

Endokrinologie fetomaternální jednotky, se zaměřením na metabolity progesteronu

Doc. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Přednosta: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Progesteron plní u člověka od začátku těhotenství až do jeho porodu zcela zásadní fyziologickou roli. Při oplození nastává vlivem progesteronu přeměna endometria v deciduu a podpora nidace oplodněného vejce. Tento steroidní hormon se pak podílí i na stabilizaci celého průběhu těhotenství, když progesteron způsobuje relaxaci myometria. Avšak vedle progesteronu mohou být biologicky aktivní i jeho další metabolity. Tyto metabolity se vážou prostřednictvím receptorů γ -aminomáselné kyseliny na extracelulární neurotransmitterové receptory buněčných membrán a ovlivňují jejich propustnost pro ionty. Obecně se označují jako neuroaktivní steroidy. V případě progesteronu jde konkrétně o neuroaktivní steroidy pregnanolonového typu. Mechanismus působení neuroaktivních steroidů je negenomový a jejich účinek je proto oproti běžně genomově fungujícím steroidům velmi rychlý. Neuroaktivní steroidy jsou u těhotné ženy oproti stavu mimo těhotenství produkovány o jeden a více řádů vyšším množstvím. Na jejich tvorbě se v těhotenství podílí zejména nadledviny plodu a placenta a také játra plodu i matky. Placentární a fetální kompartmenty jsou velice těsně propojeny, i z hlediska tvorby a účinku neuroaktivních steroidů tvoří fetomaternální jednotku. Neuroaktivní steroidy existují ve volné i konjugované formě. Neuroaktivní steroidy placentou procházejí do mateřského oběhu. Jejich funkce v těle těhotné/rodičky však není dosud zcela objasněna. Očekává se, že mají podíl na stabilizaci těhotenství, a na druhé straně mohou být i jedním z mediátorů začátku porodní činnosti děložního svalů. Neuroaktivní steroidy se zřejmě účastní i neurohumorální stresové reakce ženy během porodu a s vysokou pravděpodobností se podílejí i na změnách poporodního duševního chování matky. V peripartálním období budou mít pravděpodobně i ochranný účinek proti hypoxii mozku plodu.

Výsledky práce perinatologického a endokrinologického týmu:

1. Na základě sběru biologického materiálu nám podařilo stanovit analytickou metodu pro diagnostiku neuroaktivních steroidů, metabolitů progesteronu u těhotných žen.
2. S využitím této metodiky jsme popsali profil neuroaktivních steroidů v průběhu celého těhotenství a porodu.
3. Následně jsme nezávisle na sobě, současně s vědecko-výzkumným týmem Pearsona Murphyho v Kanadě, změřili hladiny pregnanolonových izomerů, včetně jejich konjugátů ve smíšené pupečnickové krvi.
4. Později jsme tuto analýzu v pupečnickové krvi provedli dokonce odděleně. Stanovili jsme arterio-venózní diferenciaci, určili jsme koncentraci neuroaktivních steroidů vzniklých z progesteronu separátně v arterii a véně pupečnicku a v plodové vodě.
5. Dále jsme popsali profil těchto neuroaktivních steroidů v období během porodu a zejména po porodu. Diagnostikovali jsme dramatický pokles koncentrace neuroaktivních metabolitů progesteronu, které ovlivňují plasticitu GABA receptorů.

Tři nejvýznamnější publikace:

PAŘÍZEK A, HILL M, KANCHEVA R, HAVLÍKOVÁ H, KANCHEVA L, CINDR J, PAŠKOVÁ A, POUZAR V, ČERNÝ I, DRBOHLAV P, HÁJEK Z, STÁRKA L. Neuroactive pregnanolone isomers during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90(1): 395–403. ISSN 0021-972X.

IF = 6,020

PAŘÍZEK A, KOUCKÝ M, DUŠKOVÁ M. Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jan; 139: 159–65. ISSN 0960-0760.

IF = 3,628

PAŠKOVÁ A, PAŘÍZEK A, HILL M, VELÍKOVÁ M, KUBÁTOVÁ J, DUŠKOVÁ M, ADAMCOVÁ K, KOUCKÝ M, SIMJAK P, ČERNÝ A, STÁRKA L. Steroid metabolome in the umbilical cord: Is it necessary to differentiate between arterial and venous blood? *Physiol Res.* 2013; 124(1): 72–6. ISSN 0862-8408. (korespondující autor)

IF = 1,487

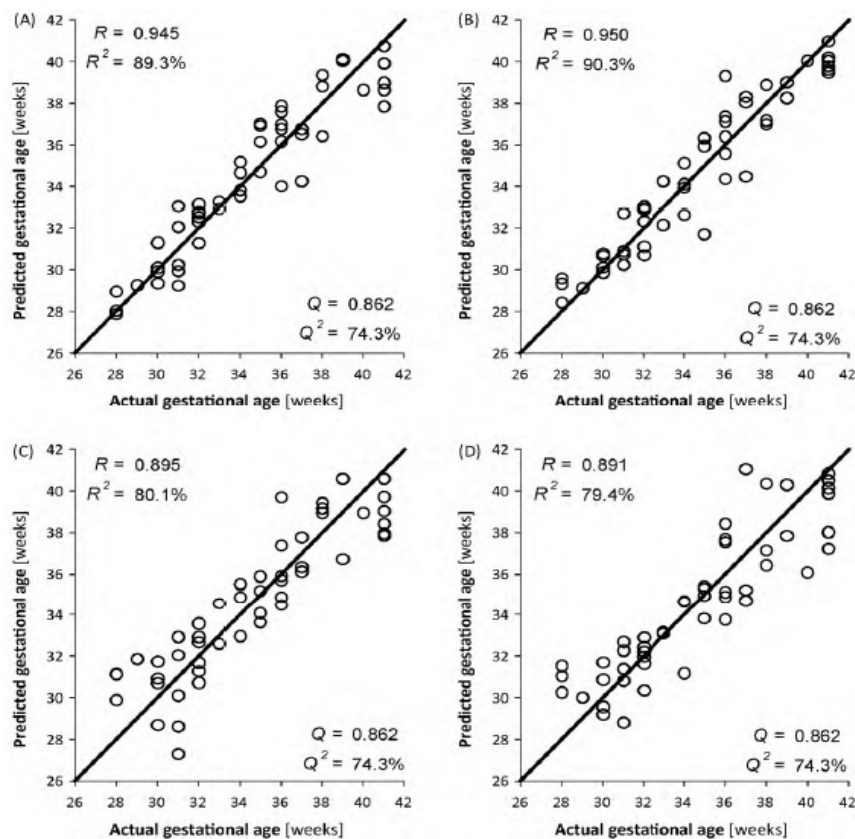


Fig. 6. Comparison of predictivity of OPLS models in predicting gestational age from steroid levels in the plasma from the umbilical artery (UA), umbilical vein (UV) and maternal cubital vein (MV) and in amniotic fluid (AF); R^2 is the percent of variation of the matrix of the dependent variable Y (gestational age) explained by the OPLS model. R^2 or R is a measure of fit, i.e. how well the model fits the data. A large R^2 (close to 1) is a necessary condition for a good model; Q^2 is the percent of variation of the matrix of the dependent variable Y explained by the OPLS, predicted by the model according to cross validation. Q^2 indicates how well the model predicts new data. A large Q^2 ($Q^2 > 0.5$) indicates good predictivity.

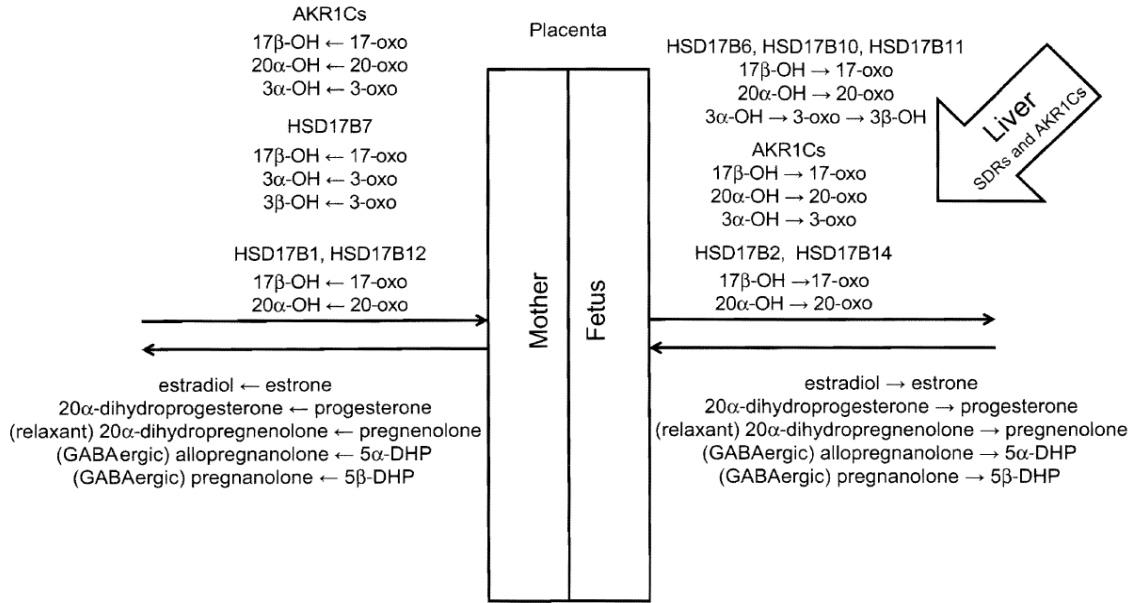


Figure 8 Simplified scheme of the effects of placental oxidoreductases in human late pregnancy.

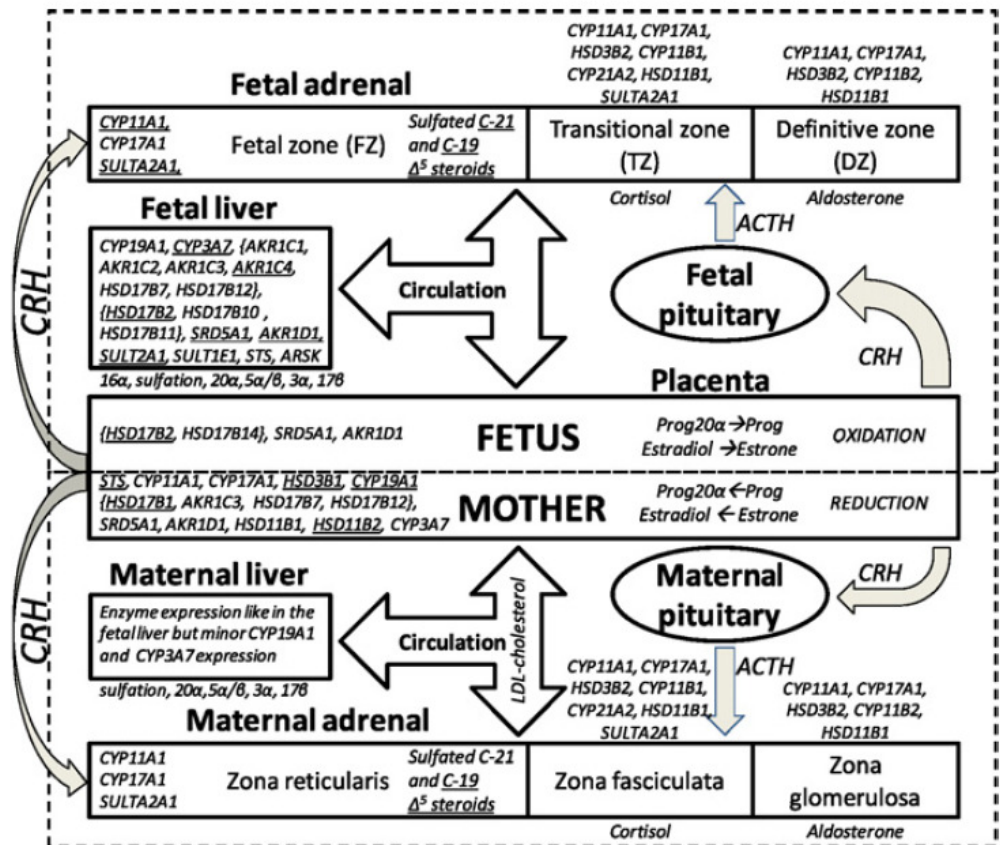


Fig. 1. Simplified scheme of steroidogenesis in human late pregnancy.