

Ludzka gonadotropina kosmówkowa – znany hormon o nieznanym funkcjach

Human chorionic gonadotropin – a well-known hormone with unknown functions

Głodek Aleksandra^{1*}, Kubiczak Marta^{1*}, Urbaniak Paulina^{1*},
Walkowiak Grzegorz^{1*}, Nowak-Markwitz Ewa², Jankowska Anna¹

¹ Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań

² Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu ul. Polna 33, 60-535 Poznań

*Autorzy w równym stopniu uczestniczyli w przygotowaniu manuskryptu

Streszczenie

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (CG) należy do rodziny glikoprotein, do której zaliczane są także LH, FSH i TSH zbudowanych z dwóch podjednostek: wspólnej dla wszystkich podjednostki alfa i warunkującej specyficzność podjednostki beta. Ludzka gonadotropina kosmówkowa produkowana jest przez komórki syncytiotrofoblastu. Hormon wywiera wpływ na szereg procesów związanych z tworzeniem kosmówki, implantacją, angiogenezą i zapobieganiem apoptozie ciała żółtego. Poziom CG w surowicy krwi wykorzystywany jest do monitorowania przebiegu ciąży i jej zaburzeń.

Najnowsze badania wykazały, że synteza CG jest także charakterystyczną cechą szeregu różnych guzów. Rola CG w kancerogenezie jest ciągle niewyjaśniona, ale najbardziej prawdopodobna hipoteza dotyczy jej antyapoptotycznego wpływu na komórki nowotworowe.

Słowa kluczowe: **gonadotropina kosmówkowa / podjednostka beta gonadotropiny kosmówkowej / ciąża / zaburzenia ciąży / rak /**

Abstract

Human chorionic gonadotropin (CG) belongs to the glycoprotein family consisting of LH, FSH and TSH. All of these hormones are composed of two subunits: common to the whole family alpha subunit and hormone-specific beta subunit. CG has paracrine effects on several processes such as placentation, implantation, angiogenesis and delaying the apoptosis of corpus luteum. Serum level of CG is used to monitor pregnancy and pregnancy disorders. Recent studies have shown that the synthesis of CG is a characteristic feature of a wide variety of malignant and non-malignant tumors. The role of CG in cancerogenesis remains unclear, but the main hypothesis concerns its antiapoptotic impact of the hormone on the neoplastic cells.

Adres do korespondencji:

Paulina Urbaniak
Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań
e-mail: paulina.urbaniak21@gmail.com

Otrzymano: 10.01.2012
Zaakceptowano do druku: 20.09.2012

Glodek A, et al. Ludzka gonadotropina kosmówkowa – znany hormon o nieznanym działaniu.

The synthesis of functional CG requires the activity of separate genes encoding both hormone's subunits, but it is the beta subunit accessibility which controls the process. The protein synthesis must be followed by proper folding and posttranslational modifications of the molecule. Particularly, glycosylation of human chorionic gonadotropin was shown to have an impact on the hormone's function. The amount and the structure of carbohydrate residuals attached to CG may be different and lead to the formation of hormone variants, which vary in molecular mass. Normal CG with a molecular mass of about 37.5 kDa is produced by the syncytiotrophoblast, while the variant with higher molecular mass – 38.5-40 kDa, described as hyperglycosylated CG, is secreted by undifferentiated trophoblast cells and some cancers. It is suggested that those forms have different but complementary biological functions. However, the mechanism of the action of particular variants and signaling pathways activated by those forms are still obscure.

Key words: chorionic gonadotropin / chorionic gonadotropin beta subunit / tumorogenesis cancer / pregnancy / disorders /

Wstęp

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (CG), należąca do grupy hormonów glikoproteinowych, do których zalicza się także luteotropinę (LH), tyreotropinę (TSH) oraz folikulotropinę (FSH), produkowana jest w ciąży przez komórki trofoblastu. Obecność CG w moczu i surowicy krwi jest wykorzystywana do wykrywania ciąży [1].

Fizjologicznie, hormon ten kontroluje rozwój ciąży poprzez wpływ na szereg procesów, w tym na implantację zarodka, angiogenezę i rozwój kosmówki. Zaburzenia wydzielania hormonu prowadzą do szeregu powikłań i świadczą o nieprawidłowościach w przebiegu ciąży [2].

Obecność CG, wykryto także w wielu guzach różnego pochodzenia. Rola gonadotropiny kosmówkowej w kancerogenezie nie jest do końca poznana. Powszechnie uważa się, że hormon ten promuje rozwój, wzrost i przerzuty nowotworów [3].

Biologia CG

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (CG) jest heterodimerem zbudowanym z dwóch niekowalencyjnie połączonych podjednostek: alfa i beta. Podjednostka alfa jest wspólna dla całej rodziny gonadotropin, do której zaliczane są także LH, FSH i TSH, natomiast beta stanowi o specyficzności hormonu i różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi hormonami [4, 5, 6].

Geny kodujące poszczególne podjednostki zlokalizowane są na odrębnych chromosomach. Pojedynczy gen *CGA* kodujący podjednostkę alfa hormonu zamieszkuje chromosom 6. Ośiem genów *CGB* (oznaczonych *CGBI-CGB9*), kodujących podjednostkę beta, zlokalizowanych jest w klastrze na chromosomie 19. W obrębie klastru występuje również gen *CGB4* kodujący podjednostkę beta hormonu luteotropowego (LHB) [7, 8, 9].

Mechanizm regulujący ekspresję gonadotropiny kosmówkowej nie jest do końca poznany. Odrębne rejony promotorowe genów kodujących podjednostki alfa i beta sprawiają, że są one kontrolowane przez różne czynniki transkrypcyjne i syntetyzowane niezależnie [10, 11]. Badania ostatnich lat dowiodły, że duże znaczenie dla syntezy hormonu, zwłaszcza podjednostki beta, mogą mieć także czynniki epigenetyczne. Dowiedziono, że tkanki aktywnie syntetyzujące hormon charakteryzują się niskim stopniem metylacji DNA w obrębie klastru zawierającego

geny *CGB*. Fakt, iż rejon ten w zdrowych tkankach, innych niż łożysko wyróżnia hipermetylacja świadczy, że może to być jeden z podstawowych mechanizmów, który prowadzi do aktywacji transkrypcyjnej *CGB* [11, 12, 13].

W trakcie produkcji ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej podjednostka alfa, jest zwykle wydzielana w nadmiarze, a ilość powstających heterodimerów CG jest regulowana dostępnością cząsteczek podjednostki beta [10]. W okresie ciąży ilościowy stosunek podjednostek beta do alfa zmienia się wraz z jej rozwojem i z 0,58 na początku ciąży zmniejsza się stopniowo do 0,08 w okresie okołoporodowym [14].

Oprócz odpowiedniej aktywności genów kodujących obie podjednostki, a następnie dostępności podjednostki beta, utworzenie w pełni funkcjonalnej cząsteczki CG wymaga także właściwego fałdowania białka i stosownych modyfikacji potranslacyjnych.

Niewielkie różnice w sekwencji poszczególnych genów kodujących podjednostkę beta CG sprawiają, że w procesie syntezy powstają dwie formy białka różniące się od siebie jednym aminokwasem. Dotyczy to pozycji 117, gdzie w polipeptydzie CGB włączana jest alanina bądź kwas asparaginowy. Jak dotąd nie wykazano jednak, aby różnica ta miała funkcjonalne znaczenie dla hormonu. Żadnej wariacji sekwencji białkowej nie odnotowano natomiast w przypadku podjednostki alfa.

Analizy strukturalne gonadotropiny kosmówkowej wykazały, że istotne znaczenie dla aktywności biologicznej hormonu ma przyjęcie odpowiedniej struktury trzecio- i czwartorzędowej. Badania krystalograficzne potwierdziły, że strukturę CG a także wolnej podjednostki beta, zarówno w postaci monomeru (CGB) jak i homodimeru (CGBB) cechuje motyw węzła cysteinowego. Motyw ten obecny jest w szeregu czynników wzrostu regulujących proliferację komórkową, takich jak TGF β (ang. *transforming growth factor beta*), PDGFB (ang. *platelet-derived growth factor*) czy NGF (ang. *nerve growth factor*). W przypadku gonadotropiny kosmówkowej ta struktura przestrzenna utworzona zostaje dzięki mostkom disiarczkowym w obrębie sześciu reszt cysteinowych podjednostki beta [15]. Postuluje się, że dzięki strukturalnej homologii gonadotropina kosmówkowa może podobnie jak wymienione wyżej czynniki wzrostu wpływać na komórki poprzez regulację ich proliferacji [16, 17, 18].

Głodek A, et al. Ludzka gonadotropina kosmówkowa – znany hormon o nieznanym działaniu.

Jedną z najistotniejszych modyfikacji potranslacyjnych, której podlegają łańcuchy białkowe CG jest przyłączenie reszt oligosacharydowych. Glikozylacja, obejmująca obie podjednostki, zachodzi poprzez dodanie kolejnych reszt cukrowych do asparaginy wiązaniem *N*-glikozydowym oraz do seryny i treoniny wiązaniem *O*-glikozydowym. Proste i rozgałęzione łańcuchy cukrowe zawierają acetyloglukozaminę, mannozę, galaktozę, fukozę i kwas sialowy i stanowią 25-40% masy hormonu [19].

Stopień glikozylacji ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej może być zróżnicowany pod względem ilości i rodzaju dołączonych reszt cukrowych. Przyłączone oligosacharydy mogą występować w formie prostych lub rozgałęzionych cząsteczek. Prowadzi to do powstania wariantów hormonu różniących się masą cząsteczkową. Podstawowy wariant CG posiada masę ok. 36,7 kDa, jednak zaobserwowano, że komórki trofoblastu mogą wydelać również cząsteczki o masie 38,5–40 kDa [19]. Warianty CG, o zwiększonej zawartości reszt cukrowych a przez to zwiększonej również masie cząsteczkowej określa się mianem hiperglikozylowanej gonadotropiny kosmówkowej (H-CG). Sugeruje się, że formy te pełnią odmienne jednak komplementarne funkcje biologiczne [14, 20].

Gonadotropina kosmówkowa w ciąży

Ludzka gonadotropina kosmówkowa jest hormonem wydzielanym przez komórki trofoblastu. Jej syntezę obserwuje się już w bardzo wczesnej fazie rozwoju zarodka. Szczegółowe badania potwierdziły, iż transkrypty genów obu podjednostek CG obecne są już na etapie 6-8 komórek, natomiast sekrecja białka rozpoczyna się na etapie blastocysty, od około siódmego dnia od zapłodnienia, [10]

W pierwszym trymestrze ciąży stężenie hormonu w osoczu krwi ulega podwojeniu średnio co 48-72 godziny. Najwyższy poziom CG obserwuje się około 11-13 tygodnia ciąży. W kolejnych tygodniach następuje spadek jego produkcji, jednak stosunkowo wysoki poziom utrzymuje się do końca ciąży [1, 3].

Odstępstwa od normy mogą świadczyć o zaburzeniach w rozwoju płodu i przebiegu ciąży. Niski poziom hormonu w porównaniu z ciążą prawidłową odnotowuje się przede wszystkim w ciąży ektopowej, w przypadkach samoistnych poronień. Może on również być wskaźnikiem niepowodzeń procedury zapłodnienia *in vitro*. Obniżony poziom hormonu w drugim trymestrze jest związany również z trisomią 18 chromosomu.

Z kolei znacząco podwyższony poziom gonadotropiny kosmówkowej w ciąży może świadczyć o występowaniu u dziecka trisomii chromosomu 21 [1, 3, 19, 21]. Pełna ocena ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych u płodu oprócz oznaczenia stężenia gonadotropiny kosmówkowej wymaga jednak dodatkowo analizy poziomu α -fetoproteiny, wolnego estriolu oraz przeprowadzenia badania ultrasonograficznego [2]. Podwyższone stężenie CG charakteryzuje zaśniad groniasty oraz rozrosty i nowotwory trofoblastu [1, 3, 19, 21].

W ciążach donoszonych gonadotropina kosmówkowa jest wykrywalna we krwi płożnic do trzydziestu dni po porodzie. W przypadkach zaśniadów groniastych i aborcji CG obecna jest we krwi kobiet nawet do 60 dni po zakończeniu ciąży. Badania wykazały, że okres półtrwania hormonu zmienia się w czasie. W ciągu pierwszych godzin po porodzie poziom CG gwałtownie spada ($T_{1/2}$ =5-9h), jednak później tempo rozpadu hormonu wyraźnie zwalnia ($T_{1/2}$ =22-32h) [22, 23].

Jak już wspomniano synteza funkcjonalnego hormonu wymaga niezależnej ekspresji genów kodujących podjednostkę alfa i beta. Podjednostka beta kodowana jest aż przez osiem genów, przy czym poziom ich ekspresji nie jest jednakowy. Dowiedziano, że w łożysku prawidłowym najbardziej aktywnym transkrypcyjnie genem jest *CGB5*. Znacznie niższa jest ekspresja pozostałych genów: *CGB3*, *CGB6*, *CGB7*, *CGB8*, *CGB9*, oraz *CGB1* i *CGB2*, które do niedawna uznawane były za pseudogeny [24]. Co ciekawe to głównie zmiany w poziomie ekspresji genów *CGB1* i *CGB2* zaobserwowano w przypadku poronień nawykowych [25, 26].

W przypadku ciąży ektopowych poziom ekspresji poszczególnych genów *CGB* w łożysku nie różni się od ich poziomu w ciąży prawidłowej. Znaczące różnice, które odnotowuje się w stężeniach hormonu w surowicy krwi ciężarnych (poziom znacznie niższy w przypadku ciąży ektopowych) mogą być związane z zaburzeniami transportu hormonu z łożyska do krwioobiegu [1].

Stężenie gonadotropiny kosmówkowej we krwi kobiet może różnić się także pomiędzy poszczególnymi ciążami o przebiegu fizjologicznym. Przypuszcza się, że u podłoża tych różnic leży mnogość genów kodujących podjednostkę beta i fakt, że w niektórych przypadkach ciąży prawidłowych niektóre z tych genów są bardziej aktywne [21].

W ciągu pierwszych 3-4 tygodni ciąży dominującą formą produkowanego hormonu stanowi hiperglikozylowana CG. W pierwszych dniach po zapłodnieniu jest to nawet 89% całkowitej ilości hormonu [1]. Sugeruje się, że cząsteczka H-CG pełni istotną rolę we wzroście inwazyjności komórek cytotrofoblastu. Potwierdzają to badania *in vitro* na linii komórkowej raka kosmówki, w których inkubacja komórek z H-CG prowadziła do podniesienia ich inwazyjności wyrażonej wzrostem migracji w przeznaczonym do tego podłożu. Efektu tego nie zaobserwowano, gdy do stymulacji użyta została forma hormonu o mniejszej zawartości reszt cukrowych [20]. Co więcej zaobserwowano, że H-CG pobudza komórki kosmówki do wzrostu i podziałów. Można zatem przypuszczać, że wariant ten pełni kluczową rolę w implantacji zarodka, tym samym decydując o utrzymaniu ciąży, na wczesnych jej etapach.

Forma hiperglikozylowana hormonu, wydzielana przez nieodróżnioną komórki trofoblastu, wraz z formowaniem się syncytiotrofoblastu stopniowo zastępowana jest wariantem o mniejszym stopniu glikozylacji. Niemniej jednak, oba warianty CG produkowane są w różnych proporcjach w organizmie matki przez cały okres trwania ciąży, co dowodzi, że działają one synergistycznie. O ile H-CG wydaje się mieć większe znaczenie w pierwszym trymestrze ciąży, nie mniej istotne jest działanie w tym okresie CG o mniejszej glikozylacji [20, 27].

Niedobór zwłaszcza hiperglikozylowanej CG może być jedną z przyczyn nieprawidłowej implantacji kosmków, co prowadzi do ich hipoksji. Skutkiem tych zaburzeń może być wzrost ciśnienia tętniczego matki i pojawienie się objawów preeklampsji [19, 28].

Na wczesnych etapach rozwoju ciąży, ludzka gonadotropina kosmówkowa poprzez oddziaływanie na receptor LH/CG indukuje wzrost i ekspansję tętnic spiralnych miometrium. Wykazano ponadto, że hormon promuje fuzję kosmków cytotrofoblastu i rozwój syncytiotrofoblastu [1].

Jedną z podstawowych i najwcześniej poznanych funkcji gonadotropiny kosmówkowej jest kontrola wydzielania hormonów

steroidowych w ciałku żółtym. W cyklu, w którym nie dochodzi do zapłodnienia ciałko żółte zanika, powodując spadek stężenia progesteronu prowadzący do menstruacji. CG stanowi biochemiczny sygnał obecności zarodka, który zapobiega regresji ciałka żółtego i podtrzymując produkcję progesteronu umożliwia implantację [30]. Od około 6. tygodnia po zapłodnieniu łożysko zaczyna wydzielać progesteron niezależnie od ciałka żółtego, jednak stała sekrecja CG jest niezbędna dla przebiegu innych procesów opisanych poniżej [30].

Dowodzono, że CG wpływa na funkcje wydzielnicze błonki gruczołowej oraz różnicowanie doczesnowe błony śluzowej macicy. Efekt ten wywiera poprzez stymulację syntezy aktywnych fibroblastów mięśni gładkich (α SMA) błony śluzowej macicy [31]. Białko α SMA regulując syntezę wybranych czynników wzrostu kontroluje migrację trofoblastu [32]. Wpływając na grubość błony śluzowej macicy, CG zwiększa szanse na zagnieżdżenie zarodka, co ma istotne znaczenie, zwłaszcza w przypadku wspomaganego rozrodu [33]. Gonadotropina kosmówkowa jest także kluczowym elementem regulującym proces angiogenezy w kosmówce i łożysku. Jej rola polega głównie na aktywacji ekspresji czynników angiogennych takich jak czynnik wzrostu naczyń (VEGF), receptory czynnika wzrostu naczyń (VEGFR-1, VEGFR-2) czy angiopoetyna (Ang-1) [34].

Liczne badania wykazują, że ludzka gonadotropina kosmówkowa pełni również funkcje immunomodulujące [35]. Dowiedzono, że CG kontroluje działanie makrofagów, które podczas ciąży warunkują obronę organizmu matki przed drobnoustrojami i są odpowiedzialne za usuwanie apoptotycznych komórek łożyska oraz osłabiają odpowiedź matczynej odpornościowej na ojcowskie antygeny ekspozowane przez płód. Modułacja aktywności makrofagów pozwala kontrolować towarzyszącą ciąży stan zapalny, powstały po implantacji zarodka [36]. Za zapewnienie immunotolerancji wobec płodu odpowiada także subpopulacja regulatorowych limfocytów T o fenotypie $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$. Ich niedobór stwierdzono w przypadkach spontanicznych jak i nawrotowych poronień. Migracja regulatorowych limfocytów T z ustroju do tkanek łożyska i doczesnej kontrolowana jest przez CG pełniącą funkcję chemoatraktanta [37]. Hormon działa również na inne komórki układu odpornościowego matki. Stymulacja gonadotropiną kosmówkową prowadzi do intensywnej proliferacji komórek NK (NK- natural killer cells) o fenotypie $CD56^{bright} CD16^{dim}$. Ten rodzaj komórek (uNK) jest charakterystyczny dla endometrium macicy i warunkuje prawidłowy przebieg ciąży. Wykazano, iż dzięki obecności CG komórki uNK stanowią w pierwszym trymestrze ciąży dominującą frakcję leukocytów [38].

CG w kancerogenezie

Oprócz ciąży, rozrostów i nowotworów trofoblastu ludzka gonadotropina kosmówkowa wydzielana jest również przez wiele nowotworów pochodzenia niotrofoblastycznego. Ekspresję CG potwierdzono między innymi w guzach: pęcherza, płuc, piersi, trzustki, jamy ustnej, nerek, prostaty, odbytu, jelita grubego, sromu, szyjki macicy, jajnika i endometrium [24, 39, 40, 41].

Co ciekawe, w przypadku nowotworów gonadotropina kosmówkowa nie zawsze wydzielana jest w postaci klasycznych heterodimerów zbudowanych w podjednostek alfa i beta. Dowiedzono, że to raczej sekrecja wolnej podjednostki beta jest cechą charakterystyczną szereg guzów różnego pochodzenia. Jedno-

ześnie wykryto, że CGB może tworzyć homodimery CGB/CGB (CGBB) [17].

Podobnie jak w ciąży ekspresja poszczególnych genów kodujących podjednostkę beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w nowotworach jest niejednorodna. Dowiedzono jednak, że poziom transkrypcji tych genów wzrasta wraz z zaawansowaniem procesu nowotworowego [24].

Nowotwory charakteryzujące się wydzielaniem CG, zwłaszcza obecnością hiperglikozylowanej wolnej podjednostki beta, są bardziej odporne na leczenie i mają większy potencjał tworzenia przerzutów, co związane jest z gorszym rokowaniem [27].

H-CG jest w przypadku nowotworów najpowszechniej występującym wariantem CG. Jej obecność wykryto zarówno w nowotworach trofoblastu jak i u pacjentów z nowotworami macicy, jelita, pęcherza moczowego, płuc. H-CG jest także podstawową formą CG produkowaną przez nowotwory germinalne człowieka m.in. jąder i jajników [14, 42].

Mechanizm działania gonadotropiny kosmówkowej w nowotworach nie jest do końca poznany, jednak postuluje się, że jest on odpowiedzialny za zahamowanie procesów, które prowadzą do śmierci komórek zmienionych nowotworowo [39, 41].

Gonadotropina kosmówkowa i wolna podjednostka beta działają na komórki w sposób auto- i parakrynowy. Białko produkowane przez komórki nowotworowe wydzielane jest do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie poprzez połączenie się z odpowiednim receptorem na powierzchni błony komórkowej wywiera efekt biologiczny.

Klasyczny mechanizm działania CG, aktywny w czasie ciąży, pośredniczony jest przez receptor LH/CGR. Stymulacja receptora przez przyłączenie do niego heterodimeru CG prowadzi w komórce do uruchomienia kaskady sygnałów związanych ze wzrostem aktywności cykazy adenylowej i wzrostu poziomu cAMP. Sygnał ten zostaje przekazany do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do aktywacji transkrypcji odpowiednich genów [43].

Ekspresja receptora LH/CGR umożliwiająca działanie CG została potwierdzona w licznych guzach, stąd uważa się, że klasyczny mechanizm działania hormonu może być aktywny również w nowotworach. Jednocześnie udowodniono, że nie wszystkie guzy wydzielające gonadotropinę kosmówkową charakteryzują się obecnością receptora LH/CGR. To z kolei wskazuje na możliwość istnienia alternatywnego mechanizmu działania hormonu i jego wolnej podjednostki beta [44].

Jedną z hipotez wyjaśniającą biologiczne działanie CGB w rakach bazuje na wspomnianym już strukturalnym podobieństwie hormonu do czynników wzrostu posiadających motyw węzła cysteinowego. Postuluje się, że homologia strukturalna, która jest wyjątkowo wyraźna w przypadku homodimerów CGBB, pozwala gonadotropinie kosmówkowej łączyć się kompetycyjnie z receptorami dla tych czynników [18]. Za taką hipotezą przemawiają badania nad wpływem wolnej podjednostki beta (CGB) i jej homodimeru (CGBB) na wzrost liczebności komórek raka pęcherza hodowanych *in vitro*. Dowodzą one, że CGB wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do TGF β hamując apoptozę komórek nabłonkowych, a prawdopodobny mechanizm polega na zablokowaniu receptora dla TGF β – TGFBR2 (ang. *transforming growth factor beta receptor type 2*) [16].

Argumentów potwierdzających hipotezę o antyapoptotycznym działaniu CGB w rakach dostarczają też doświadczenia,

Głodek A, et al. Ludzka gonadotropina kosmówkowa – znany hormon o nieznanym działaniu.

w których hamowano ekspresję genów kodujących CGB. Wyniki tych badań dowodzą, że zablokowanie ekspresji podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej prowadzi do śmierci komórek nowotworowych na drodze apoptozy. Zjawisko to zostało potwierdzone w badaniach z użyciem alternatywnych metod wyciszania genów za pomocą zmodyfikowanych cząstek U1 snRNA i antysensownego RNA [45, 46].

Nową możliwością wyjaśnienia działania CG w nowotworach są wyniki badań nad steroidogenezą. Dowodzą one, że oddziaływanie podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej z receptorem LH/CGR może prowadzić do uruchomienia szlaków sygnałowych związanych ze szlakiem kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK), stanowiących jedno z ogniw szlaku sygnałowego kinaz MAPK, a także białkowej kinazy B (PKB/Akt) [47, 48, 49]. Teoria ta zasługuje na szczególną uwagę ze względu na rolę obu typów kinaz w regulacji cyklu komórkowego, apoptozy i patogenezie nowotworów [50, 51].

Oprócz roli regulatora procesów proliferacji i apoptozy przypuszcza się, że podobnie jak podczas ciąży, gdy CG przyczynia się do wzrostu tolerancji układu immunologicznego matki na rozwijający się płód, tak i podczas nowotworzenia CG może doprowadzić do wytworzenia tolerancji na antygeny nowotworowe [1].

Dodatkowo, zarówno w ciąży jak i w nowotworach CG może stanowić istotny dla wzrostu guza czynnik angiogeny. Potwierdzają to badania wykazujące, że gonadotropina kosmówkowa promuje proces neowaskularyzacji przez stymulację migracji komórek nabłonkowych i tworzenie sieci nowych naczyń [52].

Obok szeregu dowodów świadczących o negatywnej roli pełnionej przez CG podczas powstawania i rozwoju nowotworu istnieją również doniesienia wykazujące, że gonadotropina kosmówkowa może wywierać także efekt przeciwny. Doświadczenia prowadzone nad rakiem piersi wykazały, że ekspresja CGB obniża potencjał proliferacyjny ludzkich i mysich komórek raka *in vivo* oraz inwazyjność komórek ludzkich raka w warunkach *in vitro* [53]. CGB wpływa również na zmniejszenie masy guzów piersi u myszy ze wszczepionymi komórkami wykazującymi nadekspresję CGB. Fakt ten nie został jednak, dotychczas potwierdzony badaniami klinicznymi [54, 55].

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań dowodzą, iż ludzka gonadotropina kosmówkowa jest hormonem produkowanym głównie w ciąży, odpowiedzialnym za prawidłowy rozwój płodu. Ponadto bierze ona czynny udział w powstawaniu i wzroście szeregu guzów różnego pochodzenia. Jak dotąd nie wyjaśniono jednoznacznie, w jaki sposób w komórkach nowotworowych dochodzi do aktywacji genów kodujących ludzką gonadotropinę kosmówkową ani jakie są mechanizmy działania tego hormonu.

Poznanie szlaków pośredniczonych przez CG powinno zaowocować w przyszłości wyznaczeniem nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych zarówno w przypadku przebiegu ciąży jak i choroby nowotworowej.

Dofinansowanie pracy: projekty badawcze MNiSW nr: NN407275439

Piśmiennictwo:

1. Cole L. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009, 7, 1–37.
2. Buyalos R, Glassman L, Rifka S, [et al.]. Serum beta-human chorionic gonadotropin, estradiol and progesterone as early predictors of pathologic pregnancy. *J Reprod Med.* 1992, 37, 261–266.
3. Cole L. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009, 9, 51–73.
4. Conn P, Crowley W Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med.* 1994, 45, 391–405.
5. Davies S, Bax C, Chazaki E, [et al.]. Regulation of endometrial cancer cell growth by luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). *Br J Cancer.* 2000, 83, 1730–1734.
6. Ryan R, Charlesworth M, Maccormick D, [et al.]. The Glycoprotein hormones: recent studies of structure-function relationships. *FJ reviews.* 1988, 2, 2661–2669.
7. Hallast P, Rull K, Laan M. The evolution and genomic landscape of CGB1 and CGB2 genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2007, 2, 2–11.
8. Julier C, Weil D, Couillon P, [et al.]. The beta chorionic gonadotropin-beta luteinizing gene cluster maps to human chromosome 19. *Hum Genet.* 1984, 67, 174–177.
9. Policastro P, Daniels-McQueen S, Carle G, [et al.]. A map of the hCG1-LH1 gene cluster. *J Biol Chem.* 1986, 261, 5907–5916.
10. Jameson J, Hollenberg A. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev.* 1993, 14, 203–221.
11. Johnson W, Jameson L. AP-2 (Activating Protein 2) and Sp1 (Selective Promoter Factor 1) Regulatory Elements Play Distinct Roles in Control of Basal Activity and Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate Responsiveness of the Human Chorionic Gonadotropin-β Promoter. *Mol Endocrinol.* 1999, 13, 1963–1975.
12. Campaign J, Gutkin D, Cox S. Differential DNA Methylation of The Chorionic Gonadotropin β-Subunit Multigene Family. *Mol Endocrinol.* 1993, 7, 1331–1346.
13. Campaign J, Gutkin D, Cox S. Differential DNA Methylation of The Chorionic Gonadotropin β-Subunit Multigene Family. *Mol Endocrinol.* 1993, 7, 1331–1346.
14. de Medeiros S, Norman R. Human chorionic gonadotropin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights; *Hum Reprod Update.* 2009, 15, 69–95.
15. Laphorn A, Harris D, Littlejohn A, [et al.]. Crystal structure of hCG. *Nature.* 1994, 369, 455–461.
16. Butler S, Ikram M, Mathieu S, [et al.]. The increase in bladder carcinoma cell population induced by the free beta subunit of human chorionic gonadotropin is a result of an anti-apoptosis effect and not cell proliferation. *Br J Cancer.* 2000, 82, 1553–1556.
17. Butler S, Iles R. The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotropin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects. *Tumour Biol.* 2004, 25, 18–23.
18. Iles R, Chard T. Molecular insights into the structure and function of human chorionic gonadotropin. *J Mol Endocrinol.* 1993, 10, 217–234.
19. Cole L. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009, 9, 51–73.
20. Cole L. Hyperglycosylated HCG. *Placenta.* 2007, 28, 977–986.
21. Cole L. Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 204, 349 e1–7.
22. Midgley A Jr, Jaffe R. Regulation of human gonadotropins. II. Disappearance of human chorionic gonadotropin following delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968, 28, 1712–1718.
23. Pastorlidge G, Goldstein D, Kosasa T, [et al.]. Serum chorionic gonadotropin activity after molar pregnancy, therapeutic abortion, and term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1974, 118, 293–294.
24. Hotakainen K, Lintula S, Jarvinen R, [et al.]. Overexpression of human chorionic gonadotropin beta genes 3, 5, 8 in tumor tissue and urinary cells of bladder cancer patients. *Tumour Biol.* 2007, 28, 52–56.
25. Rull K, Laan M. Expression of beta-subunit of HCG genes during normal and failed pregnancy. *Hum Reprod.* 2005, 20, 3360–3368.
26. Rull K, Nagimaja L, Ulander V, [et al.]. Chorionic gonadotropin beta-gene variants are associated with recurrent miscarriage in two European population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93, 4697–706.
27. Cole L, Khanlian S. Hyperglycosylated hCG: a variant with separate biological functions to regulate hCG. *Mol Cell Endocrinol.* 2007, 2, 228–236.
28. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, [et al.]. Potential markers of preeclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009, 14, 1–14.
29. Srisuparp S, Strakova Z, Fazlebas A. The Role of Chorionic Gonadotropin (CG) in Blastocyst Implantation; *Archives of Medical Research.* 2001, 32, 627–634.
30. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med.* 2001, 19, 37–47.
31. Christensen S, Verhage H, Nowak G, [et al.]. Smooth muscle myosin II and alpha smooth muscle actin expression in the baboon (Papio anubis) uterus is associated with glandular secretory activity and stromal cell transformation. *Biol Reprod.* 1995, 53, 598–608.
32. Kim J, Jaffe R, Fazlebas A. Blastocyst invasion and the stromal response in primates. *Hum Reprod.* 1999, 14, 45–55.
33. Szmied M, Sypa P, Niemiec T, [et al.]. Regulation of apoptosis in endometrium preparation for menstruation or embryo implantation. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 856–859.

Głodek A, et al. *Ludzka gonadotropina kosmówkowa – znany hormon o nieznanym działaniu*.

KOMUNIKAT

34. Reisinger K, Baal N, Mckinnon T, [et al.]. The gonadotropins: tissue-specific angiogenic factors? *Mol Cell Endocrinol.* 2007, 269, 65–80.
35. Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, [et al.]. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J Reprod Immunol.* 2010, 85, 93–98.
36. Wang H, Coppens J, Van Helden-Meeuwens C, [et al.]. Chorionic gonadotropin alleviates thioglycollate-induced peritonitis by affecting macrophage function. *J Leukoc Biol.* 2009, 86, 361–370.
37. Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, [et al.]. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol.* 2009, 182, 5488–5497.
38. Kane N, Kelly R, Saunders P, [et al.]. Proliferation of uterine natural killer cells is induced by hCG and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology.* 2009, 150, 2882–2888.
39. Acevedo H, Tong J, Hartssock R. Human chorionic gonadotropin-beta subunit gene expression in cultured human fetal and cancer cells of different types and origins. *Cancer.* 1995, 76, 1467–1475.
40. Higashida T, Koizumi T, Yamaguchi S, [et al.]. Ovarian malignant mixed mesodermal tumor producing the free form of the beta subunit of human chorionic gonadotropin. *Int J Clin Oncol.* 2001, 6, 97–100.
41. Iles R, Delves P, Butler S. Does hCG or hCGβ play a role in cancer cell biology? *Mol Cell Endocrinol.* 2010, 329, 62–70.
42. Cole L, Butler S. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and human chorionic gonadotropin free beta-subunit: tumor markers and tumor promoters. *J Reprod Med.* 2008, 53, 499–512.
43. Jankowska A, Andrusiewicz M, Grabowski J, [et al.]. Coexpression of human chorionic gonadotropin beta subunit and its receptor in nontrophoblastic gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008, 18, 1102–1107.
44. Huhtaniemi I. Are gonadotrophins tumorigenic - A critical review of clinical and experimental data. *Mol Cell Endocrinol.* 2010, 25, 56–61.
45. Jankowska A, Gunderson SI, Andrusiewicz M, [et al.]. Reduction of human chorionic gonadotropin beta subunit expression by modified U1 snRNA caused apoptosis on cervical cancer cells. *Mol Cancer.* 2008, 7, 1–9.
46. Hamada A, Nakabayashi K, Sato A, [et al.]. Transfection of antisense chorionic gonadotropin beta gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 4873–4879.
47. Prast J, Saleh L, Husslein H, [et al.]. Human chorionic gonadotropin stimulates trophoblast invasion through extracellularly regulated kinase and AKT signaling. *Endocrinology.* 2008, 149, 979–987.
48. Tai P, Shiraishi K, Ascoli M. Activation of the lutropin/choriogonadotropin receptor inhibits apoptosis of immature Leydig cells in primary culture. *Endocrinology.* 2009, 150, 3766–3773.
49. Jiang B, Liu L. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv Cancer Res.* 2009, 102, 19–65.
50. Mccubrey J, Steelman L, Abrams S, [et al.]. Roles of the RAF/MEK/ERK and PI3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation and drug resistance. *Adv Enzyme Regul.* 2006, 46, 249–257.
51. Roberts P, Der C. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene.* 2007, 26, 3291–3310.
52. Zygumt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, [et al.]. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 5290–5296.
53. Jacobson H, Lemanski N, Agarwal A, [et al.]. A proposed unified mechanism for the reduction of human breast cancer risk by the hormones of pregnancy. *Cancer Prev Res.* 2010, 3, 212–220.
54. Rao C, Li X, Manna S, [et al.]. Human chorionic gonadotropin decreases proliferation and invasion of breast cancer MCF-7 cells by inhibiting NF-kappaB and AP-1 activation. *J Biol Chem.* 2004, 279, 25503–25510.
55. Shi S, Xu L, Zhao G, [et al.]. Apoptosis and tumor inhibition induced by human chorionic gonadotropin beta in mouse breast carcinoma. *J Mol Med.* 2006, 84, 933–941.

SEKCJA PERINATOLOGII PTG

oraz

I KATEDRA I KLINIKA POŁOŻNICTWA
I GINEKOLOGII
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

organizują

KONFERENCJĘ NAUKOWO-SZKOLENIOWĄ

Ginekologia, położnictwo
i co dalej?

1 grudnia 2012 r.

WARSZAWA

Hotel Courtyard by Marriott Warsaw Airport

Tematyka Konferencji:**Położnictwo:****CIĄŻA PO CIĘCIU CESARSKIM – WYZWANIE XXI WIEKU**

- Ciąża w bliźniętach – rozpoznanie i postępowanie.
- Łożysko wrastające w bliźnięta – diagnostyka.
- Ocena bliźniąt po cięciu cesarskim w USG – jaką ma wartość diagnostyczną.
- Poród drogami natury po cięciu cesarskim – kiedy można próbować.
- Kolejne cięcia cesarskie – problemy operacyjne.
- Powikłania połogowe po cięciu cesarskim.
- Laktacja po cięciu cesarskim.

Ginekologia:**PATOLOGIE JAMY MACICY – NOWOCZESNE ASPEKTY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO**

- Diagnostyka ultrasonograficzna jamy macicy – nowe techniki wizualizacji.
- Histeroskopia – klasyczna czy Betocchiego?
- Pipelle – czy zastąpią diagnostyczne wyłęczkowania jamy macicy.
- Rozrosty endometrium – problemy diagnostyki histopatologicznej
- Hormonalne leczenie rozrostów endometrium – kiedy i jak.
- Hormonoterapia zastępcza a ryzyko raka endometrium – jak kontrolować endometrium.
- Leczenie operacyjne raka endometrium u otyłych - wyzwanie XXI wieku.

PODZAS KONFERENCJI ODBĘDZIE SIĘ ZEBRANIE
SPRAWOZDAWCZO-WYBORCZE SEKCJI PERINATOLOGII PTGSzczegółowe informacje i rejestracja Konferencji na stronie
internetowej: **www.ginekologia.viamedica.pl**

Serdecznie zapraszam,

Prof. dr hab. n med. Mirosław Wielgoś