, βA и βB субјединице инхибина и активина

Три субјединице које улазе у састав инхибина и активина (α -, βA и βB) кодирају посебни гени који су окарактерисани. Највише је изучаван ген за α -субјединицу. α -ген је смештен на хромозому 2 у људи и поседује два кодирајућа егзона. Ген не поседује типичне "ТА-ТА2" и "ЦААТ" елементе у промоторском гену. Интересантно је да у домену 5'-бочне ("флакин") секвенце поседује тзв. елементе који реагују на цАМП (цАМП-responsive element), тј. елементе помоћу којих се ген активира преко цАМП-сигналног пута, кога активирају гонадотропини. Мање су изучени и окарактерисани гени за β -субјединице. Међутим изолована су два гена у људи - βA и βB . Прохормонски део прекурзорског протеина, који се налази у оба гена, прекинут је једним интроном, дугим око 9кб у гену βA субјединице и око 2,5кб у гену βB субјединице. Ген за βB субјединицу смештен је у људи на хромозому 2 а за βA субјединицу на хромозому 7. (12, 15)

Структура примарног транскрипта и зрелих α - и β -субјединица инхибина и активина

Обе субјединице инхибина и активина настају из много већег прохормона. Тако примарни транскрипт α -субјединице има 364 аминокиселине, а β -субјединица око 424 аминокиселинска остатка. Секвенце обе субјединице налазе се на Ц-терминалном крају прохормона, а претходе им 2(α) или 5(β) аргинина где делују протеолитички ензими у току процесовања прохормона у ак-

ван хормоне. У активним хормонима, и инхибину и активину, α - и β -субјединице повезане су дисулфидним мостовима.

Зрела α -субјединица има 134-амино-киселине (молекулска тежина 18 кДа), а β -субјединицаама 116 аминокиселинских остатака (молекулска тежина 14 кДа). Комплетан димер поседује 7 цистеина у α -субјединици и 3 у β -субјединици.

По секвенци аминокиселина β -димери активина су веома хомологи са β -трансформишућим фактором раста (ТГФ- β). Ова хомологија је толика да се могу сматрати производима исте генске фамилије. ТГФ- β постоји као, хомодимер (25кДа) који се састоји из две исте субјединице (12.5 кДа) везане дисулфидним везама. Основна функција ТГФ- β је паракрина регулација пролиферације и диференцијације ћелија гонада. Међутим, у веома ниским концентрацијама (10-10М) ТГФ- β стимулише секрецију ФСХ слично активину. Ова сличност је изненадила истраживаче, јер су им функције различите, мада и активин може бити аутокрини и паракрини регулатор раста и диференцијације гонада и истовремено класичан хормон, стимулатор секреције ФСХ. (1, 2, 9, 10, 15)

Регулација биосинтезе инхибина и активина у току развоја Графовог фоликула

Инхибин - Откривено је у условима *in vivo* и *in vitro* да се у људи и других примата повећава количина α -субјединице инхибина и имунореактивног инхибиндимера у ћелијама гранулозе у току развоја Графовог фоликула. Овај процес у условима *in vitro* регулишу ФСХ и полни стероиди. ЛХ делује на преовулаторни пораст инхибина преко стероида чија се продукција налази под његовом контролом. Појава инхибина у ћелијама гранулозе стоји у вези са његовом паракрином улогом у контроли синтезе андрогена у фоликулу.

Активин - Није прецизно утврђена динамика стварања активина и слободне β -субјединице активина/инхибина у току развоја Графовог фоликула због тога што још увек не постоји специфична и осетљива метода за дозирање активина. Међутим, преко индиректних података (динамика експресије мРНК за слободне α - и β -субјединице) може се закључити да у почетку активина (β , β -хомодимера) има више у незрелом антралном фоликулу и да затим његова количина опада у току преовулаторног развоја фоликула на рачун синтезе инхибина (α , β -хетеродимера). Ови подаци се слажу и са динамиком експресије гена за фолистатин. (9)

Регулаторне улоге инхибина и активина Утицај инхибина и активина на ћелије теке

Ћелије теке у хуманом преовулаторном фоликулу синтетичу андрогене, који, затим, користе као супстрат за синтезу естрогена у ћелијама гранулозног слоја. Откривено је у условима *in vitro* да оба хормона, и инхибин и активин, делују директно, модулаторно на синтезу андрогена у ћелијама теке интерне. Активин (рекомбинантни, у пикомоларним количинама) директно инхибира стимулацију синтезе андрогена који ин-

дукују ЛХ и ИГФ-1 (инсилину сличан фактор раста-1). Насупрот томе, инхибин (добитан такође рекомбинантним технологијом) потенцира капацитет стимулације синтезе андрогена под утицајем ЛХ и ИГФ-И у истим ћелијама и савладава инхибиторно деловање активина.

Оба хормона, и инхибин и активин, селективно модулирају синтезу Ц19 стероида, а не Ц21 стероида у условима ин витро (андрогена, па према томе и Ц18 естрогена) у условима ин витро. Ово се остварује вероватно преко регулације експресије гена за цитохром Р-450 Ц17 или путем регулације активности овог ензима.

Према томе, на основу ових података можемо претпоставити да су текални активин и инхибин селективни паракрини модулатори синтезе андрогена, а преко њих и естрогена у ћелијама фоликула.

Утицај инхибина и активина на ћелије гранулозног слоја

У ћелијама гранулозног слоја фоликула врши се ароматизација андрогена у естрогене. Показано је да активин потенцира активном ароматазе, коју индукује ФСХ у ћелијама гранулозе. Активин ово постиже повећањем нивоа ФСХ рецептора у овим ћелијама. Активин потенцира и синтезу прогестерона, коју индукује ФСХ у незрелим ћелијама гранулозе, које не реагују на ЛХ, активин инхибира синтезу прогестерона у таквим ћелијама. Механизам преласка од стимулације на инхибицију није познат.

Ефекти инхибина на стероидогенезу у ћелијама гранулозе нису сасвим јасни.

Његови ефекти на ароматазе зависе одс животињске врсте и дозе. (1, 9, 10)

Инхибин и трудноћа

Фетоплацентна јединица производи инхибин током трудноће. Инхибин А је доминантна молекуларна форма инхибина у мајчиној циркулацији од 4 недеље гестације. Иако, прецизна биолошка функција инхибина А у трудноћи није јасна, евидентно је из ранијих студија да инхибин А може бити бољи маркер плацентне функције него хумани хориогонадотропин због његовог краћег полуживота. Могуће клиничке примене мерења инхибина А у раној трудноћи могу бити у предвиђању побачаја, Дауновог синдрома, прееклампсије и застоја у расту фетуса у првом и/или другом тромесечју пре почетка клиничких симптома.

Плацента, децидуа и фетална мембрана су главна места продукције и секреције инхибина А у серум мајке, амнионску течност и крв пупчане врпце. Они показују различито испољавање кроз трудноћу, предлажући нове функционалне улоге у гестационим ткивима. Могућност прикладних анализа (огледа) за мерење инхибина А и активина А води нас ка могућности да истражимо њихову секрецију у здравој трудноћи. Поврх тога, неколико доказа указује на могућу улогу и клиничку корист њиховог мерења у дијагнози, превенцији, прогнози и праћењу различитих обољења у трудноћи као што су: претећи побачај, интраутерини застој у расту, тумори плаценте, хипертензивни поремећаји у трудноћи, фетална хипоксија. (3, 4, 12, 15)

Инхибин-повезани протеини учествују у контроли фетално-материнске комуникације од које зависи одржање трудноће. Плацента, децидуа и феталне мембране су главна места стварања и лучења активина А, инхибина А и инхибина Б у матерински серум, амнионску течност и крв пупчане врпце. Постојање подесних анализа које су се развиле последњих година омогућило је мерење инхибина и активина А у њиховим димерским формама, у циљу испитивања њихове улоге у физиолошким условима трудноће. Студије су вођене на инхибин-сродним протеинима и трудноћи указујући на могућност учествовања инхибина А и активина А у патогенези гестационих обољења. У ствари, неколико доказа је указало на могућу улогу и клиничку корист мерења инхибин-сродних протеина у дијагнози, превенцији, прогнози и праћењу различитих гестационих обољења као што су рана трудноћа способна за живот, Даунов синдром, фетална смрт, прееклампсија, хипертензија узрокована трудноћом, претермински порођај и интраутерини застој у расту. Мерење инхибина А и активина А у биолошким течностима у току трудноће ће понудити у будућности даље могућности за рану дијагнозу, предвиђање и праћење болести трудноће. (5-7, 13, 15-17)

ЛИТЕРАТУРА

1. Prelević G.M.: Klinička reproduktivna endokrinologija; Beograd, 1996.
2. Slijepčević D., Vujović S., Nestorović Z.: Humana klinička endokrinologija; Beograd, Mutukrishna S., Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. Mol Cell Endocrinol, 2004; 225 (1-2): 93-100.
3. Florio P., Luisi S., Ciarmela P., et al.: Inhibins and activins in pregnancy, Molecular and Cellular Endocrinology, 2004; 225 (1-2): 93-100.
4. Florio P., Luisi S., D'Antona D., et al.: Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome on women with threatened abortion. Fertility and Sterility, 2004; 81(2): 468-470.
5. Morpurgo P.S., Cetin I., Borgato S., et al.: Circulating levels of inhibin A, inhibin B and activin A in normal and intrauterine growth restricted (UGR) fetuses, Mol Cell Endocrinol., 2004; 225(1-2): 93-100.
6. Tjoa M.L., Oudejans C.B., van Vugt J.M., et al.: Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction, Semin Reprod Med, 2004; 22(3): 227-34.
7. Hauzman E., Fedorcsak P., Klinga K., et al. Use of serum inhibin A and human chorionic gonadotropin measurements to predict the outcome in vitro fertilization pregnancies, Gynecol Endocrinol., 2003; 17(3):181-5.
8. Bahl O.P.: Human chorionic gonadotropin, its receptors and mechanism of action. Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol. 1997; 36:2119-2127.
9. Mitreski A.: Adaptacioni mehanizmi trudnoće; Novi Sad, 2004.
10. Dragojević-Dikić S.: Reproductivna endokrinologija; Beograd, 2001.
11. Florio P., Calonaci G., Luisi S., Severi F.M., Ignacchiti E., Palumbo M., Bocchi C., Petraglia F., Inhibin B and activin A concentration in umbilical cord artery and vein. Gynecol Endocrinol. 2003 Jun; 17(3):181-5.
12. Ledger W.L.: Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy-possible diagnostic application. Moll Cell Endocrinol. 2001 Jun 30; 180 (1-2):117-21.

14. Bernard D.J., Chapman S.C., Woodruff T.K.: Mechanism of inhibin signal transduction. Department of Neurobiology and Physiology, Northwestern University, Evanston, Illinois, USA.
15. Florio P., Cobellis L., Luisi S., et al.: Changes in inhibins and activin secretion in healthy and pathological pregnancies. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004; 112(1-2): 93-100.
16. Plevyak M.P., Lambert-Messerlian G.M., Farina A., Droome N.P., Canick J.A., Silver H.M.: Concentration of serum total activin A and inhibin A in preterm and term labor patients: a cross-sectional study. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2001; 180(1-2):117-21.
17. Zeeman G.G., Alexander J.M., McIntire D.D., et al. Inhibin A and superimposed preeclampsia in women with chronic hyper-tension. *BJOG*. 2003;110(1):46-52.
18. Muttukrishna S.: Role of inhibition in normal and high-risk pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2004; 22(3)219-25.