

A PROGESZTERON SZEREPE A FERTILIZÁCIÓBAN

Habilitációs előadás
Dr. Nagy Bernadett

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József az
MTA doktora, egyetemi tanár

Pécs, 2022. 11.28.



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS

Major milestones of progesterone research.

1897	J Beard	Absence of ovulation during pregnancy
1898	L A Prenant	Corpus luteum is necessary for implantation
1916	E Herrmann and M Stein	Extract from the corpus luteum blocks the ovulation
1923	W M Allen	Effect of the corpus luteum extract on castrated rabbit's endometria
1931	L Haberlandt	Birth control through temporary hormonal sterilization
1933–1934	K H Slotta, P Wintersteiner, A Butenandt, U Westphal, W M Allen, M Hartmann, A Wettstein	Isolation of progesterone
1951	C Djerassi	First synthesis of an oral contraceptive norethindrone
1970	B W O'Malley	Progesterone receptors and isoforms

PROGESZTERON: AZ ÉLET KULCSA?

BÓDIS JÓZSEF

Baranya Megyei Kórház Szülészeti és
Nőgyógyászati Osztály, PTE EFK Klinikai és
Ápolástudományi Intézet

Pécs, 2003.10.28.

VALÓBAN AZ ÉLET KULCSA A PROGESZTERON?

- Talán igen, ha
 - kulcs az általános adaptáció (sztressz),
 - kulcs a só-, víz-háztartás
 - kulcs a tumorokkal szembeni védekezés,
 - kulcs a női- és férfi nemi jelleg,
 - kulcs a reprodukció
 - kulcs a születésszabályozás



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone

Bernadett Nagy^{1,2,3,*}, Júlia Szekeres-Barthó^{1,3,4,5}, Gábor L. Kovács^{1,4,6}, Endre Sulyok^{1,7}, Bálint Farkas^{1,2,3}, Ákos Várnagy^{1,2,3}, Viola Vértes^{1,2}, Kálmán Kovács^{1,2,3,†} and József Bódis^{1,2,3,†}

¹ National Laboratory for Human Reproduction, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; szekeres.julia@pte.hu (J.S.-B.); kovacs.l.gabor@pte.hu (G.L.K.); esulyok@t-online.hu (E.S.); farkas.balint@pte.hu (B.F.); varnagy.akos@pte.hu (Á.V.); vertes.viola@gmail.com (V.V.); kalman.kovacs72@gmail.com (K.K.); bodis.jozsef@pte.hu (J.B.)

² Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

³ MTA-PTE Human Reproduction Scientific Research Group, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁴ Szentágotthai Research Center, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁵ Department of Medical Biology, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁶ Department of Laboratory Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁷ Doctoral School of Health Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

* Correspondence: bernadett.nagy@aok.pte.hu

† These authors share senior authorship.

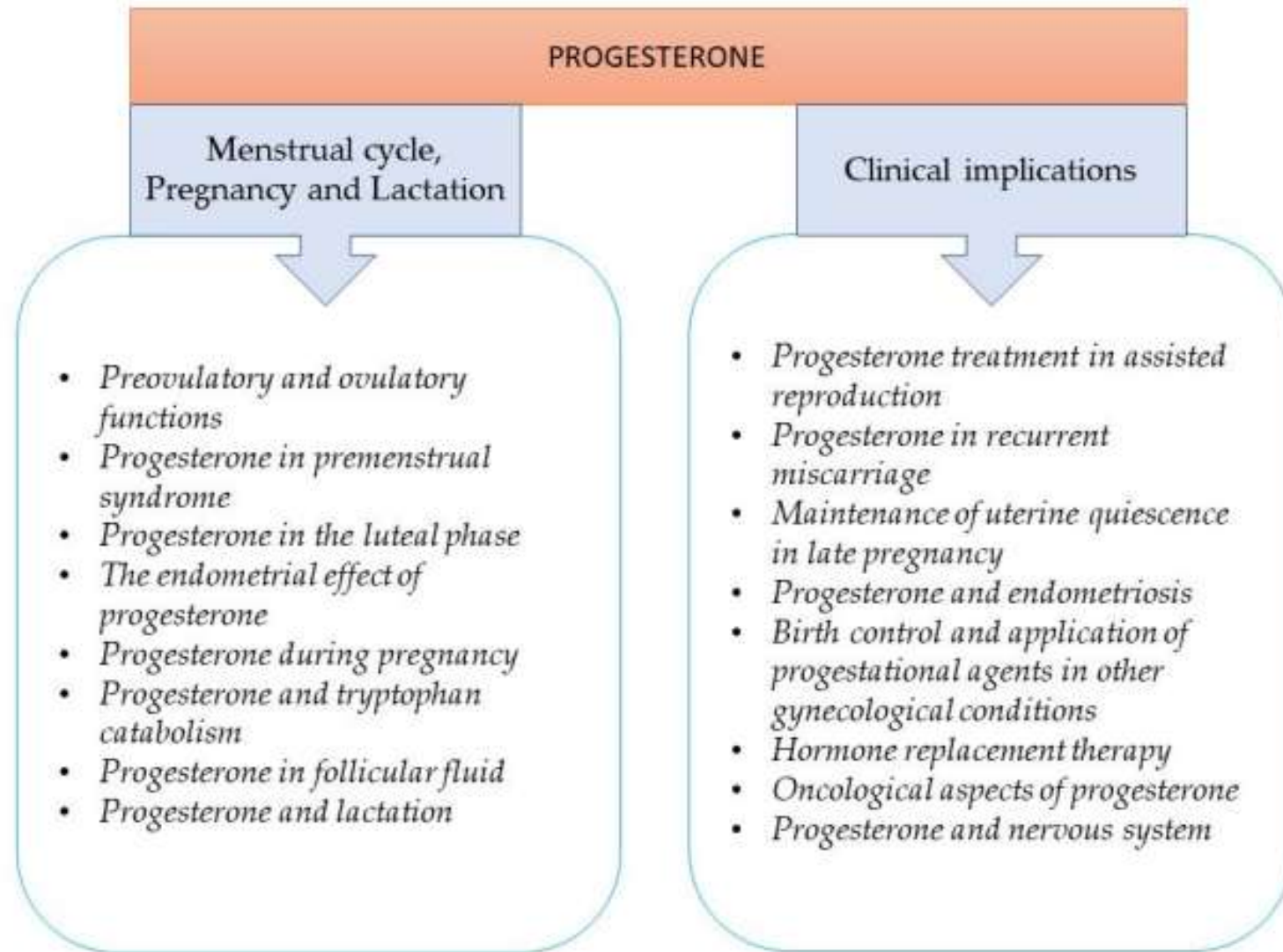
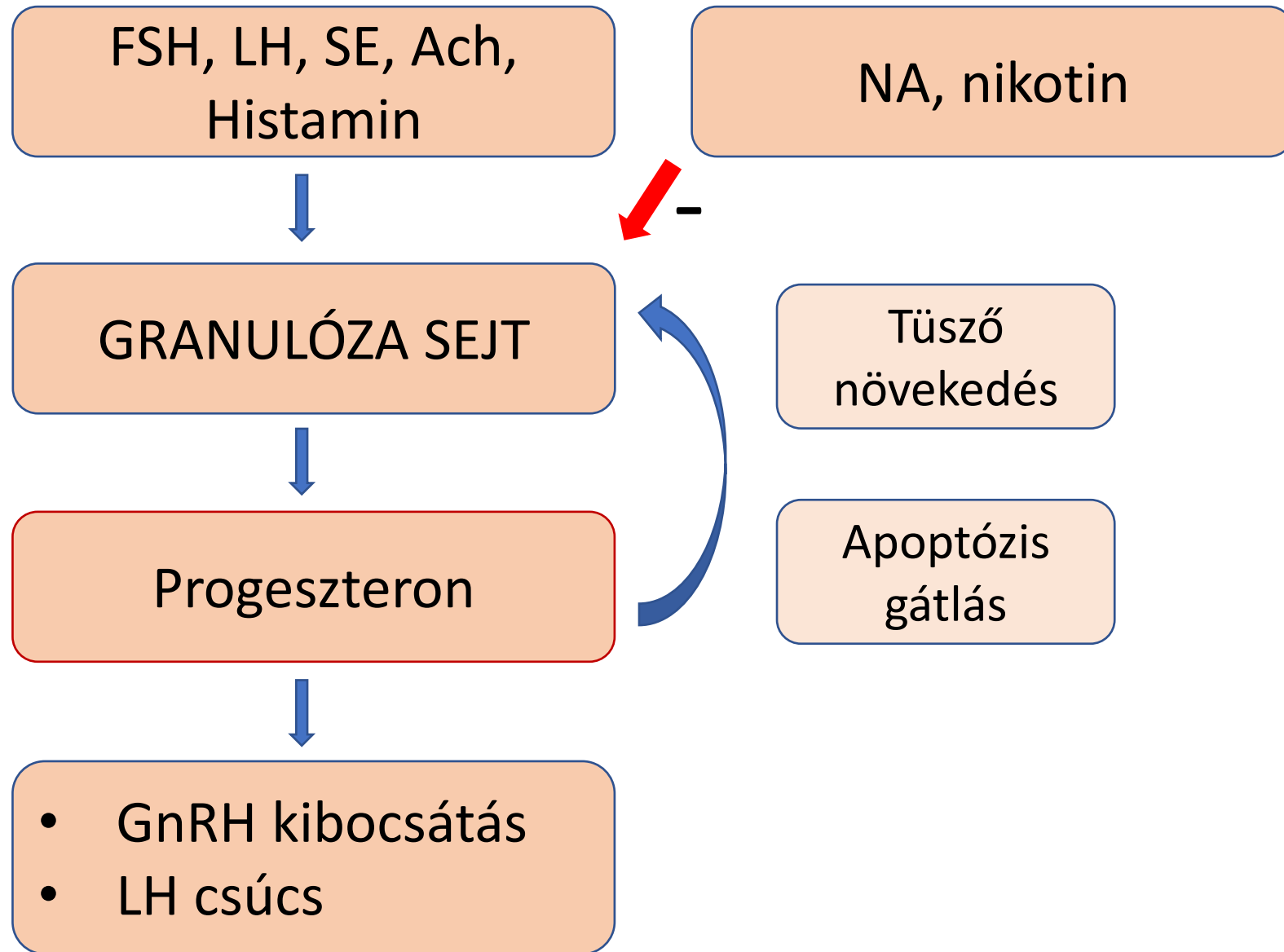
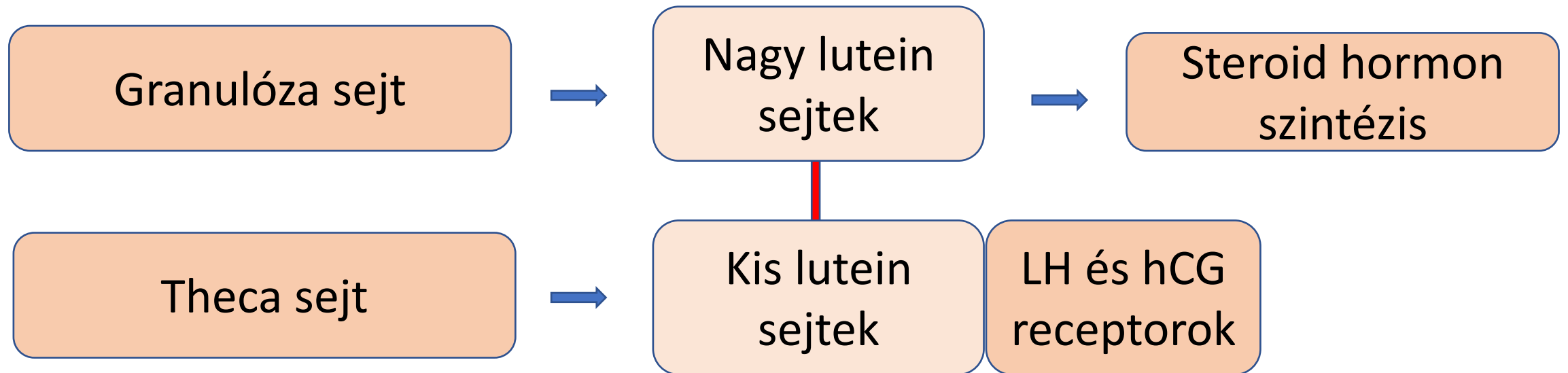


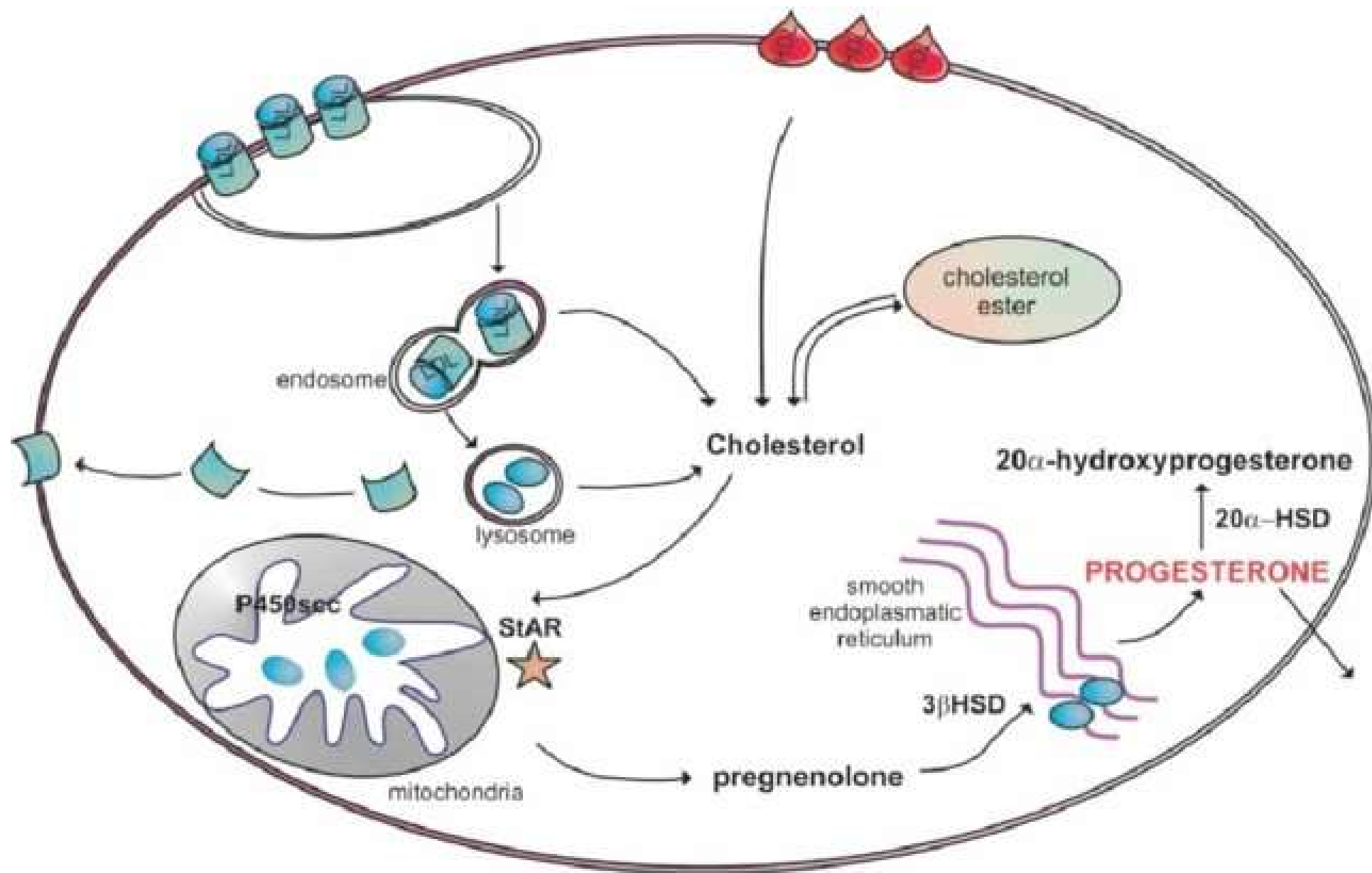
Figure 1. Contents of the review.

1. Preovulációs és ovulációs funkciók

- Preovulatórikus follikulus progeszteront szintetizál, valamint a progeszteront ösztrogénné alakítja.
- A granulosa sejtek progeszteron termelését az Ach és SE fokozza, míg a NA és a nikotin csökkenti.
- A progeszteron a granulosa sejteken hatva elősegíti a follikulus növekedését és apoptotikus géneket gátol (Progesterone Receptor Membran Component-1). A progeszteron szint emelkedése szerepet játszik az LH surge és az ovuláció kiváltásában, valamint növeli a GnRH kibolcsátást.







2. Progeszteron a luteális fázisban

- A korai luteális fázisban a sárgatest progeszteron termelése stabil és nem korrelál az LH pulsatilis release-el. (15-20 nmol/l)
- A közép (35-50 nmol/l) és késői luteális fázisban (20-40 nmol/l) a progeszteron szekréció epizódikus és korrelál az LH pulzatilis release-el.
- A corpus luteum relaxint és oxytocint is termel.

3. A progeszteron endometriális hatásai

- Az ösztradiol hatására az endometriális endothel sejteken megnő a progeszteron receptorok száma, majd a késői lutális fázisban a receptorszám jelentősen lecsökken.
- A progeszteron felelős az endometrium szekréciónak átalakulásáért és az endometrium receptivitásáért is.
- Ha az endometriális progeszteron szint $40\text{ }\mu\text{g/ml}$ feletti, akkor nagyobb arányban találtak receptív endometriumot.

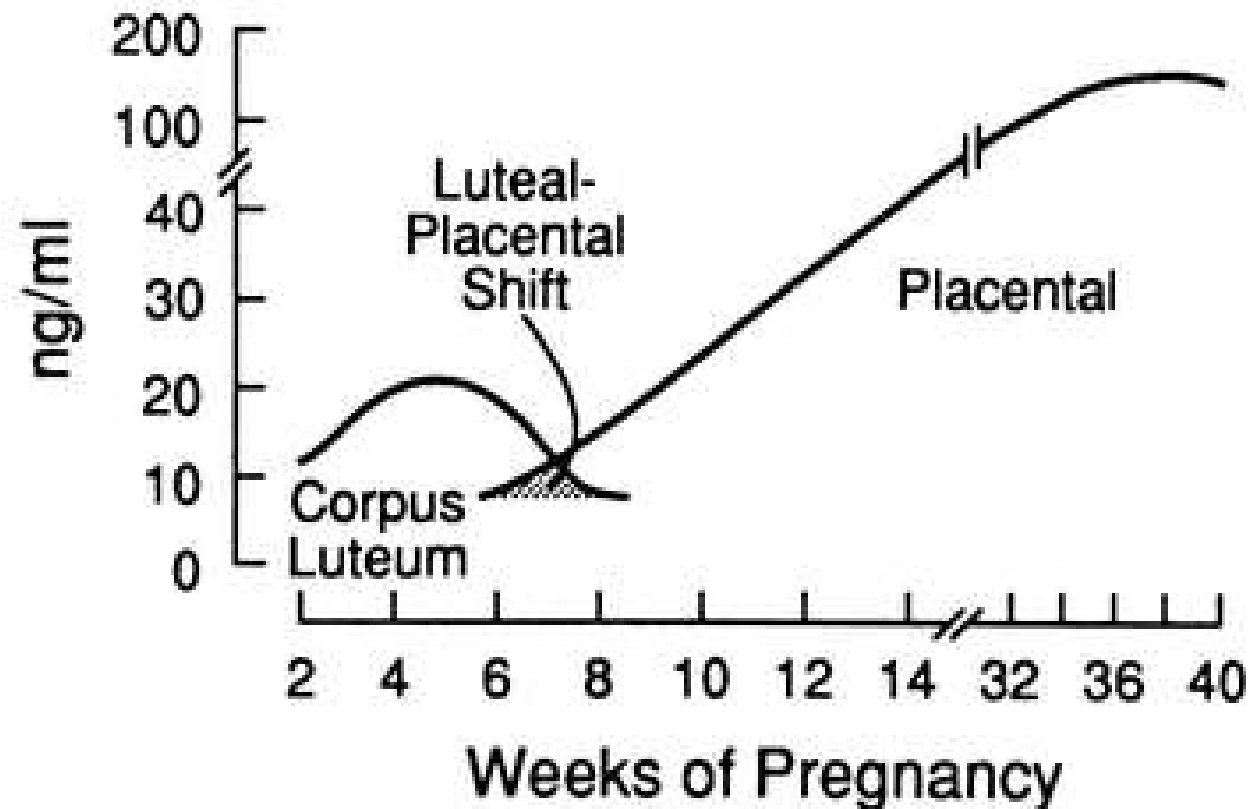
Progeszteron a premenstrualis syndromában (PMS)

- Hormonális szabályozási zavar + fizikai tünetek és pszichológiai, neuropszichiátriai tünetek (depresszió, szorongás), fokozott étvágy, puffadás, fejfájás, emlőfeszülés
- A pathofiziológiája nem teljesen ismert, a progeszteron és a prolaktin szerepe felmerül.
- A progeszteron átjut a vér-agy gáton, **metabolitjai stimulálják a GABA gátló rendszert, valamint a monoamin oxidáz aktiválásával gátolja a szerotonin rendszert.**
- A progeszteron gátolja az Indolamin 2,3 dioxigenázt és a tryptophan katabolizmust kynureinné és neurotoxikus metabolitokká és segíti a katabolizmust szerotoninná.
- Progeszteron pótlás és SSRI használhat a PMS kezelésénél.

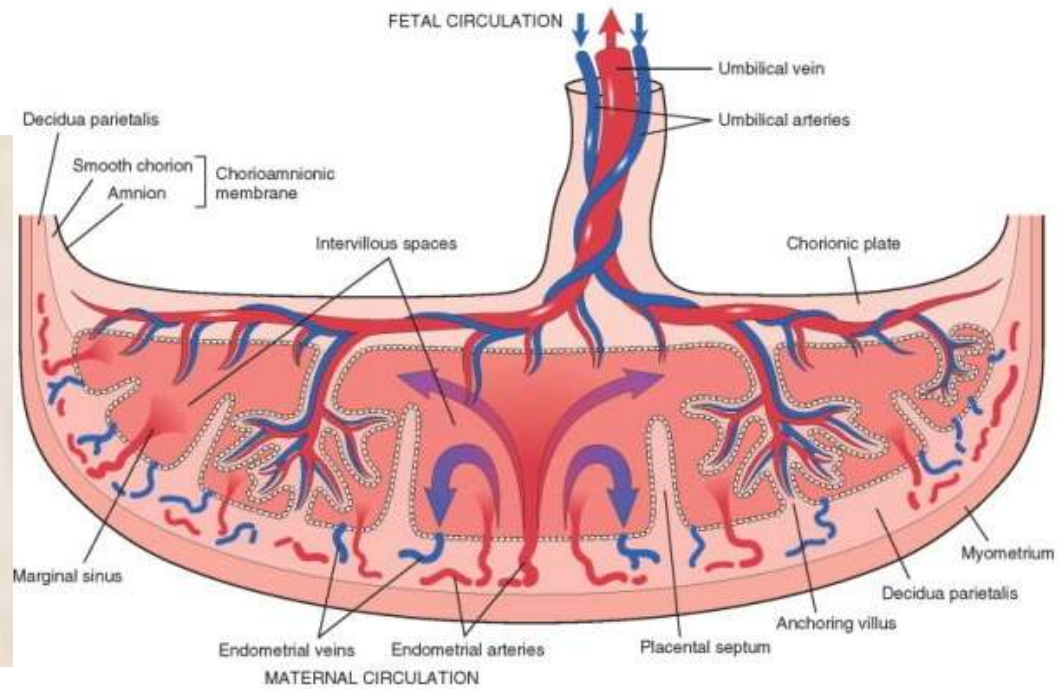
4. Progeszteron a terhesség alatt

- Implantációban és a terhesség fenntartásában kulcsfontosságú.
- Szabályozza a trophoblast inváziót és migrációt
- Megfelelő decidualizáció
- Placenta átveszi a progeszteron termelést (100-500 nmol/l)

Luteal-placental shift



Yen, S.S.C., *Endocrine-metabolic adaptation in pregnancy*, in *Reproductive endocrinology*, S.S.C. Yen and R.B. Jaffe, Editors. 1991, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 936-971



- Terhesség alatt a 8. héttől a legfontosabb ösztrogént és progeszteront szintetizáló szerv
- A placenta imperfekt endokrin szerv, nem tud egyedül ösztrogént és progeszteront szintetizálni
- Szükség van az anyai szervezet és a magzat segítségére

Fetomaternoplacentalis egység

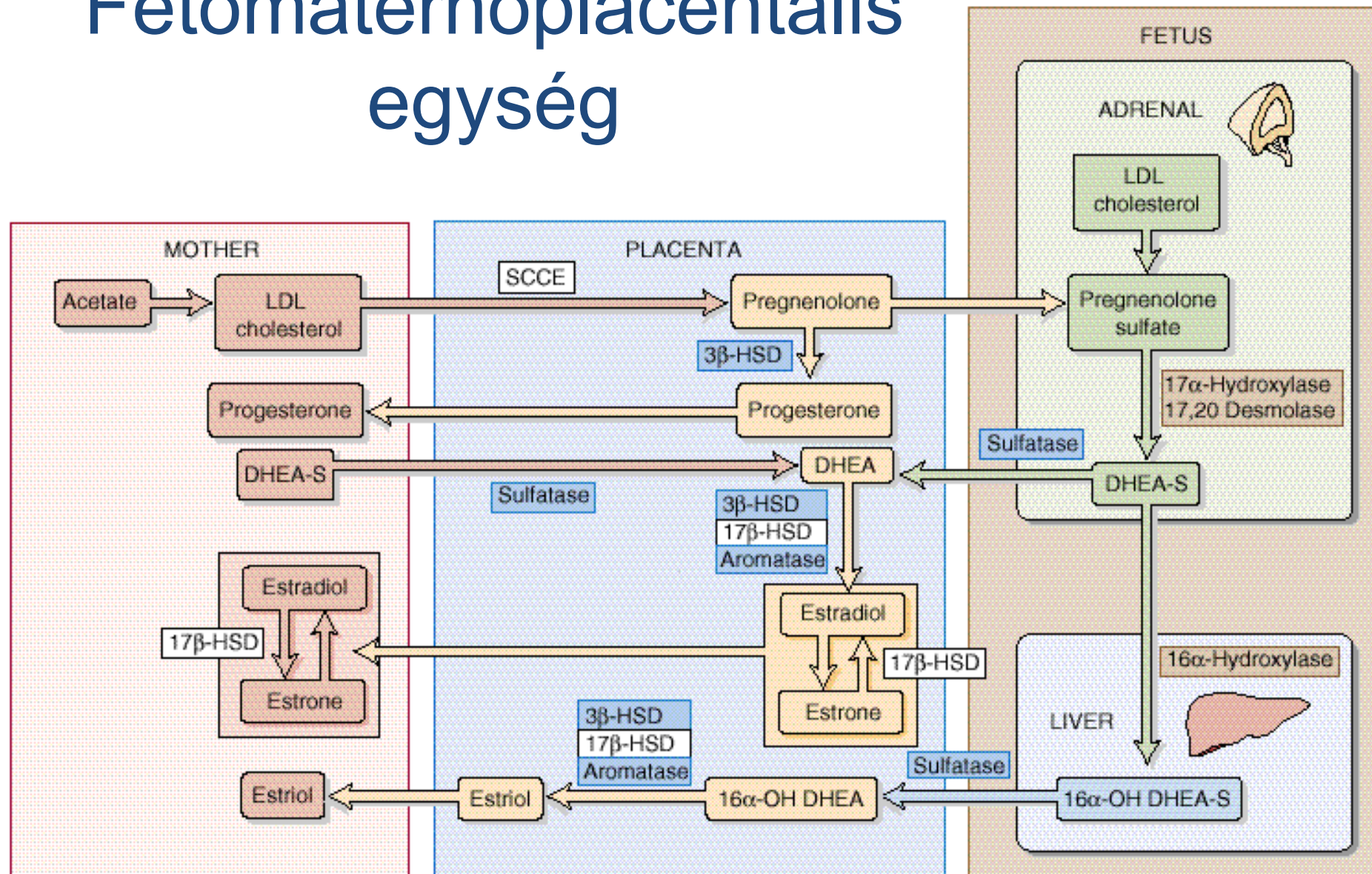
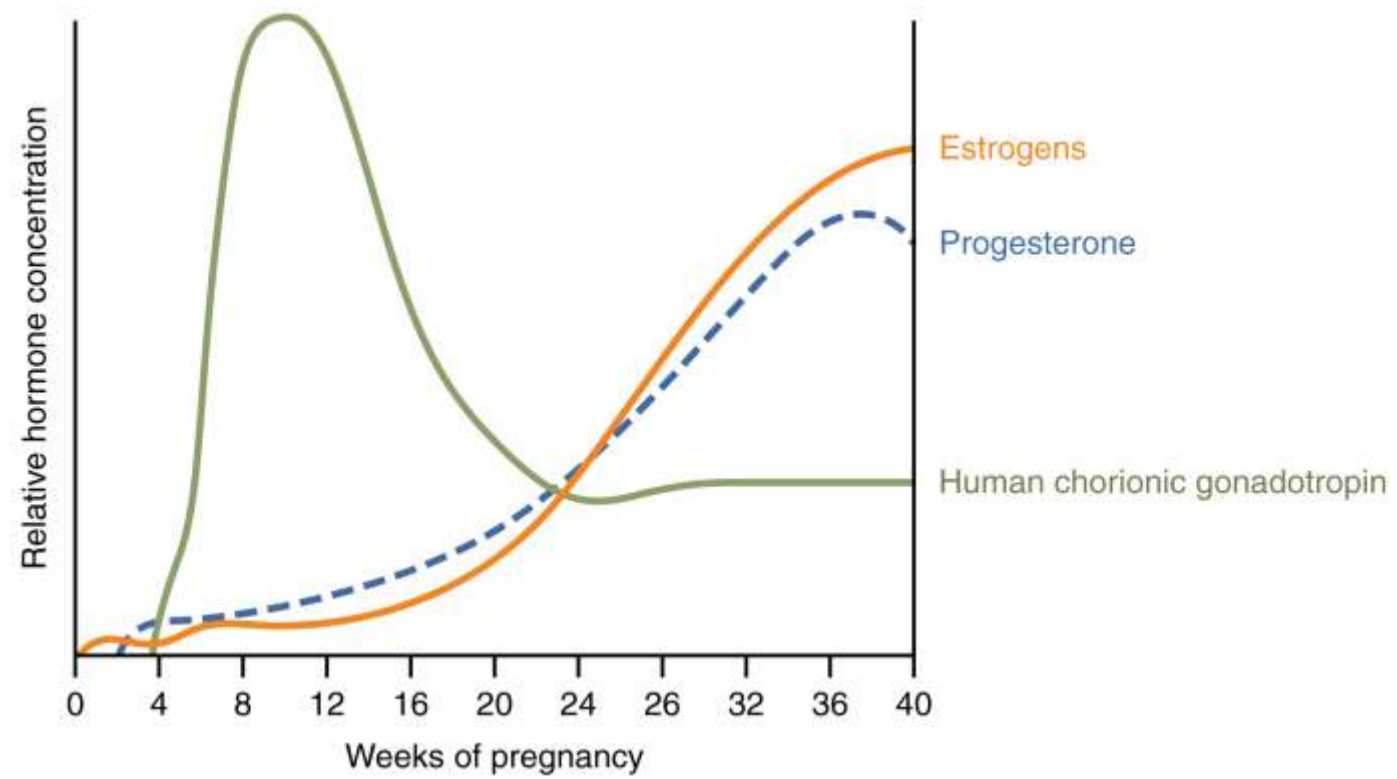


FIGURE 55–7. The interactions of the maternal-placental-fetal unit. The details of the enzymatic reactions are provided in Figure 55–6. SCCE is the side-chain-cleavage enzyme; the S in DHEA-S and 16 α -OH DHEA-S represents sulfate. 17 β -HSD is 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, and 3 β -HSD is 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. LDL, low-density lipoprotein.

4. Progeszteron a terhesség alatt

Endokrin és immunológiai szerep

- Corticoszteroid, szexuálisztteroid prekursor
- A magzat semi allograft - az anyai immunrendszer felismeri a magzati antigéneket
- Progeszteron jelenlétében a PR pozitív limfocyták Progesterone Induced Blocking Factort (PIBF) termelnek. A limfocyták PIBF expressziója inverz korrelációt mutat az NK aktivitással és gátolja az NK sejtek degranulációját, valamint növeli a Th2 cytokin termelést.
- Fenyegető vetélésnél nem termelődik elég PIBF.



5. Progeszteron és a triptofán katabolizmus

- A triptofán esszenciális aminosav, mely a protein szintézisben, SE és kynurenin szintézisben játszik szerepet.
- Bioaktív intermeddierek képződnek melyek szerepet játszanak a terhesség asszociált immun toleranciában, gyulladásban, oxidatív stresszben és neuroprotekcióban.
- A kinurenin és a serotonin szerepet játszik az implantációban, valamint a korai embrionális fejlődésben.

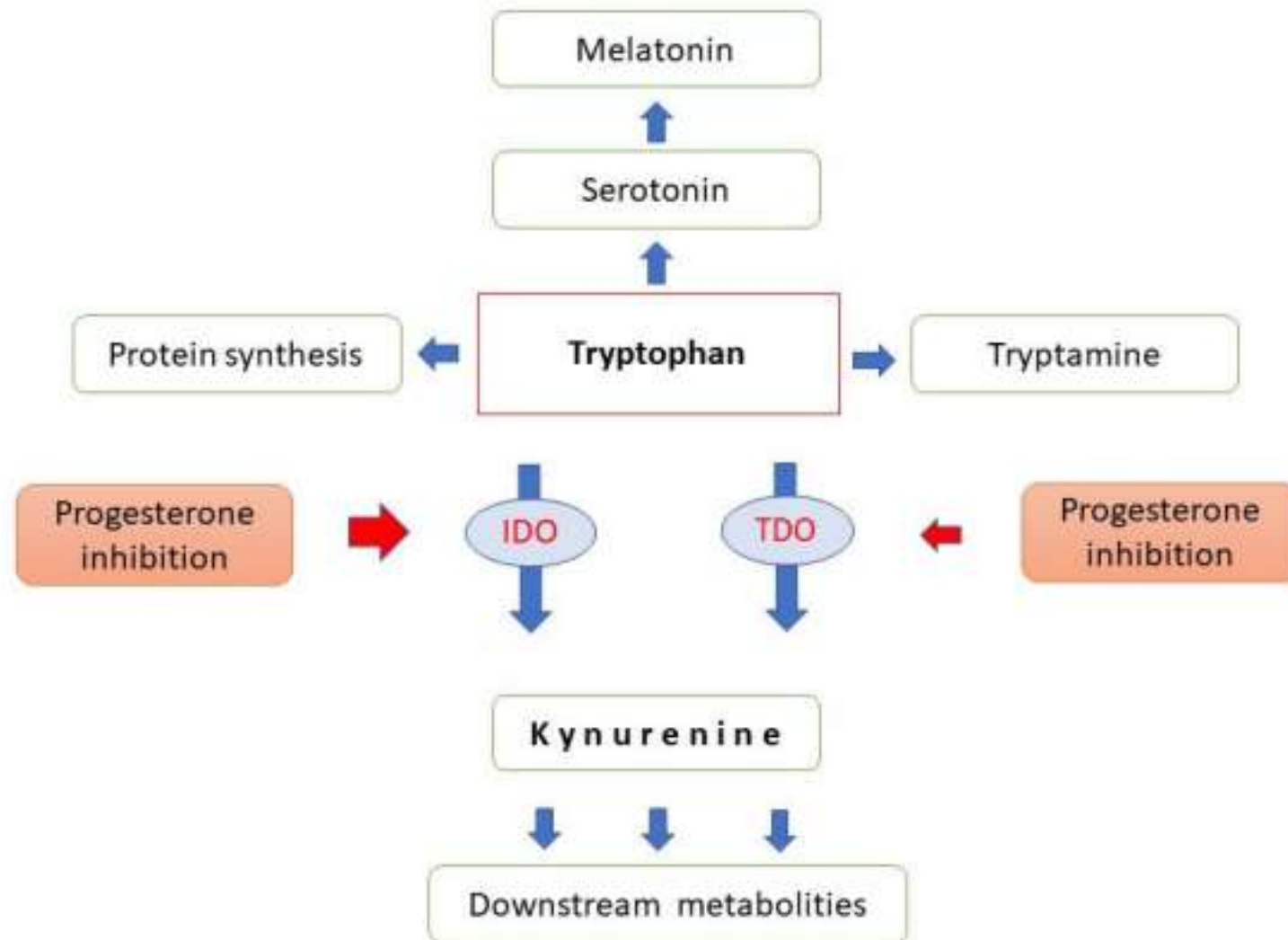
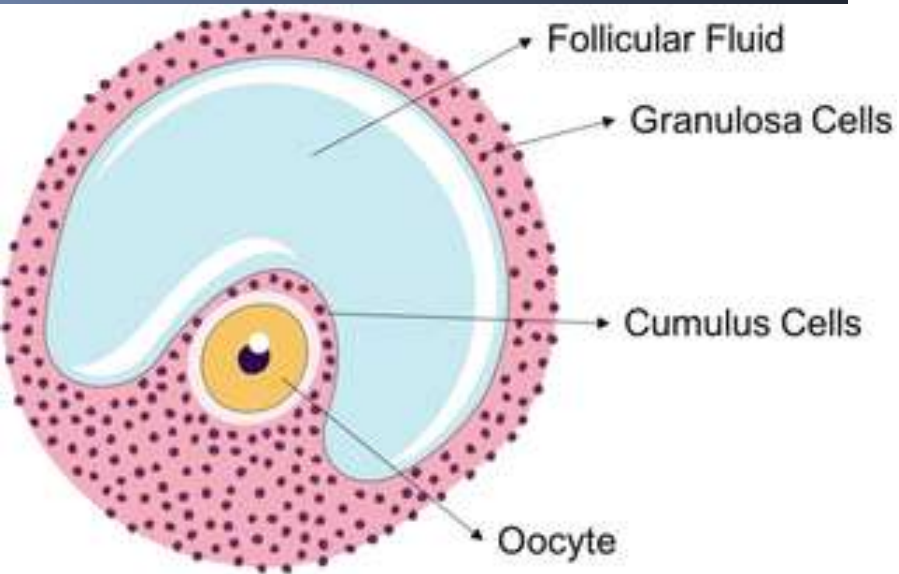


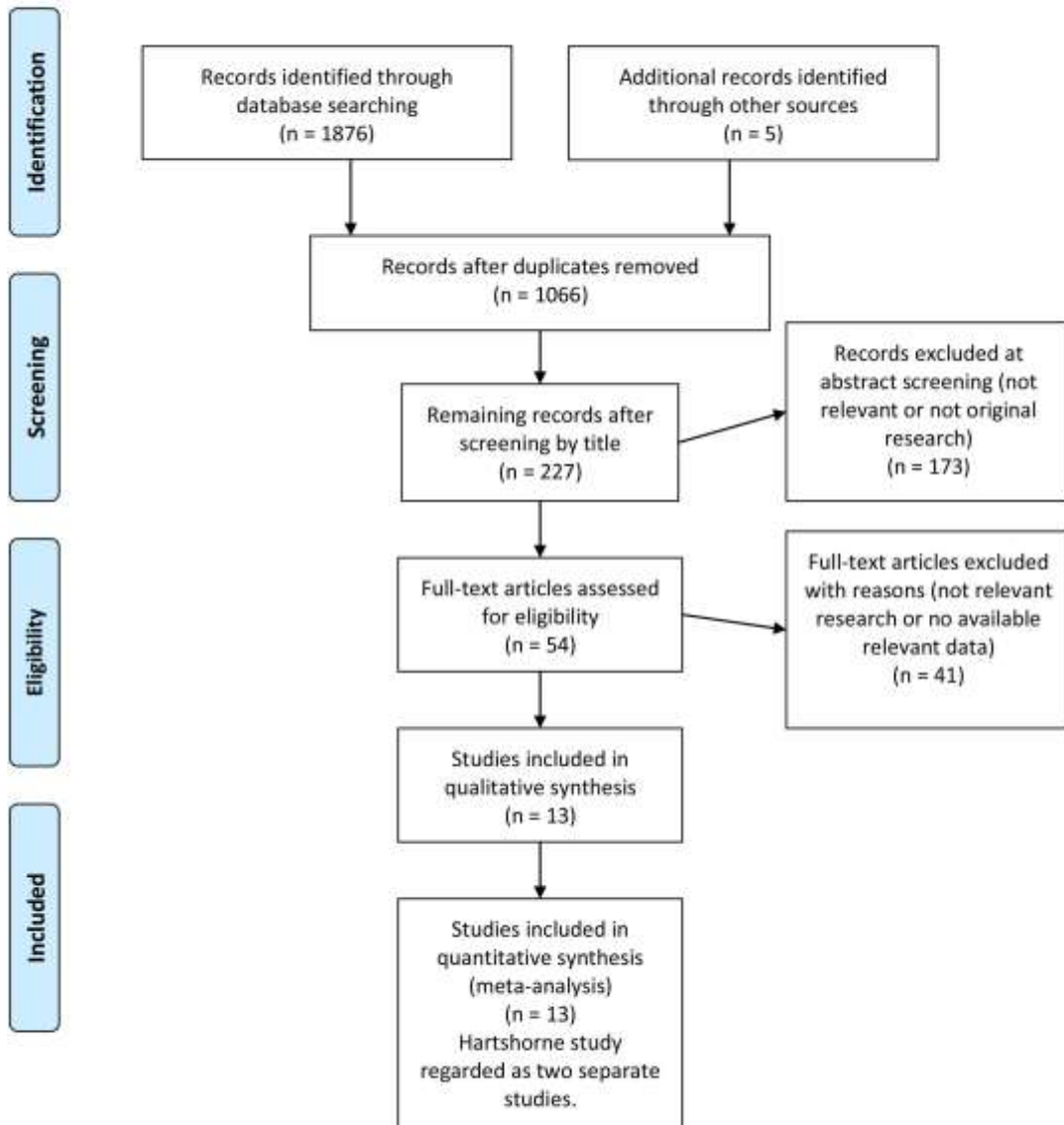
Figure 2. Major pathways of tryptophan metabolism. IDO: indoleamine-2,-3- dioxygenase, TDO: tryptophan-2,-3-dioxygenase, red arrows indicate progesterone inhibition.

6. *Progeszteron a follikuláris folyadékban*



- Hormnok, enzimek, citokinek, metabolitok, antioxidánsok
- Koleszterin-pregnenolon-3 béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz-progeszteron
- Progeszteron a domináns szteroid a preovulatórikus tüszőfolyadékban
- Prognosztikus paraméterként felhasználható-e a legéletképesebb petesejtek kiválasztásához?

PRISMA Flow Diagram



- PubMed, Embase, Cochrane
- 409 páciens 1009 egyesével leszívott tüszőfolyadék mintája
- 713 normál fertilizáció, 219 sikertelen fertilizáció
- 14-18 órával a megtermékenyítés után a 2 pronucleus jelenléte
- Eltérő stimulációs protokollok, mérési módszerek

TABLE 1 CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS, OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS AND THE TIMING OF ADMINISTRATION OF HCG

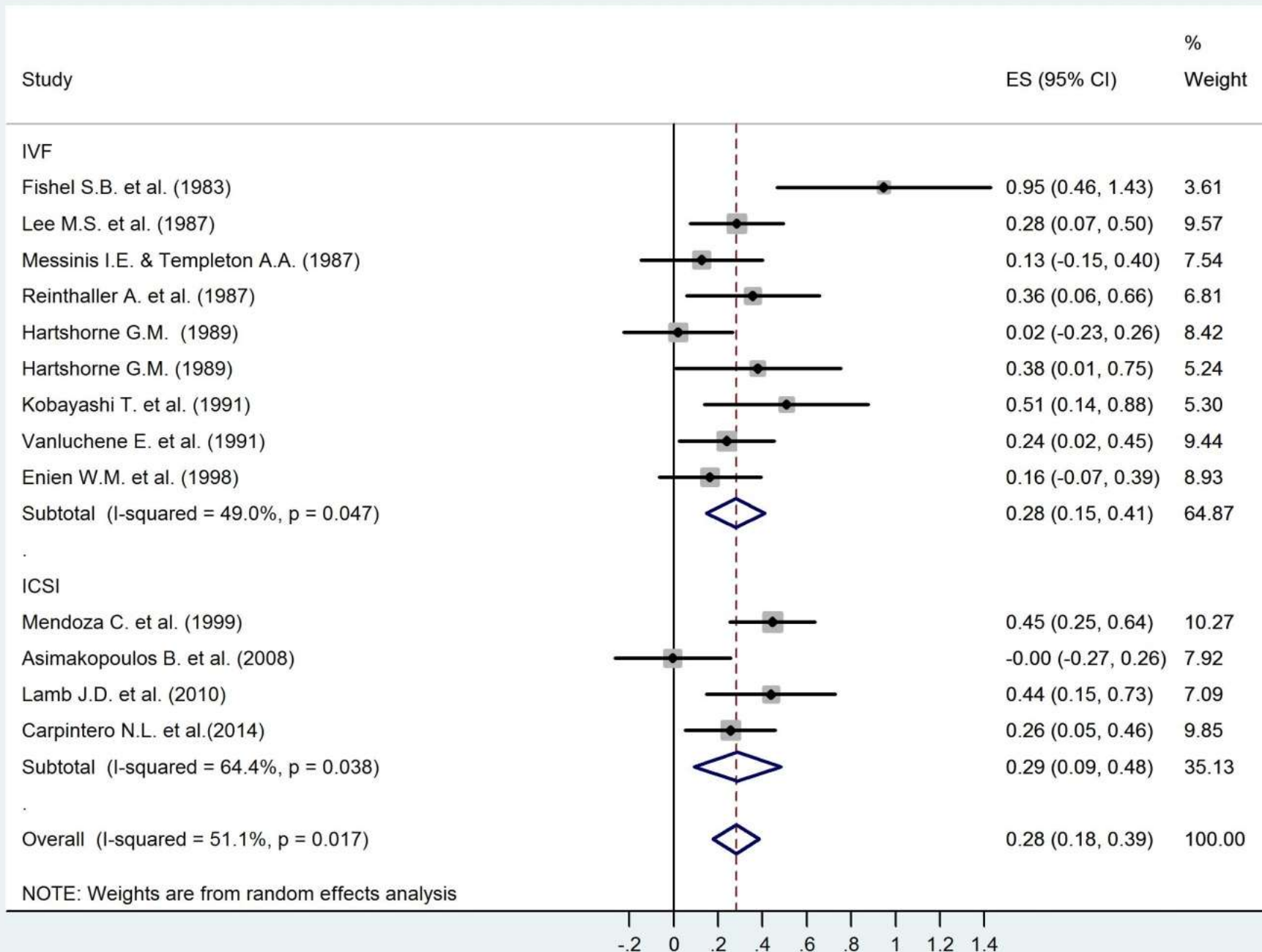
Study author, year	Total number of patients in study	Age (years)	Causes of infertility	Exclusion criteria	Ovarian stimulation protocols	Follicular aspiration
Carpintero, 2014	34	≤38	Tubal infertility, male infertility, unknown origin	Causes of infertility with ovarian component of any kind (polycystic ovarian syndrome, endometriosis, diminished ovarian reserve)	Long GnRH-a, rFSH	36 h after HCG administration
Lamb, 2010	No data	Mean: 33.8	No data	Random selection of 50 FF	Ovarian stimulation	36 h after HCG administration
Asimakopoulou, 2008	43	28–32	Male infertility	Basal FSH level ≥10 mIU/ml, female infertility	GnRH-anta, rFSH	36 h after HCG administration
Mendoza, 1999	15	No data	Male infertility	Female infertility	GnRH-a, uFSH, HMG	34–36 h after HCG administration
Enien, 1998	30	27–41	Tubal factor, endometriosis, unexplained infertility, cervical hostility	Male infertility	LHRH-a, HMG	34–36 h after HCG administration
Kobayashi, 1991	55	24–39	Tubal infertility with normal menstrual cycle	Male infertility	CC, HMG	34 h after HCG administration
Vanluchene, 1991	75	No data	No data	Male infertility	CC, HMG	34–36 h after HCG administration
Hartshorne, 1989	12	No data	No data	≥13 follicles aspirated, male infertility	GnRH-a, gonadotrophins	34.5 h after HCG administration
Hartshorne, 1989	9	No data	No data	≥13 follicles aspirated, male infertility	CC, gonadotrophins	34.5 h after HCG administration
Reinthaller, 1987	46	≤40 (mean: 32.4)	No data	Abnormal ovulatory cycles, male infertility	HMG	36 h after HCG administration
Lee, 1987	66	No data	Mechanical causes of infertility with normal ovulation	No data	HMG	32–36 h after HCG administration
Messinis, 1987	24	No data	Healthy, parous women who requested laparoscopic sterilization; the eggs were inseminated with donor sperm	No data	Norethisterone, CC	34 h after HCG administration
Fisher, 1983	No data	No data	Tubal occlusions, endometriosis, idiopathic infertility, subfertile males	No data	Natural cycle/CC	26 h after the start of endogenous LH surge or 32–34 h after HCG administration

CC = clomiphene citrate; FF = follicular fluid; GnRH-a = gonadotrophin-releasing hormone agonist; HCG = human chorionic gonadotrophin; HMG = human menopausal gonadotrophin; LHRH-a = luteinizing hormone-releasing hormone agonist; rFSH = recombinant FSH; uFSH = urinary purified Follicle-stimulating hormone.

TABLE 2 THE ARTIFICIAL INSEMINATION METHODS, FOLLICULAR FLUID PROGESTERONE MEASUREMENT METHODS AND CONCENTRATIONS

Study author, AI year	Measurement	Unit of FF P	Normal fertilization			Failed fertilization		
			Follicle number	Mean FF P	SEM/SD/CI	Follicle number	Mean FF P	SEM/SD/CI
<i>Carpintero, 2014</i>	ICSI Chemiluminescent microparticle immunoassay	µg/ml	38	22.5	CI: 19.8–25.3	21	17.4	CI: 14.7–20.2
<i>Lamb, 2010</i>	ICSI Chemiluminescent immunoassay	µg/ml	50	11.7	SD: 8.5	48	7.5	SD: 5.1
<i>Asimakopoulou, 2008</i>	ICSI Enzyme immunoassay	ng/ml	88	21724.6	SD: 20355.8	54	21828.5	SD: 8220.1
<i>Mendoza, 1999</i>	ICSI Enzyme immunoassay	µg/ml	76	19.5	SD: 6.4	20	12.4	SD: 5.5
<i>Enien, 1998</i>	IVF Solid phase fluoroimmunoassay	nmol/l	38	60019	CI: 51590–68448	20	50965	CI: 42161–59768
<i>Kobayashi, 1991</i>	IVF Radioimmunoassay	ng/ml	88	4015	SEM: 201	11	2387	SEM: 568
<i>Vanluchene, 1991</i>	IVF Capillary gas chromatography	ng/ml	118	8741	SEM: 443	43	6878	SEM: 735
<i>Hartshorne, 1989</i>	IVF Magnetic antibody radioimmunoassay	µg/ml	14	13.02	SEM: 1.36	14	12.77	SEM: 0.87
<i>Hartshorne, 1989</i>	IVF Magnetic antibody radioimmunoassay	µg/ml	19	11.25	SEM: 1.07	8	7.66	SEM: 1.06
<i>Reinthalier, 1987</i>	IVF Radioimmunoassay	ng/ml	57	6600	SEM: 500	21	4600	SEM: 400
<i>Lee, 1987</i>	IVF Radioimmunoassay	ng/ml	47	9340	SEM: 314	15	7016	SEM: 1232
<i>Messinis, 1987</i>	IVF Radioimmunoassay	ng/ml	24	10910	SEM: 692	12	9614	SEM: 1500
<i>Fishel, 1983</i>	IVF Radioimmunoassay	µmol/l	56	35	SEM: 2.2	9	12.5	SEM: 5

AI = artificial insemination; CI = confidence interval; FF = follicular fluid; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; P = progesterone; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean.



Magasabb tüszőfolyadék progeszteron szint esetén gyakoribb a petesejtek sikeres megtermékenyülése

R^BMO



REVIEW

Follicular fluid progesterone concentration is associated with fertilization outcome after IVF: a systematic review and meta-analysis



BIOGRAPHY

Jozsef Bodis is Professor of Obstetrics and Gynaecology at the Medical School, University of Pecs, Hungary. He is President of the Hungarian Assisted Reproduction Association and the Hungarian Society of Obstetrics and Gynaecology. He has published 224 books and book chapters as well as 202 research articles.

Bernadett Nagy^{1,3,*}, Laszlo Poto², Nelli Farkas², Miklos Koppan^{1,3}, Akos Varnagy^{1,3}, Kalman Kovacs^{1,3}, Szilard Papp^{1,3}, Noemi Bohonyi¹, Jozsef Bodis^{1,3}

KEY MESSAGE

7. *Progeszteron és laktáció*

Emlőmirigy növekedés, epitheliális sejtek növekedése és differenciációja- PR-B elsődleges

Növeli az IGF-1 anti apoptotikus hatását és segíti az alveoláris növekedést

Gátolja a terhesség alatti laktogenezist

Posztpartum progeszteronszint csökkenés szükséges a laktációhoz

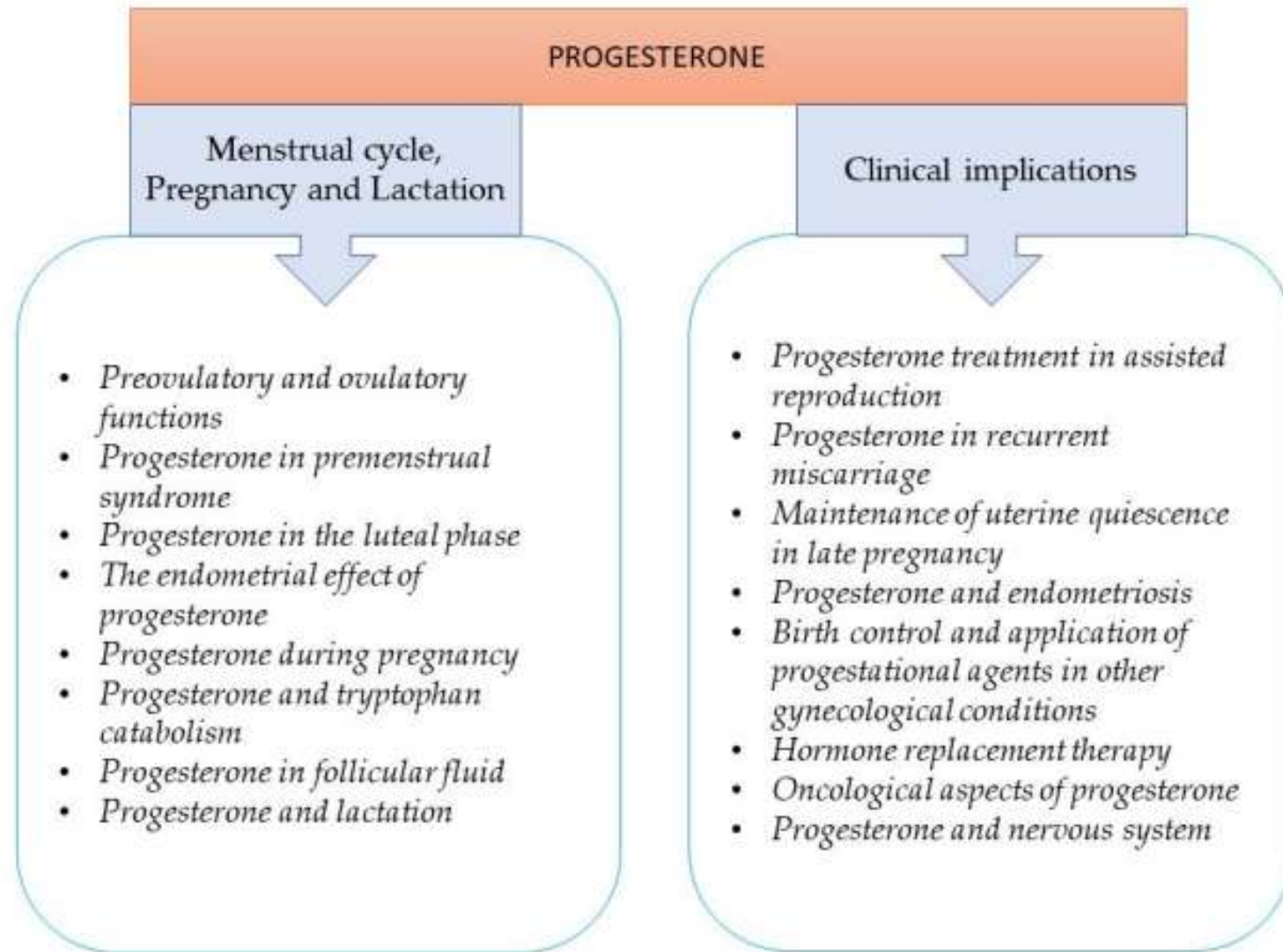


Figure 1. Contents of the review.

1. Progeszteron kezelés az asszisztált reprodukciónban

Vaginális progeszteron kezelés növeli az élveszületés esélyét gonadotropin stimulációt követő intrauterin inszemináció esetén

IVF: luteális fázis támogatása.

A petesejt leszívása napján vagy az embryo transzfer előtt 1-2 nappal kell kezdeni a kezelést és legalább az első pozitív hCG tesztig folytatni.

E. Miralpeix, et al Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis, Journal of assisted reproduction and genetics 31(1) (2014) 89-100.

M. Filicori, Clinical roles and applications of progesterone in reproductive medicine: an overview, Acta Obstet Gynecol Scand 94 Suppl 161 (2015) 3-7.

2. Progeszteron használata a vetélés és a koraszülés megelőzésében

Anamnesisben szereplő vetélés és koraterhességi hüvelyi vérzés esetén a vaginális micronizált progeszteron (2x400 mg) növeli az élveszületés esélyét.

A második trimeszterben mért ≤ 25 mm alatti cervixhossz esetén a vaginális progeszteron kezelés csökkenti a koraszülés esélyét és javítja a perinatológiai kimenetelt

A. Coomarasamy et al., Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence, Am J Obstet Gyn. 223(2) (2020) 167-176.

R. Romero et al., Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data, Am J Obstet Gynecol 218(2) (2018) 161-180.

3. *Progeszteron és endometriózis*

Endometriózisban részleges progeszteron rezisztenciát írtak le az endometriumban

PR-B szignifikánsan csökkent az endometriális stroma sejtekben

Lokális gyulladás, emelkedett gyulladásos cytokin szint

Magasabb progeszteron dózis segíthet

S.E. Bulun et al., Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis, *Semin Reprod Med* 28(1) (2010) 36-43.

F.P. Tanbo Tom, Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96 (2017) 659-667.

4. Fogamzásgátlás és a progesztinek egyéb nőgyógyászati alkalmazásai

Progesztogén: minden olyan anyag, ami aktiválja a PR és progeszteronszerű hatást fejt ki

Progesztin: szintetikus PR agonista

Progesztinek fogamzásgátló hatása: GnRH szupresszió, FSH és LH csökken, endometriumon atrófiás hatású, cervicalis nyákon kevésbé haladnak át a spermiumok

Menstruációs zavarok kezelése (oligomenorhea, polymenorrhea, hypermenorrhea, dysmenorrhea, secunder amenorrhoea)

PCO

Endometriosis

PMS

Classification of Synthetic Progestins

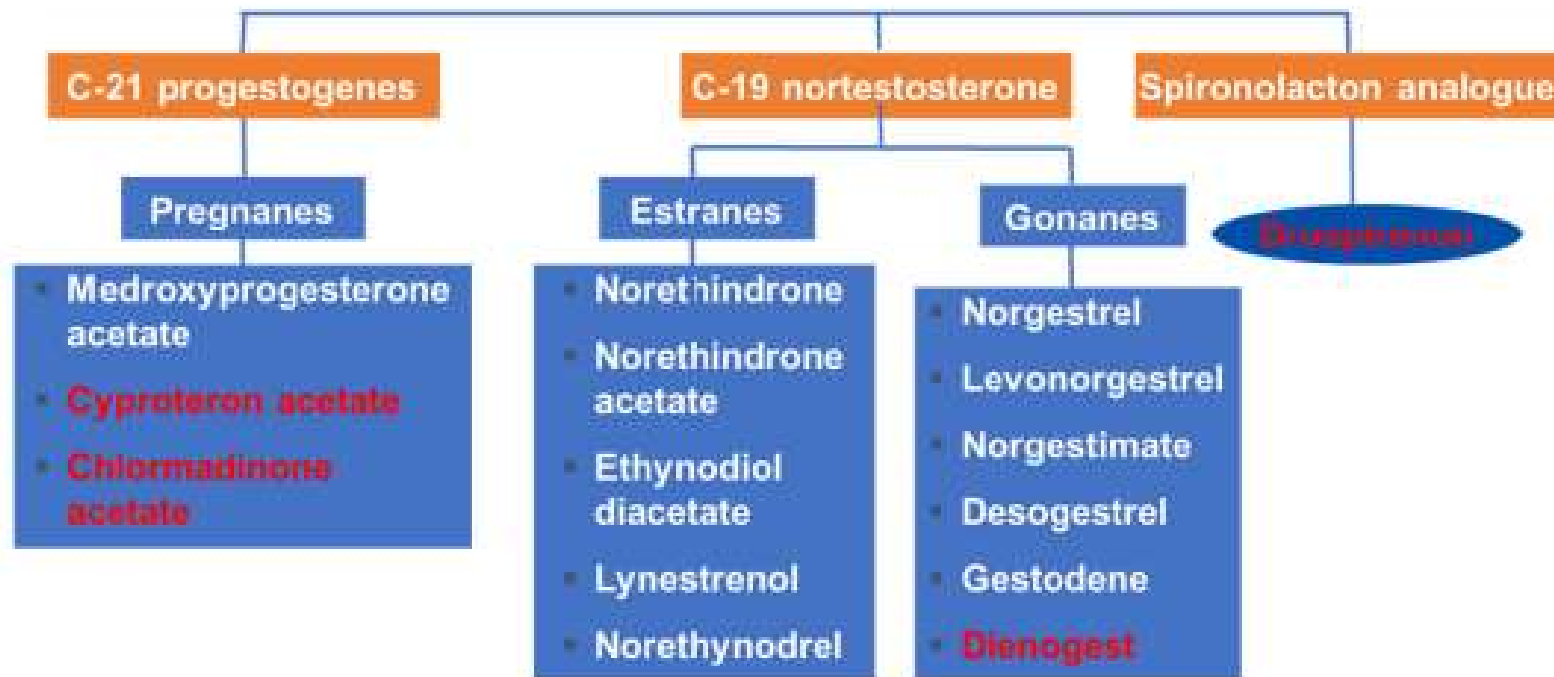


Figure 3. Classification of synthetic progestins. Red color indicates antiandrogenic effect.

5. Hormone Replacement Therapy (HRT)

Ösztrogén és progeszteron kezelés korai petefészek kimerülés, menopausa és secunder vagy tercier hypogonadizmus esetén

Menopausa: segít a vasomotor és a genitourinalis tünetek enyhítésében, valamint az osteoporosis megelőzésében

Védi az endometriumot a hyperplasiával szemben, javítja az alvásproblémákat

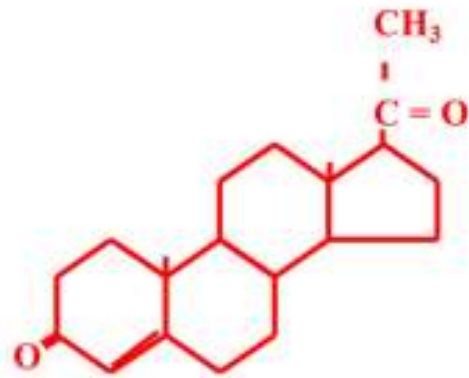
Primer petefészek elégtelenségben (pl. Turner) progesztin + ösztrogén pubertás és a másodlagos nemi jellegek kialakítása

6. *Onkológiai és neurológiai aspektusok*

Csökkenti a méh és vastagbél daganatok előfordulását
Endometrium és ovarium carcinoma, melanoma, mesothelioma
és prostata tumorok kezelésében használható

A természetes progeszteron nem okoz emlőrákot
Szelektív progeszteron receptor modulátorok hatékonyak az
emlőrák kezelésében

Neuronok és a glia sejtek is szintetizálnak progeszteront – neuroprotektív hatású, szerepet játszik a hangulati, tanulási, és memória folyamatokban.
Traumás agysérülést követően a progeszteron infúzió csökkentette az idegsejt veszteséget, segítette a remyelinizációt, csökkentette az ödémát és segítette a funkcionális felépülést.



Progesterone

Progesterone is a key to:

Reproduction

Birth control

Female and male secondary sexual characteristics

Salt and water balance, regulation of blood pressure

Stress adaptation

Thermoregulation

Protection against tumors

Neurogenesis and neuroprotection

Figure 4. Is progesterone really a key to life?



Review

Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone

Bernadett Nagy^{1,2,3,*} , Júlia Szekeres-Barthó^{1,3,4,5}, Gábor L. Kovács^{1,4,6}, Endre Sulyok^{1,7}, Bálint Farkas^{1,2,3}, Ákos Várnagy^{1,2,3}, Viola Vértes^{1,2}, Kálmán Kovács^{1,2,3,†} and József Bódis^{1,2,3,†}

¹ National Laboratory for Human Reproduction, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; szekeres.julia@pte.hu (J.S.-B.); kovacs.l.gabor@pte.hu (G.L.K.); esulyok@t-online.hu (E.S.); farkas.balint@pte.hu (B.F.); varnagy.akos@pte.hu (Á.V.); vertes.viola@gmail.com (V.V.); kalman.kovacs72@gmail.com (K.K.); bodis.jozsef@pte.hu (J.B.)

² Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

³ MTA-PTE Human Reproduction Scientific Research Group, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁴ Szentágotthai Research Center, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁵ Department of Medical Biology, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁶ Department of Laboratory Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

⁷ Doctoral School of Health Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

* Correspondence: bernadett.nagy@aok.pte.hu

† These authors share senior authorship.



International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI



CERTIFICATE OF PUBLICATION

Top Downloaded Papers of *IJMS*

This is to certify your publication has been selected as the

Top Downloaded Paper of *IJMS* in 2021



Academic Open Access Publishing
since 1996

Basel, September 2022

A thrombocyták szerepe a reprodukcióban

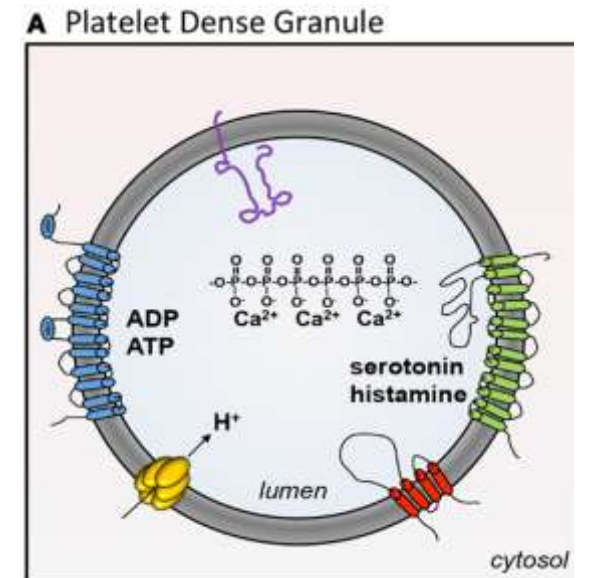
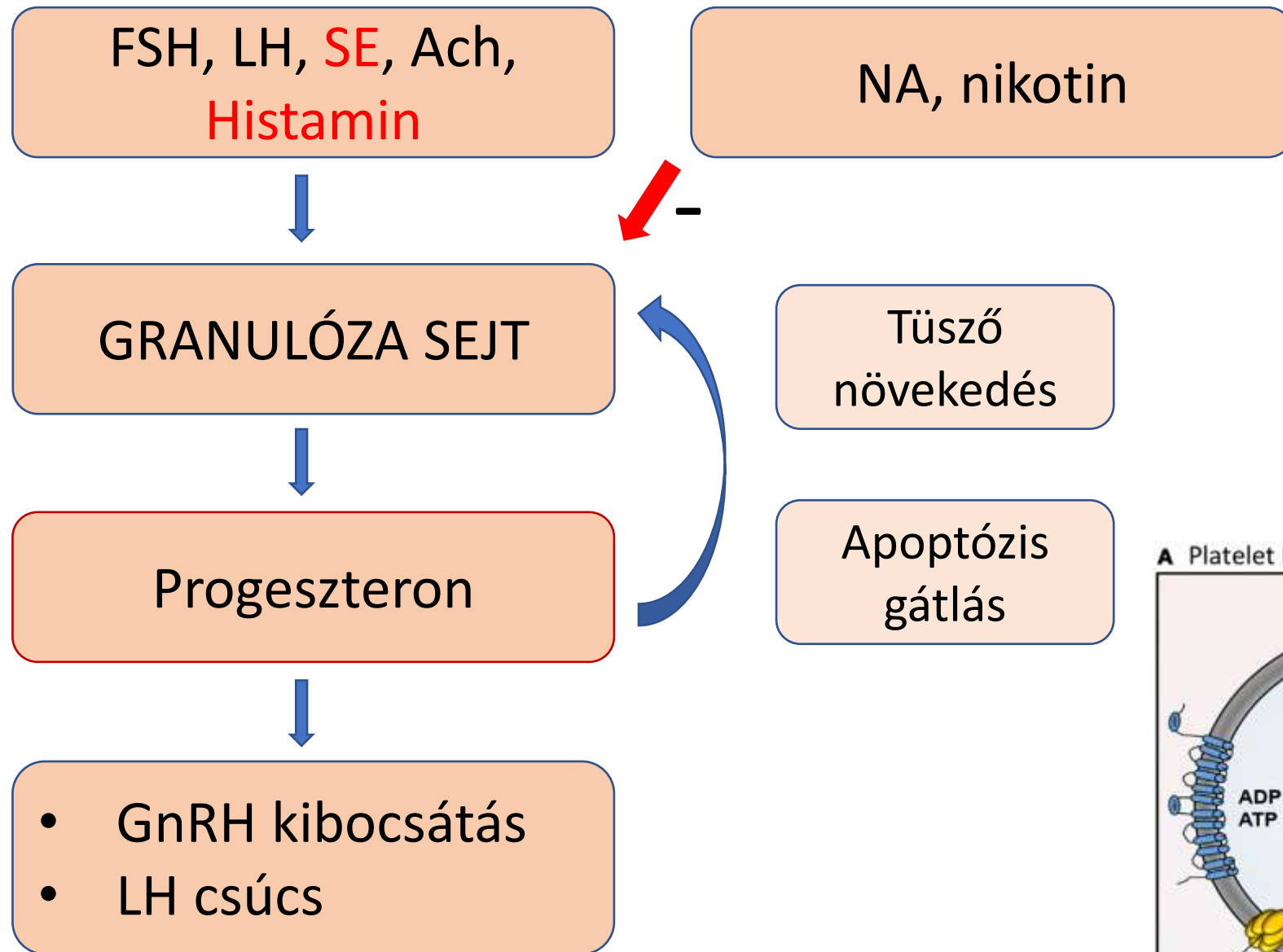
Nagy Bernadett dr.^{1, 2, 3} ■ Sulyok Endre dr.^{1, 4} ■ Várnagy Ákos dr.^{1, 2, 3}
Barabás Andrea dr.^{1, 2} ■ Kovács Kálmán dr.^{1, 2, 3} ■ Bódis József dr.^{1, 2, 3}

¹Pécsi Tudományegyetem, Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécs

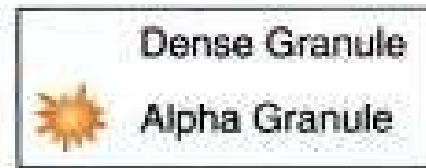
²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

³MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Pécs

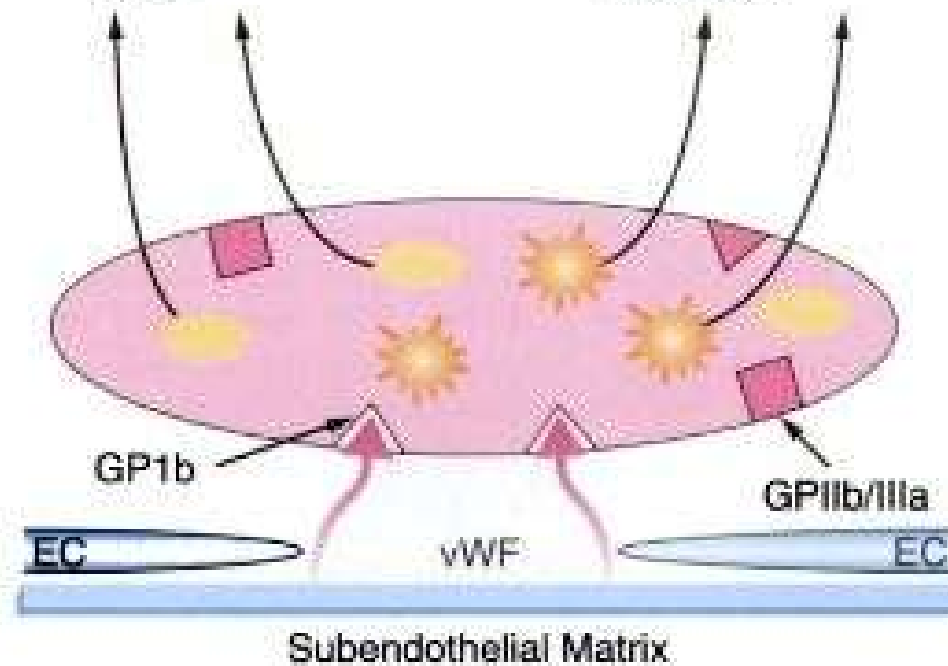


- Klasszikus funkciók: a trombocyták alapvető szerepe a hemosztázisban és a trombózisban jól ismert.
- Gyulladásos, daganatos és immunfolyamatokban vesznek részt.
- A trombocyták **kontrollált aktivációja** szükséges a reprodukcióhoz is!
- A trombocyták felszínén sokféle adhéziós molekula és receptor helyezkedik el, majd trombocytá aktivációkor az intracelluláris granulumokból különböző biológiailag aktív mediátorok szabadulnak fel (pl. kemokinek, citokinek és neurotranszmitterek, növekedési faktorok).



ADP
ATP
Serotonin
Histamine
Ca++

vWF
Fibrinogen
FV, FVII, FXI, FXIII
PAI-1
TFPI
Thrombospondin
Fibronectin



- Ezen tulajdonságok alkalmassá teszik a vérlemezkéket arra, hogy ne csak passzív szereplői, hanem aktív mediátorai, akár irányítói legyenek egy komplex szabályozási rendszernek, mely az irodalmi adatok és saját adataink alapján egy vérlemezkékhez kapcsolódó szabályozó rendszert alkothatnak (**Platelet-associated regulatory system, PARS**).
- A számos homeosztázisban szerepet játszó endokrin funkció alapján, amiben a trombocyták szerepet játszanak, feltételezzük egy trombocyta asszociált szabályozó rendszer (PARS) működését a reprodukció során.
- Szerepüket corpuscularis hírvivőként töltik be, ezáltal aktív közvetítői lehetnek a PARS összetett szabályozási rendszerének.

J. Bodis, S. Papp, I. Vermes, E. Sulyok, P. Tamas, B. Farkas, K. Zambo, I. Hatzipetros, G.L. Kovacs, "Platelet-associated regulatory system (PARS)" with particular reference to female reproduction, **J Ovarian Res** 7 (2014) 55.

Trombocyták szerepe a reprodukcióban

Fiziológiai folyamatok

- *Petefészkek ösztrogén és progeszteron termelése*
- *Follikulogenezis*
- *Petesejtek érése*
- *Ovuláció*
- *Granulózasejtek luteinizációja*
- *Sárgatest remodelláció*
- *Endometrium megvastagodás*
- *Endometrium receptivitás*
- *Implantáció*
- *Placentáció*
- *Placentáris remodelling*
- *Placentáris perfúzió*
- *Embrionális fejlődés*

Patofiziológiai folyamatok

- *Petefészkek hiperstimulációs szindróma (OHSS)*
- *Terhesség indukálta hipertónia*
- *Preeclampsia*
- *HELLP*

Trombocyta asszociált szabályozó rendszer (PARS) a reprodukcióban

Alulműködés

Ismételt sikertelen
implantáció vagy
petefészek
elégtelenség

*Trombocyta dús plazma
intrauterin vagy intraovariális
alkalmazása*

Túlműködés

Trombocyta
hiperaktiváció okozta
OHSS, preeclampsia

Aspirin alkalmazása

Trombocyta dús plazma (PRP) intrauterin vagy intraovariális alkalmazása

Petryk N, Petryk M. **Ovarian rejuvenation through platelet-rich autologous plasma (PRP).** A chance to have a baby without donor eggs, improving the life quality of women suffering from early menopause without synthetic hormonal treatment. Reprod Sci. 2020; 27: 1975–1982.

Sills ES, Wood SH. **Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue:** molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. Biosci Rep. 2019; 39: BSR20190805.
Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. **Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency.** Aging (Albany NY) 2020; 12: 10211–10222.

Farimani M, Poorolajal J, Rabiee S, et al. **Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure:** a case report. Int J Reprod Biomed. 2017; 15: 803–806.

Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, et al. **Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure:** a pilot study. Int J Reprod Biomed. 2016;14: 625–628

MÓDSZEREK

Intraovarialis PRP kezelés

- 2-5 ml PRP mko. intraovarialis befecskendezése
- PRP: $1-9 \times 10^8$ /ml tct
- Amenorrhoea-ban random, oligomenorrhoea-ban 10. napon a menstruáció után

Intrauterin PRP kezelés

- 0,5- 1 ml PRP
- PRP: 4-5 x több tct, mint a perifériás vérben
- 24-48 órával a fagyasztott embrió transzfer előtt
- 17,5 ml vér + 2,5 ml citrát

TUDOMÁNYOS HÁTTÉR

Intraovariális PRP kezelés

- A legújabb kutatások a **korai petefészek elégtelenségben** szenvedő páciens saját véréből nyert trombocita dús plazma (PRP) kezelés hatékonyságáról számolnak be.
- A PRP-t ultrahang vezérlés mellett vagy laparoscopia során fecskendezték be az ováriumokba. A trombocita dús plazma intraovariális alkalmazásának eredményeként nemcsak **javuló hormonértékeket (AMH↑, FSH↓), hanem sikeres spontán és IVF terhességeket is leírtak.**
- **A magas trombocita koncentráció miatt a petefészek megfiatalító hatás mintegy 12 hónapig tartott.**
- A magas anyai életkorral együtt járó csökkent ovarialis rezerv nem kezelhető megbízhatóan gonadotropin stimulációval, de a PRP kezelés biztonságosan kivitelezhetőnek és hatékonynak bizonyult korai petefészek elégtelenségben.

Intraovariális PRP kezelés

Primer ovarialis insuficienciában is sikeresen alkalmazták az autológ PRP kezelést. Az intraovariális beadást követően emelkedett az AMH (antimüllerian hormon) szint és sikeres terhességekről is beszámoltak

Intraovariális PRP kezelés

- A PRP **hatásmechanizmusa** nem pontosan ismert, de feltételezhető, hogy a trombocytákból felszabaduló faktorok, elsősorban a **növekedési faktorok** (pl. PDGF) elősegítik a petefészekben jelen lévő sejtekből (őssejtekből vagy dedifferenciálódott sejtekből) **petesejtek érését**.
- Egy másik potenciális petefészek funkciót javító mechanizmus lehet a PRP trombocytáiból felszabaduló **szerootonin**, mely a **granulóza sejtek progeszteron és ösztradiol szekrécióját** stimulálni tudja, illetve serkenti az **oocyták érését**.

Intrauterin PRP kezelés

- Nemrégiben több közlemény is született arról, hogy a trombocyta dús plazma serkenti az endometrium növekedést és javítja az endometrium receptivitást.
- Többszöri sikertelen implantációt követően (recurrent implantation failure, RIF), 24 illetve 48 órával az embrió transzfer előtt autológ trombocyta dús plazma intrauterin alkalmazásával sikeres implantációról és élveszülésről számoltak be.

Intrauterin PRP kezelés

- A trombocyta dús plazma számos citokint és növekedési faktort tartalmaz, melyek előnyös hatásúak a szövetiregenerációra és az endometrium receptivitásra.
- Az endometrium szövet növekedési faktor receptorokat tartalmaz, melyek közül több szerepet játszik az endometrium remodellációjában.
- A növekedési faktorok autokrin és parakrin úton segítik az endometrium receptivitást, az embrio implantációt és az embrionális fejlődést.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

- **Prof. Dr. Bódis József**
- **Dr. Kovács Kálmán**
- **Prof. Dr. Karádi Zoltán, Prof. Dr. Sulyok Endre, Prof. Dr. Szekeres-Barthó Júlia,**
- **Prof. Dr. Kovács L. Gábor**
- **Dr. Várnagy Ákos**
- **Dr. Veszprémi Béla, Prof. Gőcze Péter**
- **Dr. Varga Tamás, Dr. Szegedi Sarolta, Dr. Farkas Bálint, Dr. Panka Tibor**
- **Dr. Halvax László, Dr. Vizer Miklós**
- **Gödöny Krisztina, Dr. Pétek Sándor, Dr. Réger Barbara**
- **Dr. Pótó László, Dr. Farkas Nelli**
- **Magyarné Bódis Krisztina**
- **A PTE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika orvosainak és szakdolgozóinak**
- **Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport munkatársainak**

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

