

Pécsi Tudományegyetem  
Egészségtudományi Kar  
Egészségtudományi Doktori Iskola



**Doktori (Ph.D.) értekezés**

**Az angiogenesisist szabályozó gének placentaris génaktivitás-változása méhen  
belüli növekedési visszamaradás esetén**

**Dr. Szentpéteri Imre**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Témavezető: Dr. Joó József Gábor**

Pécs, 2015



## Összefoglaló

### **Az angiogenezist szabályozó gének placentáris génaktivitás-változása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén**

*Dr. Szentpéteri Imre*

Témavezető: Dr. Joó József Gábor Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar,

Egészségtudományi Doktori Iskola, 2015

Program: PR-5 REPRODUKCIOS EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

R-24-es program: Krónikus betegségek, veleszületett fejlődési rendellenességek és szülészeti kórképek kórereditének genetikai tényezői

A méhen belüli növekedési visszamaradás multifaktoriális hátterű terhespatológiai kórkép. Miközben az állapot kialakulásában fontos szerepet játszó környezeti tényezőkről viszonylag széles ismeretanyag hozzáférhető, addig a genetikai hajlam tekintetében rendelkezésre álló ismeretek szűkösek. Minthogy az intrauterin retardáció kifejlődésében a méhlepény funkciózavara igen gyakran azonosítható, a predispozíció vonatkozásában szóba jövő gének, géncsoportok vizsgálata szempontjából a placenta, illetve az abból nyert minta nagy jelentőséggel bírhat.

E gének közül is különösen nagy jelentőségűek az angiogenezis szabályozásában részt vevők, minthogy a méhlepény élettani működése szorosan összefügg a megfelelő placentáris keringéssel, az optimális vérrellátással. Az érképződés, érfejlődés biológiai mechanizmusa a pro- és antiangiogenetikus gének működési egyensúlyán alapszik, melynek megbomlása intrauterin retardáció kialakulásához vezethet.

A két általunk vizsgált, angiogenezis szabályozásában részt vevő gén biológiai szerepét tekintve az antiangiogenetikus hatású endoglin fokozott méhlepényi expressziója a lepényszövetben működészavart hoz létre, mely az oxigénellátás romlásához vezet. Ez a hypoxigenizáció stimulálja a fokozott placentáris VEGF-A-expressziót, mely angiogenetikus hatása révén a keringési viszonyok vaszkuláris hátterét igyekszik javítani.

E két gén működésére további klinikai jellemzők (az IUGR súlyossági foka, gesztációs kor a szüléskor) lehetnek – változó mértékben – hatással.

Terhelő saját vagy családi előzmény, esetleg előreláthatóan magas környezeti kockázat esetén a méhlepény-szöveti génexpressziós vizsgálatok már a várandósság első harmadában előre jelezhetik a kórkép későbbi kialakulásának a veszélyét. Mivel napjainkban a nők egyre későbbi életkorban vállalnak terhességet, így a magzati kromoszóma-rendellenességek magasabb kockázata

okán végzett chorionboholy-vizsgálatok módot adhatnak génexpressziós vizsgálatok végzésére is, melyek akár a méhen belüli növekedési visszamaradás későbbi kialakulásának lehetőségére utalhatnak. A klinikai alkalmazás további perspektíváit nyithatják meg azok a vizsgálatok, melyek a méhen belüli növekedési visszamaradás etiológiai faktoraiként szóba jövő gének méhlepényi aktivitásával párhuzamosan az anyai szérumból végzett hasonló analízis végzését céloznák, hiszen ez lehetőséget nyújtana a kórkép széles körben történő, nem-invazív szűrésére.

## BEVEZETÉS

A várandósság, a magzat méhen belüli fejlődése bonyolult, sok tényező egyensúlyán nyugvó élettani folyamat. A méhen belüli növekedés lelassulását méhen belüli növekedési visszamaradásnak (intrauterine growth restriction; IUGR) nevezzük. Ez a kórkép egyike a leggyakoribb és legjelentősebb terhespatológiai kórképeknek. Jelentőségét nemcsak a hozzá társuló magasabb perinatális morbiditás és mortalitás adja, hanem hosszútávú, postnatális – elsősorban neurológiai- deficit formájában jelentkező következményei.

Az intrauterin retardáció okaként anyai, magzati és környezeti tényezők mellett gyakran a méhlepény ismeretlen eredetű funkciózavara azonosítható. A maternális okok között elsődlegesen a különböző anyai betegségeket kell említeni, melyek a terhesség kiviselését nehezíthetik és a magzat intrauterin oxigén- és tápanyagellátottságát ronthatják, ugyanakkor lényeges a megfelelő energiabevitel, táplálkozás kérdése is. A magzati okok között a congenitalis malformációkon túl a méhen belüli fertőzéseket kell hangsúlyozni. A környezeti tényezők igen sokrétűek lehetnek: az alkohol-, nikotin- vagy drogabuszus, a környezetből származó ionizáló sugárterhelés vagy vegyi anyag-expozíció szintén lényeges etiológiai tényezők. Az összes kórerediti faktor között a leggyakoribb, ám tudományosan a legkevésbé feltárt a méhlepény funkciózavara, mely összefüggésben állhat rendellenes placentációval, a placenta gyulladásával, részleges leválásával, de akár a köldökzsinór rendellenességeivel így pl. arteria umbilicalis singularis-szal is.

A magzat méhen belüli növekedésének alapvető energetikai és oxigenizációs feltételeit a méhlepény biztosítja, így hát ezt kell a magzati növekedés kulcsszervének tekintenünk. E folyamat komplex genetikai-endokrin szabályozás alatt áll. Az e folyamatban szerepet játszó gének számos élettani folyamat irányításában működnek közre és működésváltozásuk kóros méhen belüli növekedés kialakulásához vezethet. A méhlepény élettani működésének alapvető feltétele a megfelelő placentáris keringés, ez pedig szorosan összefügg a lepényi érhalózat megfelelő állapotával, kiterjedtségével, működésével. Vizsgálataim a magzat méhen belüli növekedésében részt vevő angiogenetikus hatású gének közül kettő, a vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) és az endoglin gén placentáris expressziójának elemzésére irányultak; e gének expressziós aktivitásának elemzéséből további kliniko-demográfiai adatok tükrében számos, a méhen belüli növekedési visszamaradás kórereditének feltárása szempontjából hasznosítható következtetés levonására nyílhat mód.

## CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásom fő célja a méhlepényi működészavar hátterében álló patológiás placentáris vérkeringés angiogenetikus faktorainak a vizsgálata volt. A legjelentősebbek közé tartozó egy-egy pro- és antiangiogenetikus gén (VEGF-A és endoglin) lepényi expresszióját vizsgálva igyekeztem a méhlepényi érképződés folyamatának patológiás változásait feltárni. A számos rendelkezésre álló klinikai adat birtokában ugyancsak vizsgálati célom volt a különböző génexpressziós eredményeket a klinikai információk tükrében értelmezni, esetleges hipotéziseket felállítani. Ezek közül is az anyai életkor, a gesztációs kor, az újszülöttek nemi megoszlása, a várandósság alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-változás, a szülés módja, illetve az esetleges fenyegető intrauterin asphyxia különösen lehetővé tették a génexpressziós eredmények gyakorlatcentrikus értelmezését.

Génexpressziós vizsgálati eredményeim statisztikai elemzéséhez – az irodalomban található hasonló jellegű tanulmányok esetszámaihoz is mérten – megfelelő nagyságú mintaszám állt rendelkezésre, ugyanakkor a klinikodemográfiai adatok statisztikai feldolgozása elsősorban a vizsgált populációt jellemző készült, mivel az esetszám ilyen jellegű adatok epidemiológiai értékű elemzését nem teszi lehetővé.

Minden génexpressziós vizsgálati eredmény értelmezésére a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében került sor.

Vizsgálataim céljával a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Mekkora VEGF-A placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolja a VEGF-A gén a méhlepényi angiogenezis folyamatát intrauterin retardáció, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?
2. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén méhlepényi expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?
3. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén méhlepényi expressziója a magzat nemével?
4. Befolyásolta-e a VEGF-A génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor intrauterin retardáció esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?
5. Mekkora endoglin placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf

növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolják az endoglin gén a méhlepényi angiogenezis folyamatát intrauterin retardáció, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?

6. Mutatott-e bármilyen összefüggést az endoglin gén méhlepényi expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?

7. Mutatott-e az endoglin gén expressziós értékének alakulása bármilyen összefüggést a magzat nemével?

8. Befolyásolta-e az endoglin génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor intrauterin retardáció esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?

9. Milyen arányban fordultak elő az intrauterin retardáció súlyos (0-5 percentilis közötti születési súly) és kevésbé súlyos (5-10 percentilis közötti születési súly) esetei?

10. Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek születésekor?

11. Hogyan alakult az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?

12. Volt-e szignifikáns különbség az intrauterin retardációban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében?

13. Mekkora bizonyult a császármetszés-frekvencia méhen belüli növekedési visszamaradással, illetve eutróf magzati növekedéssel járó terhességek kapcsán?

14. Mekkora bizonyult a méhen belül növekedésben visszamaradt, illetve eutróf magzatok kiviselése esetén a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés?

## BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkban 2011. január 1. és 2013. január 1. között a Semmelweis Egyetemen kezelt 101, intrauterin retardációban szenvedő magzat születése során nyert placenta-szövetminták VEGF-A- és endoglin-génexpressziós eredményeit hasonlítottuk a kontrollesetek expressziós értékeihez. A kontroll csoportba az a 140 újszülött tartozott, akiknek méhen belüli fejlődéséhez kapcsolódóan semmilyen kóros állapotot, terheshatológiai kórképet, fejlődési rendellenességet nem sikerült igazolni, s akiknek a várandósság során méhen beüli növekedésük végig élettani ütemet mutatott, születési súlyuk eutrófnak bizonyult. Mind a vizsgált csoportba, mind a kontrollcsoportba tartozó várandósoktól számos egyéb klinikai adat felvételére került sor, melyeket a későbbiekben önmagukban, illetve a kapott génexpressziós eredmények tükrében is elemeztünk. Az összes felvett klinikai adatot az 1. táblázat foglalja össze. A klinikodemográfiai adatok között kiemelendő az anyai életkor, a terhesség alatti anyai súlygyarapodás és BMI-változás (Body Mass Index), valamint a terhes nő születési súlya, mint értékes klinikai információk. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikus feltételének a magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. Súlyos intrauterin retardációt akkor definiáltunk, ha a magzati súly a terhességi kornak és nemnek megfelelő 5 percentilis alá esett; 5-10 percentilis közötti érték esetén kevésbé súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásról volt szó. A kórisme felállításakor a magzati koponya átmérői (BPD, OFD) és körfogata, valamint a magzati haskörfogat (abdominal circumference; AC) hasonló gesztációs korú eutróf magzatok hasonló adataihoz történő viszonyítása nagy súllyal esett latba. Az intrauterin retardáció lehetséges okaként a kromoszóma-rendellenességeket és egyéb magzati fejlődési rendellenességeket, az anyai malnutriciót, a méhen belüli fertőzéseket, a placentáris morfológiai eltéréseket, valamint a többes terhességeket kizártuk, s vizsgálatainkat csak a méhlepény funkciózavara következtében kialakult esetekre fókuszáltuk.

Az egyes vizsgált esetekben a szülés módja tekintetében a klinikai információk alapján történt döntés; a minták feldolgozásakor a szülés módja alapján nem történt szelekció.

A placentából való mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm<sup>3</sup>) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk.

A vizsgálatok előtt minden esetben sor került a várandósok részletes felvilágosítására, a vizsgálatban való beleegyezésüket a Belegyező nyilatkozaton aláírásukkal erősítették meg.



No.	Szülés ideje	Érett	Koraszülött	IUGR	Anya szülei idő	Életkora szüleskor
Előzetes koraszülés	Előzetes IUGR	Vetélések száma	Vetélések okai	Genetikai előzmény	Fogamzást-gátlás	Dohányzás (szál/nap)
NT (mm)	MSAFP (MOM)	OGTT éhgyomri (mmol/l)	OGTT 26 (mmol/l)	Biokémiai szűrés	CVS/AC	TORCH
Apa életkora	Anyai súly terhesség elején (kg)	Anyai súly terhesség végén (kg)	Súlygyarapodás (kg)	Magasság (cm)	BMI elején	BMI szüleskor
Szülés módja	Szülészeti szövődmények	Újszülött neme	Súlya (gramm)	Hossza (cm)	Fejkörfogat (cm)	Mellkörfogat (cm)
Vércsoport	GBS	Utolsó WBC szám	Utolsó CRP	Előző terhességek száma	Szülések száma	Szülések részletesen
Alkohol	Gyógyszerek	Tápl.kieg	Terhespathológiai kórképek	Terhességi szövődmények	Terhességi kor szüleskor	Anya belszervi v. egyéb betegségei
Ultrahang	Anya születési súlya (g)	Apa születési idő	Súlypercentil	Apgar		

1. táblázat A várandósoktól nyert klinikai információk

## EREDMÉNYEK

### 1. Gén-expressziós eredmények (VEGF-A és endoglin gének)

- a.) A VEGF-A gén expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli növekedési visszamaradással járó és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor; az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a VEGF-A gén mindkét alkalmazott kontrollgénhez ( $\beta$ -aktin; NADPH) képest túlműködést mutatott (Ln 2 $\alpha$ : 1.32 illetve 1.56).
- b.) A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi VEGF-A gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (Ln 2 $\alpha$ : 0.58 illetve 0.65).
- c.) A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták VEGF-A génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott (Ln 2 $\alpha$ : 0.58 illetve 0.64).
- d.) Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi VEGF-A gén expressziója az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest túlműködést mutatott (Ln2 $\alpha$ : 1.09), csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gesztációs hét közötti (Ln2 $\alpha$ : 1.27), illetve 37. terhesség hét utáni eseteiben (Ln2 $\alpha$ : 1.35).
- e.) Az endoglin gén lepényi expressziójának összehasonlítására 101 méhen belül retardált és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor; az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az endoglin gén lepényi expressziója a kontrollgénhez ( $\beta$ -aktin) képest túlműködést mutatott (Ln 2 $\alpha$ : 1.69).
- f.) A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány, illetve fiúmagzatok esetén a lepényi endoglin gén expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (Ln 2 $\alpha$ : -0.16).

- g.) A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott ( $\text{Ln } 2\alpha$ : -0.02).
- h.) Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi endoglin gén expressziója az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest túlműködést mutatott ( $\text{Ln}2\alpha$ : 1.18), csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gestációs hét közötti ( $\text{Ln}2\alpha$ : 1.24), illetve 37. terhesség hét utáni eseteiben ( $\text{Ln}2\alpha$ : 1.31).

## **2. Klinikai eredmények**

### **A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának alakulása**

A születéskor mért súly alapján, a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb formája (0-5 percentilis közé eső testsúly) az újszülöttek 30,7%-ában ( $n=31$ ) volt igazolható, míg az enyhébb fokú (5-10 percentilis közé eső testsúly) kórkép előfordulási gyakorisága 69,3%-nak ( $n=80$ ) bizonyult.

### **A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek gesztációs korának alakulása a szülés idején**

Szüléskor fennálló gesztációs kor mediánértéke a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben  $36\pm 3.02$  hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán  $38\pm 1.76$  hétnek bizonyult ( $p>0,05$ ).

### **A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő és a kontroll csoportba tartozó újszülöttek esetén a nemi megoszlás alakulása**

A 101 méhen belüli retardációban szenvedő magzatnál fiú:leány arány 0.58 volt (leány: 64, fiú: 37), míg a kontroll csoportban ugyanez az érték 1.09-nek adódott (fiú: 73 leány 67).

### **Anyai életkor mediánértékének alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás, illetve eutróf magzati növekedés esetén**

Az intrauterin retardációban szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke  $30.82 \pm 4.34$  évnek, míg a kontrollcsoport esetén ugyanez az érték  $31.45 \pm 3.12$  évnek bizonyult ( $p > 0,05$ ).

#### **A szülés módjának alakulása intrauterin retardáció, illetve eutróf magzati növekedés esetén**

Intrauterin retardáció esetén a terhességek 38.6% (39 eset) per vias naturales szüléssel, míg 61,4%-a (62 eset) császármetszéssel zárult le. A 62 esetből, melyben császármetszésre került sor, 41 esetben (66.1%) a műtét javallata fenyegető intrauterin asphyxia volt. A kontrollként szolgáló 140 eutróf terhesség 38,7%-ában (51 eset) császármetszés végzésére került sor, míg 89 esetben (61.3%) a szülés természetes úton zajlott le. Eutróf magzatok esetén császármetszésre fenyegető magzati asphyxia miatt 23 esetben (45.2%) került sor.

#### **A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás intrauterin retardáció és eutróf magzati növekedés esetén**

Az intrauterin retardációban szenvedő magzatokkal várandós nők terhesség alatti súlygyarapodása és Body Mass Index változása (BMI) az eutróf magzattal viselős gravidák hasonló értékeihez képest szignifikáns különbséget mutatott. Eutróf magzatot viselő terhesek esetén a terhesség alatti súlygyarapodás mediánértéke 14,8 kg volt, szemben a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatokkal várandós nők 10,9 kg-os medián súlygyarapodás-értékével ( $p < 0,05$ ). A BMI mediánértékének változása eutróf magzatot viselő nőknél 5,3 volt, szemben az IUGR-ben szenvedő magzatot viselő nők 4,1-es BMI-értékével ( $p < 0,05$ ).

## KÖVETKEZTETÉSEK

1. A vizsgált minták alapján a VEGF-A gén expressziója az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban mindkét alkalmazott kontroll génhez képest túlműködést mutatott. Élettani ütemű méhen belüli fejlődésben, amikor a méhlepényi vérkeringés megfelelő, a pro- és antiangiogenetikus gének működése egyensúlyban van. Méhlepényi funkciózavar következtében kialakuló intrauterin retardáció esetén ez az egyensúly megváltozik. Vizsgálati eredményeim alapján, a méhen belüli növekedési visszamaradás esetén kialakuló lepényszöveti VEGF-A aktivitás fokozódás a placenta oxigénhiányra adott válasza, vagyis az IUGR pathomechanizmusában sokkal inkább következmény, mint ok.
2. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták VEGF-A génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott. Ez azt valószínűsíti, hogy az anyai vérkeringés a lassabb méhüri fejlődést kompenzálандó fokozza a placentáris VEGF-A génexpressziós aktivitását és így az angiogenezist; a növekedési elmaradása mértéke ugyanakkor ebben a kiegyenlítő mechanizmusban már nem bír érdemi jelentőséggel.
3. Vizsgálataim alapján, a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi VEGF-A gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott. A magzati nem a méhlepényi keringészavar, illetve a VEGF-A-aktivitásfokozódás révén kialakuló angiogenetikus kompenzáció szempontjából nem meghatározó jelentőségű.
4. Megállapítást nyert, hogy a VEGF-A génexpressziós aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a gesztációs kortól függetlenül fokozódott. Noha a különbség az egyes génexpressziós értékek között nem bizonyult szignifikánsnak, nem hagyható figyelmen kívül, hogy a túlműködés mértéke a gesztációs korról pozitív korrelációt mutatott. Ennek megfelelően a terhesség terminusához időben közelebb véget érő terhességekben a VEGF-A placentáris aktivitása is magasabbnak bizonyult.

5. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az endoglin gén szignifikáns túlműködést mutatott. Ez a placentaszövetben antiangiogenetikus hatás jelenlétére utal. Az érképződés zavara miatt az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszövetekben a lepénybolyhok érellátottsága szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf terhességekből származó placenták esetében. Ez rosszabb lepényi keringéshez, majd tartós hypoxia kialakulásához vezet. Korábban közölt vizsgálati eredményeim méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogenetikus hatású VEGF-A placentáris aktivitásának fokozódását igazolták, mely a vaszkuláris diszfunkció következtében kialakult hypoxia kompenzációját szolgálhatja.
6. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka szempontjából az endoglin lepényi aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott. Ennek alapján valószínű, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága egyéb faktorokra, s nem elsősorban a placentáris endoglinhez köthető antiangiogenetikus hatásra vezethető vissza.
7. A vizsgálati eredményeim alapján a fiú és leány újszülöttek lepényszöveti mintáinak endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott. A nem a lepényi keringészavar tekintetében nem meghatározó jelentőségű.
8. Az endoglin gén túlműködése a gesztációs kortól függetlenül a méhen belüli növekedési visszamaradás minden esetében megfigyelhető volt, ugyanakkor szignifikáns összefüggést a gesztációs kor növekedésével nem mutatott. Ez arra utal, hogy az IUGR háttérében az antiangiogenetikus hatás fokozódása bármilyen gesztációs korban egyforma mértékben megjelenhet.
9. A születési súly alapján, a súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek aránya 30,7%-nak, míg az enyhébb fokú intrauterin növekedési retardációt mutató újszülötteké 69,3%-nak bizonyult. Ez annak is lehet a következménye, hogy a kezelésre nem vagy nem megfelelően reagáló, progressziót mutató esetekben a méhen belüli szövődmények szignifikánsan növekvő kockázata miatt az esetek többségében terhesség lezárása mellett döntünk.

10. Szüléskor a terhességi kor mediánértéke az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek esetén  $36\pm 3.02$  hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán  $38\pm 1.76$  hétnek bizonyult. Noha a két érték egymáshoz képest szignifikáns különbséget nem mutat, látható, hogy intrauterin retardáció esetén a terhességek általában korábban befejezésre kerülnek.
11. A vizsgált esetekben a méhen belüli növekedési retardáció leányokban szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint fiúkban; valószínű, hogy ez csak az epidemiológiai szempontból alacsonyabb esetszám következménye, s nem vezethető vissza kórélettani összefüggésekre.
12. Az IUGR-ben szenvedő újszülöttet világra hozó nők életkorának mediánértéke az eutróf újszülöttet szülő gravidák életkori mediánértékéhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.
13. A méhen belüli magzati retardációval járó terhességek szignifikánsan gyakrabban kerültek császármetszés révén lezárásra. A leggyakoribb műtéti javallatnak a fenyegető intrauterin asphyxia bizonyult. Vizsgálataim megerősítették, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a magzat adaptációs képessége a méhen belüli inzultusok, különösen a fenyegető oxigénhiányos állapottal szemben alacsonyabb, mint az eutróf növekedést mutató terhességekben.
14. A terhesség alatti Body Mass Index-változás és testsúly-növekedés intrauterin növekedési retardáció esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint eutróf méhen belüli fejlődés esetén. Ez azt erősíti meg, hogy az elégtelen várandósság alatti energia és tápanyag-bevitel markáns etiológiai szerepet játszik az intrauterin retardáció kialakulásában.

**SAJÁT KÖZLEMÉNYEK ELŐADÁSOK JEGYZÉKE**  
**AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK**

1. Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Valent S, Zsom L, Hejja H, Joó JG  
Placental gene expression of transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) in small for gestational age newborns. JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 28:(14) pp. 1701-1705. (2015)
2. Szentpéteri I, Börzsönyi B, Demendi C, Kornya L, Kovács P, Joó JG  
Az endoglin (CD105) placentaris géneexpressziója méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben  
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 2015: p. In press. (2015)
3. 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)
4. Szentpéteri I, Rab A, Börzsönyi B, Demendi C, Joó JG  
A vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) lepényi géneexpressziójának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó lepényszövetekben  
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 77:(4) pp. 6-12. (2014)
5. Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J, 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)
6. 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)



7. 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)
8. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Szentpéteri I, Joó JG  
Regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: A study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta  
EUROPEAN JOURNAL OF FETAL MEDICINE AND GENOMICS 1:(1) pp. 64-65. (2012)
9. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J, Joó JG  
Impaired fetomaternal glucocorticoid metabolism as an etiological factor of intrauterine growth restriction; placental expression of 11-hydroxysteroid dehydrogenase 2  
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 119:(Suppl. 3.) p. S755. (2012)
10. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Pajor A, Rigó J, Szentpéteri I, Joó JG  
Placental gene expression of Bax and Bcl-2 genes; apoptosis as a potential cause of intrauterine growth restriction  
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 119:(Suppl. 3.) p. S755. (2012)
11. Demendi C, Börzsönyi B, 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 FETAL MEDICINE AND GENOMICS 1:(1) p. 1. (2012)
12. Demendi C, Börzsönyi B, Pajor A, Rigó J, 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)
13. Demendi C, Börzsönyi B, Pajor A, Rigó J, 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)

14. Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J, Joó JG  
The role of IGF-1; IGF-2 and IGFBP-3 genes in the etiology of preterm deliveries; placental gene expression analysis  
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 119:(Suppl. 3.) p. S748. (2012)
15. Joó JG, Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J  
Etiological role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1); insulin-like growth factor 2 (IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) gene in the background of intrauterine restriction; analysis of placental gene expression pattern  
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 119:(Suppl. 3.) p. S382. (2012)
16. Marosi K, Ágota A, Joó JG, Szentpéteri I, Langmár Z, Kriszbacher I, Bódis J, Nagy ZB  
Az MTHFR-fénpolimorfizmusok szerepe a folsav élettani hatásainak alakulásában a várandótság alatt  
EGÉSZSÉG-AKADÉMIA 3:(1) pp. 24-33. (2012)
17. Csanád M, Marosi K, Ágota A, Szentpéteri I, Rab A, Langmár Z, Börzsönyi B, Demendi C, Bódis J, Joó JG, Nagy ZB  
Koraszülött és méhen belüli növekedési visszamaradás (IUGR) méhlepény biobank létrehozása  
EGÉSZSÉG-AKADÉMIA 2:(4) pp. 295-301. (2011)

## POSZTERELŐADÁSOK

1. Börzsönyi B, Demendi C, Szentpéteri I, Joó JG  
Az insulin-like growth factor 1 és 2 (IGF-1, IGF-2), illetve az insulin-like growth factor kötőfehérje 3 (IGFBP-3) placentalis génexpressziós

mintázatának alakulása a koraszülés hátterében; kölcsönhatás egyéb etiológiai faktorokkal

A Magyar Nőorvos Társaság XXX. Jubileumi Nagygyűlése, Pécs, május 22-24. (2014) „Legjobb poszter díj”

2. Börzsönyi B, Demendi Cs, Nagy Zs, Pajor A, Rigó J jr, Szentpéteri I, Joó JG  
Placental gene expression of Bax and Bcl-2 genes; apoptosis as a potential cause of intrauterine growth restriction  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Róma, 7-12 October 2012 (2012)
3. Börzsönyi B, Demendi Cs, Nagy Zs, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J jr, Joó JG  
Impaired fetomaternal glucocorticoid metabolism as an etiological factor of intrauterine growth restriction; placental expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Róma, 7-12 October 2012 (2012)
4. Demendi Cs, Börzsönyi B, Nagy Zs, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J jr, Joó JG  
The role of IGF-1; IGF-2 and IGFP-3 genes in the etiology of preterm deliveries; placental gene expression analysis  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Róma, 7-12 October 2012 (2012)
5. Demendi Cs, Börzsönyi B, Nagy Zs, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J jr, Joó JG  
Apoptosis and preterm delivery; placental gene expression of Bax- and Bcl-2 genes  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Róma, 7-12 October 2012 (2012)
6. Szentpéteri I, Börzsönyi B, Demendi Cs, Nagy Zs, Joó JG  
Pathological fetomaternal glucocorticoid metabolism as a cause of preterm delivery; the etiological role of the placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Róma, 7-12 October 2012 (2012)

## ELŐADÁSOK

1. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Szentpéteri I, Joó JG  
A Bcl-2 és Bax gének expressziója intrauterin retardációval járó terhességekből származó lepényszövetekben; az apoptózis mint kóroki tényező. X. Down Szimpózium Szeged, 2012. április 12-14. (2012)
2. Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, Szentpéteri I, Joó JG  
A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere egyensúlyzavarának kóroki szerepe a koraszülés hátterében; a lepényi 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 enzim génjének expressziós mintázata  
X. Down Szimpózium Szeged, 2012. április 12-14. (2012)
3. Joó JG, Börzsönyi B, Demendi Cs, Nagy Zs, Szentpéteri I, Pajor A, Rigó J jr  
Etiological role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1); insulin-like growth factor 2 (IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) gene in the background of intrauterine restriction; analysis of placental gene expression pattern  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Róma, 7-12 October 2012 (2012)

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

### Köszönettel tartozom:

- Dr. Joó József Gábor, témavezetőmnek sokoldalú segítségéért és értékes tanácsaiért, valamint tudományos munkám végzése, a publikációk elkészítése során nyújtott önzetlen, áldozatkész segítségéért.
- Munkatársaimnak, hogy mindennapi áldozatos munkájukkal lehetővé tették számomra, hogy a tudományos munkával is foglalkozhassak.
- Az Egészségtudományi Kar Doktori Iskola munkatársainak a számtalan és mindig gyors segítségükért mind a tanulmányi időszakban, mind a fokozatszerzési eljárás során.
- Kifejezhetetlen hálával tartozom családomnak a képzésem és tudományos munkám kivitelezése során nyújtott önzetlen támogatásért, valamint barátaimnak, munkám végzése során és a dolgozat elkészítése alatt nyújtott baráti támogatásukért, megértésükért.