

A decidualizáció klinikai vonatkozásai

Fülöp Vilmos dr.^{1, 2, 3} ■ Lakatos Kornél dr.^{2, 3} ■ Demeter János dr.¹
Végh György dr.⁴ ■ Pállinger Éva dr.⁵

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

³Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Miskolc

⁴Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Szülészeti Nőgyógyászati Osztály, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

A sikeres fogantatás és terhesség elengedhetetlen összetevője a decidualizáció, amely az endometrium szerkezeti és funkcionális átalakulását jelenti. A folyamat magában foglalja a méhnyálkahártya szerkezeti változásait, a spirális arteriolák átalakulását, az endometriumban fellelhető, illetve később oda vándorló leukocyták számbeli és funkcionális adaptációját és a decidualis stromasejtek funkcionális és morfológiai változásait. A decidualizáció részeként az embrionális eredetű trophoblastsejtek szabályozott inváziót hajtanak végre az anyai eredetű szövetben, létrehozva a méhlepényt. A folyamat sikeréhez hozzájárul a trophoblastsejtek különleges antigenitása, illetve az immunológiai értelemben vett graft (magzat) és host (anya) között hormonok, citokinek és több receptor-ligand kapcsolat révén létrejövő kommunikáció. E folyamatok zavarai több, a fogamzást, beágyazódást és sikeres terhességet fenyegető kórkép alapját képezik, úgymint ismétlődő vetélés, praeeclampsia, méhen belüli sorvadás vagy koraszülés. Ebben a dolgozatunkban áttekintjük az élettani decidualizáció anatómiai, immunológiai és molekuláris alapjait, hogy aztán kiterjünk a szülészeti klinikumban előforduló gyakori kórképekre, melyek háttérben részben vagy egészen a decidualizáció valamely zavarára állhat.

Orv Hetil. 2022; 163(46): 1823–1833.

Kulcsszavak: decidualizáció, magzati programozás, trophoblastinvázió, anyai-magzati immuntolerancia, infertilitás

Clinical aspects of decidualization

An essential component of successful conception and pregnancy is decidualization, which involves structural and functional transformation of the endometrium. The process involves structural changes in the uterine mucosa, transformation of spiral arterioles, numerical and functional adaptation of leukocytes in the endometrium and their subsequent migration, and functional and morphological changes in decidual stromal cells. As part of decidualization, trophoblast cells of embryonic origin perform a physiological invasion of maternal tissue to create the placenta. The success of the process is due to the special antigenicity of the trophoblast cells and the immune communication between the graft (fetus) and the host (mother) through hormones, cytokines and multiple receptor-ligand connections. Disorders of these processes are the basis of several diseases that threaten conception, implantation, and successful pregnancy, such as recurrent miscarriage, preeclampsia, intrauterine retardation, or preterm birth. In this article, we review the anatomical, immunological, and molecular basis of physiological decidualization to address common disorders in the clinical practice of obstetrics that are related to a dysfunctional decidualization.

Keywords: decidualization, fetal programming, trophoblast invasion, fetal-maternal immune tolerance, infertility

Fülöp V, Lakatos K, Demeter J, Végh Gy, Pállinger É. [Clinical aspects of decidualization]. Orv Hetil. 2022; 163(46): 1823–1833.

(Beérkezett: 2022. július 14.; elfogadva: 2022. augusztus 21.)

Rövidítések

ANGI-2 = angiopoietin-1 és -2; cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; COX2 = ciklooxigenáz-2 (a prosztaglandinszintézis kulcsenzime); CRF = (corticotropin releasing factor) kortiko-

trop felszabadító faktor; DC-SIGN = (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin) dendritikus sejt-specifikus intercelluláris adhéziós molekula; FBLN1 = fibulin-1; FGF = (fibroblast growth factor) fibroblastnövekedési faktor; GM-CSF = (granulocyte-monocyte

colony-stimulating factor) granulocita-monocita kolónia stimuláló faktor; hCG = humán koriongonadotropin; HOXA10 = homeobox A10; IFN γ = interferon-gamma; IGFBP1 = (insulin-like growth factor binding protein-1) inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-1; IL = interleukin; ILGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; LIF = leukaemiagátló faktor; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; MIC1 = (macrophage inhibitory cytokine-1) macrophaggátló citokin-1; MMP = mátrixmetalloproteináz; mPR = membránprogeszteronreceptor; mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősökben; NK = (natural killer) természetes ölüsejt; NO = nitrogén-monoxid; nPR = nukleáris progeszteronreceptor; p21 = ciklinfüggő kinázt gátló fehérje; p53 = antionkogen fehérje; PGE2 = proszttaglandin E2; PGF2 α = proszttaglandin-F2-alfa; PlGF = (placental growth factor) méhlepényi növekedési faktor; PTGS2 = proszttaglandin-endoperoxid-szintáz-2; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-származékok; SOD = szuperoxid-dizmutáz; Th1/Th2 = T-helper-1 és -2 lymphocyták; uNK = (uterine natural killer) uterinalis természetes ölüsejt; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; VSMC = (vascular smooth muscle cell) vascularis simaizomsejt

A sikeres terhesség feltétele az anya és a magzat között kialakuló folyamatos, szigorúan szabályozott párbeszéd. Ennek alapját az anya részéről az endometrium „megfelelő átalakulása”, a decidualizáció teremti meg. Az endometrium stromasejtjeinek szekréciós decidualis sejtekké történő differenciálódása elengedhetetlen az implantációhoz, hiszen ennek révén jön létre az ébrény befogadására alkalmas decidualis mátrix, amely egyben a placenta kialakulásának kezdő lépése is. Habár a decidualizációt a legtöbb emlősnél a blastocysta váltja ki, a humán szervezetben ez a folyamat független a blastocysta jelenlététől: a méhnyálkahártya minden menstruációs ciklusban átalakul.

A decidualizáció során kialakuló speciális szövet sajátos sejtes összetétele révén endokrin és immunológiai feladatokat is ellát, és egyre inkább önálló szervnek tekinthető. Számos terhességi szövődmény, többek között az ismétlődő vetélés, a praeeclampsia, a koraszülés, a méhen belüli magzati sorvadás és a terhességi diabetes összefüggésbe hozható a decidualizáció és a placentáció zavarával.

A decidua szerkezete

A hormonális, biokémiai és immunológiai szabályozás alatt álló menstruációs ciklikusnak négy fázisa van: a regenerációs, a proliferációs (follicularis), a differenciálódási (decidualizációs, szekréciós, lutealis) és a menstruációs (leválási) fázis. Valamennyi fázis jellemezhető a szabályozó hormonok koncentrációjával, illetve az endometrium sejtes összetevőinek (epithelialis sejtek, stromasejtek, endothelsejtek és immunsejtek) funkcionális és morfológiai változásaival. Az implantáció csak a decidualizációs fázis meghatározott szakaszában (implantációs

ablak, window of implantation) történhet meg. A decidua mirigyekből, immunsejtekből, vér- és nyirokerekéből, valamint decidualis stromasejtekből áll. Az ösztrogén és progeszteron által irányított decidualizáció folyamatában a decidualis stromasejtek sajátos funkciókat vesznek fel, amelyek kapcsolatban vannak az allogén embrió felismerésével, szelekciójával és elfogadásával, valamint az anyai immuntolerancia kialakulásával.

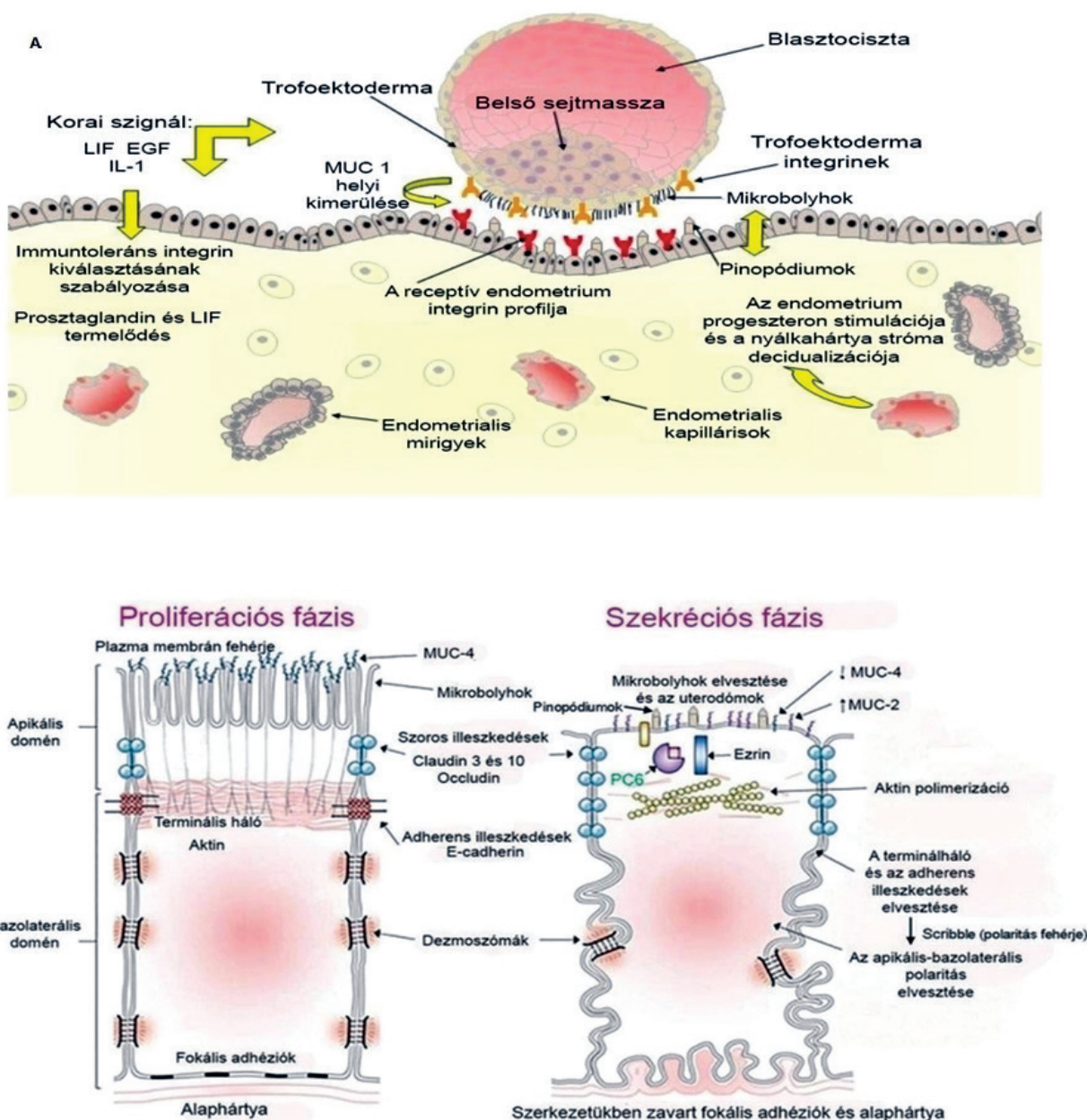
Luminalis epithelialis sejtek

A proliferatív fázisban az endometrium hámja mikrobolyhokkal fedett, polarizált struktúrát mutat. Felszínét mucinfehérjékben gazdag glycolix borítja [1]. A sejtek közti szoros összeköttetést biztosító 'tight junction' struktúrák épek, a basalis lamina viszonylag egyenes. A luminalis epithelsejtek jelentik az első érintkezési pontot a blastocystával, de ahhoz, hogy a beágyazódás létrejöhessen, az epithelsejteknek el kell veszíteniük polaritásukat. A sejt-polaritás elvesztésével a luminalis epithelsejtek morfológiai és molekuláris változásokon mennek keresztül: az apicalis felszínről eltűnnek a mikrobolyhok, megváltozik a sejt-felszíni adhéziós molekulák expressziója, csökken a sejtek közti összetartó erő az adhéziós struktúrák és a hozzájuk csatlakozó cytoskeleton átrendeződése miatt („plazmamembrán-transzformáció”). A glycolix elvékonyodik. Jellegzetes sejt-felszíni változás a szekréciós fázisban a pinopódiumok megjelenése. A pinopódiumok membránkittüremkedések, amelyek a csillóvesztett hámsejtek apicalis felszínén alakulnak ki. A pinopódiumokat napjainkban a méh receptivitásának markerként tartják számon annak ellenére, hogy funkciójuk még nem teljesen ismert [2, 3].

Habár ezeknek a változásoknak a fő induktora a progeszteron, az implantációs ablak idején a progeszteronreceptorok expressziója kismértékű a luminalis epithelsejtekben. A progeszteronnak a beágyazódásra gyakorolt pozitív hatásáért a stromasejtek progeszteron indukálta mediátorai felelősek. A szekréciós fázisban az epithelsejtek ösztrogénreceptor-expressziója is csökken. Ez kedvezően hat a beágyazódásra, mert csökkenti a blastocysta adhéziója szempontjából kritikus, ösztrogén indukálta $\alpha_v\beta_3$ -integrin-downregulációt [4] (1. ábra).

Stromasejtek

Az endometrialis stroma sejteinek decidualis stromasejteké történő differenciálódása a decidualis átalakulás kulcseleme. A decidualis stromasejtek genetikai átprogramozásból eredő transzformációja funkcionális és morfológiai változásokat jelent: a hosszúság, fibroblastszerű endometrialis stromasejtek lekerekített alakúvá válnak, és progeszteronfüggő fehérjéket expresszálnak. Az átalakulással együtt jár az intracelluláris ciklikus adozin-monofoszfát (cAMP) szintjének emelkedése, amely a progeszteronnal és az ösztradiollal szinergizálva különféle szabályozó faktorok, köztük az IL11, a LIF (leukaemia-



1. ábra Plazmamembrán-transzformáció. A) A beágyazódás során a blastocysta az endometrium-hámsejtekhez kapcsolódik, és behatol az endometrium stromájába. A beágyazódás feltétele a méhnyálkahártya receptivitása, amely rövid ideig tart, és az endometrium morfológiai változásával jár. Az implantációs ablak idején jelennek meg az apicalis felszínen a pinopódiumnak nevezett membránkitüremkedések, amelyek összhangban állnak az implantáció eredményességével. A receptív szakasz szigorú szabályozás alatt áll, beleértve a szexuáliszteroidokat, citokineket, növekedési faktorokat, adhesziós molekulákat. B) Proliferációs fázis: az endometrium hámja a csillós hengerhám valamennyi jellemzőjét mutatja: a sejtek polarizáltak, az apicalis felszínen mucin-4-ben gazdag glycolixszal fedett mikrobolyhok vannak. A hámsejtek laterális oldalán a sejtkapcsoló struktúrák épek, a basalis felszín hemidesmosómák rögzítik a basalis laminához. Szekréciós fázis: az apicalis felszínről eltűnnek a mikrobolyhok, miközben kialakulnak a pinopódiomok. A laterális sejtdhézis struktúrák fellazulnak, a sejtpolaritás elvész. A glycolix elvékonyodik és összetétele megváltozik

EGF = endothelialis növekedési faktor; IL1 = interleukin-1; LIF = leukaemiagátló faktor

gátló faktor), az aktivin A [5], a prolaktin és az IGFBP1 (inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-1) szintézisét indukálja [6]. Ezek a szekréciós faktorok nemcsak a deciduális differenciálódáshoz kapcsolódó morfológiai és funkcionális változásokat szabályozzák, de fontos regulátorai az implantációnak, a trophoblastsejtek proliferációjának és inváziójának, valamint az immunsejtek deciduába történő vándorlásának is. A stromasejtek „újraprogramozása” magában foglalja a gyulladást elősegítő

válaszban és a szöveti invázióval szembeni ellenállásban részt vevő gének gátlását, valamint olyan gének fokozott expresszióját, amelyek elősegítik a sejtosztódást és a szöveti toleráns mikrokörnyezet kialakulását, megkönnyítve ezzel az embrionális sejtek szöveti invázióját. A decidualizáció során az endometrium stromasejtjei és a blastocysta között élénk kommunikáció zajlik: a rossz minőségű embriók által kibocsátott szignálok meggátolják a sikeres implantációhoz szükséges mikrokörnyezet kialakulását,

köztük az endometrium-stromasejt–decidualis stromasejt átalakulást [7]. Az anya és a magzat közti kommunikáció első specifikus mediátora az embrionális sejtek által termelt humán koriongonadotropin (hCG) és IL1 α és IL1 β , melyek hatásait A decidualizáció szabályozása című fejezetben részletezzük. A trophoblast nagy mennyiségben termel szerin-proteázokat (katepszinek, szerin-proteáz-8), amelyek olyan gyulladásozó molekulák kifejeződését fokozzák, mint például a PTGS2 [8]. Ezeket a proteázokat már a blastocysta is termeli, mert a zona pellucidából történő kiszabadulásához („hatching”) szükséges. A nem differenciált endometrium-stromasejtekkel összehasonlítva a decidualizált endometrium-stromasejtek figyelemreméltóan ellenállnak az oxidatív sejtthál folyamatainak [9]. A ROS-képződést ellensúlyozzák az antioxidáns enzimek, például a szuperoxid-dizmutázok (SOD-ok), amelyek hidrogén-peroxidá alakítják azt. A terhesség korai szakaszában a decidualizált endometrium-stromasejtekben intenzív immunfestődést mutattak ki rézre, cinkre és mangán-SOD-ra [10]. A decidualizált endometrium-stromasejtek támogatják az endometrium érrendszerének átalakulását és fejlődését, amely kritikus szerepet játszik az embrionális növekedésben és túlélésben.

Endothelialis sejtek – a decidua vascularisatiója

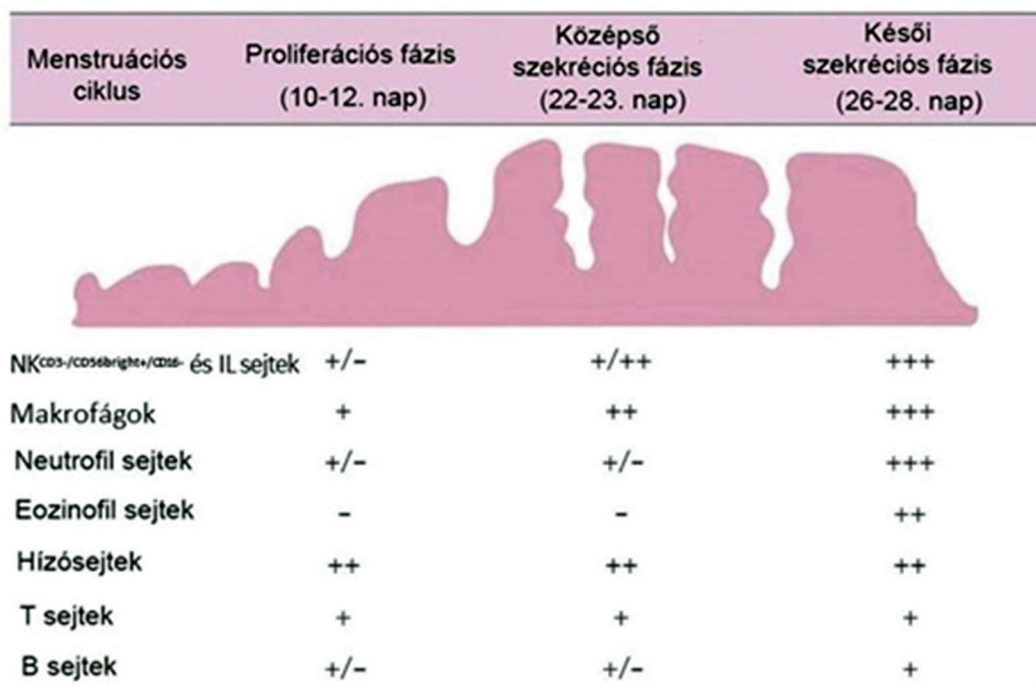
A méhnyálkahártya azon kevés szövetek egyike, amelyekben élettani angiogenezis fordul elő felnőttkorban. A folyamat kezdetét jelentő érsarjadzást számos környezeti tényező befolyásolja, például az angiogén faktorok

jelenléte, a hypoxia, valamint az endothelsejtek proteáz-szekréciója, migrációs képessége és proliferációs aktivitása. Az angiogenezis a ciklus különböző fázisaiban más-más lokalizációban jelenik meg: a menstruációs fázisban a basalis rétegben kezdődik, és feladata az érrendszer helyreállítása. A proliferatív és korai szekréciós szakaszban a subepithelialis kapillárisfonatokban jelentkeznek, és szerepe az endometrium gyors növekedésének biztosítása, a vastagodó nyálkahártya ellátása, illetve később a spirális artériák kialakítása. A szekréciós fázisban a spirális arteriolák megnyúlnak és tekerzősebbé válnak, míg a subepithelialis kapillárisfonat érik. Az angiogenezis szabályozásában kiemelt szerepük van a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF-) család tagjainak, melyeket az endometrium a ciklus fázisától függően, változó mennyiségben szintetizál. Számos sejt vesz részt a VEGF termelésében és ezáltal a decidualis angiogenezisben, köztük a decidualizáció során differenciálódó decidualis stromasejtek, majd később a kialakuló villusok stromájába vándorló macrophagok, a Hofbauer-sejtek [9–11].

Immensejtek a deciduában

A decidualis stromasejtek immunmoduláló tulajdonságai

A decidualis stromasejtek a placentában fő immunmodulátorokként működhetnek, amelyek képesek megváltoztatni a lymphocyták működését és szuppresszálni az immunválaszokat. Az endometrium immensejt-összetétele és az immunkompetens sejtek száma ciklusfüggő. A leukocyták mennyisége az endometriumban a korai follicu-



2. ábra | Az immensejtek és a haviciklus. Az immensejtek megoszlása ciklusfüggő. A leukocyták aránya a korai follicularis fázistól a korai szekréciós fázisig nem nagy, majd a szekréciós fázisban közel ötszörösre emelkedik, és a menstruáció idején éri el tetőpontját

laris fázistól a korai szekréciós fázisig kevés, majd a szekréciós fázisban körülbelül ötszörösre nő [12], és közvetlenül a menstruáció előtt (a késői szekréciós fázisban) tetőzik [13] (2. ábra). Az implantáció idején a decidualis immunsejtek megközelítőleg 70%-a uNK-sejt, de kimutathatók dendritikus sejtek, macrophagok, neutrophil granulocyták és hízósejtek is. A decidualis immunsejtek mennyisége a terhesség korai szakaszában elérheti a méhben lévő összes sejtszám 30–40%-át. Az endometrialis immunsejtek intenzív sejt-kommunikációs kapcsolatban vannak egymással és mikro környezetükkel a méhre jellemző „immunprofil” kialakítása érdekében, hiszen ennek megváltozása a beágyazódás zavarához vezethet [14].

Decidualis stromasejtek és NK-sejtek

A decidualis stromasejtek szuppresszálják az IL15-tel aktivált NK-sejtek proliferációját, és gátolják ezek granzim A- és perforinszintézisét. Ennek következtében az NK-sejtek cytotoxicitása károsodik. Az NK-sejtek proliferációjának és cytotoxicitásának ezt a gátlását decidualis stromasejtek által kiválasztott immunszuppresszív faktoriok, mint a PGE2 és az indolamin-2,3-dioxigenáz közvetítik. A decidualis stromasejtek és az NK-sejtek közötti kétirányú kölcsönhatás szükséges a szövetspecifikus sejt-funkciók indukálásához. Például *Croxatto és mtsai* rámutatnak arra, hogy az NK-sejtek által termelt interferon-gamma (IFN γ) szükséges az indolamin-2,3-dioxigenáz-transzkripció aktiválásához decidualis stromasejtekben [15].

Decidualis stromasejtek és az antigénbemutató sejt-populációk

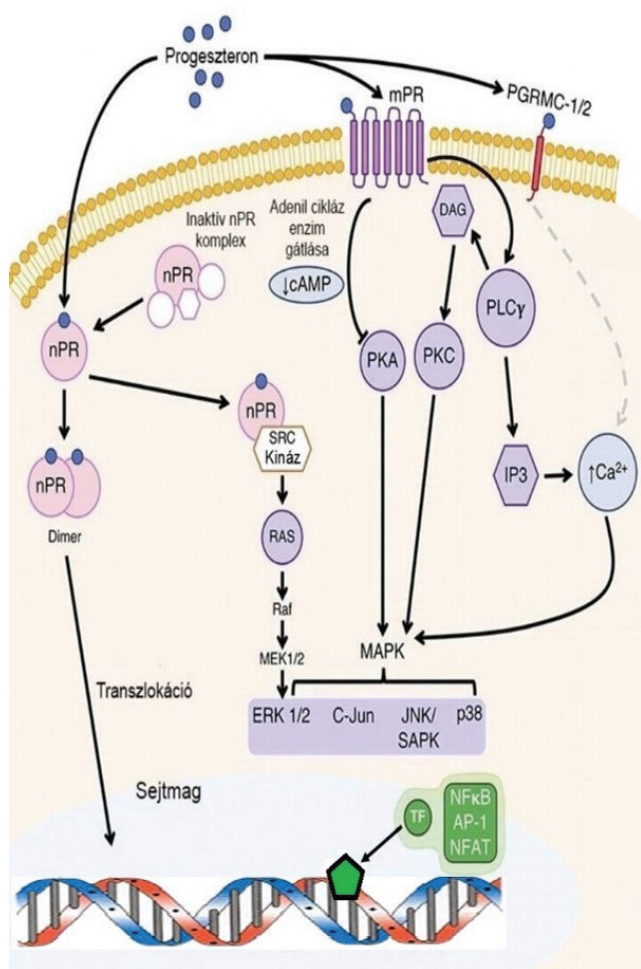
Az antigénprezentáló sejtek a második legnagyobb számban előforduló immunsejt-populáció a méhnyálkahártyában, amelyek részt vesznek az embriófelismerésben és -toleranciában. Tolerogen sejteket (DC-SIGN + dendritikus sejt és CD163+ macrophag), érett CD83+ dendritikus sejteket és dendritikus sejt/macrophag fenotípusú antigénprezentáló sejteket írtak le [16]. Egy adott fenotípus, eloszlás és funkcionális állapot fenntartása az antigénprezentáló sejt-populációk között alapvetően a mikro környezettől függ. A sejtek érettségi állapota az antigénspecifikus immunválaszokat befolyásoló fő szabályozási mechanizmus kifejezője. *Croxatto és mtsai* kimutatták, hogy a decidualis stromasejtek modulálják a dendritikussejt-éresi folyamatot. Decidualis stromasejtek jelenlétében az IL4 és GM-CSF citokinek aktiválta vérmocyták éretlen dendritikus sejtekké (CD14+ CD1 α +) történő differenciálódása 50–96%-ban gátolt. Ezenkívül a decidualis stromasejtek a MIC1 (macrophaggátló citokin-1) kiválasztásával gátolják az éretlen dendritikus sejtek apai antigénprezentáló képességgel rendelkező érett dendritikus sejtekké történő differenciálódását. Továbbá

a decidualis stromasejtek blokkolják a CD25, CD83 és CD86 receptorok expresszióját, ami magyarázatul szolgálhat a dendritikus sejtek megfigyelt gyengébb aktivációs potenciáljára [15]. A beágyazódás utáni deciduában is jelen vannak a természetes immunrendszer (NK-sejtek, macrophagok, dendritikus sejtek, neutrophil granulocyták) és az adaptív immunrendszer (cytotoxicus és regulatorikus T-lymphocyták) sejtjei. A decidualis immunmilió (sejtes összetétel, szabályozó mediátorok, citokinek) alakulása arra utal, hogy a terhesség immunológiai szempontból dinamikusan változik, és különböző immunológiai stádiumokkal jellemezhető.

A decidualizáció szabályozása

Progeszteron

A progeszteron kulcsszerepet játszik a decidualizációban, habár önmagában, ösztrogénhatás nélkül csak gyenge induktornak tekinthető, mert a klasszikus progeszteronreceptorok transzkripciója ösztrogénfüggő. Mivel a progeszteronreceptor génje ösztrogén-válaszadó elemeket tartalmaz a promoter régiójában, az ösztradiol fokozza a progeszteronreceptorok expresszióját, így lehetővé teszi az endometrium számára, hogy a szekréciós fázisban reagáljon a progeszteronra [17]. A progeszteron nemcsak a decidualizációhoz, hanem a beágyazódást követően a terhesség fennmaradásához is elengedhetetlen. A progeszteron az élettani hatásait klasszikus (nukleáris) és nem klasszikus (membránhoz társult, G-fehérjéhez kötött) progeszteronreceptorokon keresztül fejti ki. A klasszikus, nukleáris progeszteronreceptorokon (nPR) keresztül megvalósuló hatás hosszú távú, kialakulásához azonban hosszabb időre – órákra – van szükség, mert transzkripció változások révén valósul meg. Ezzel szemben a membránreceptorok (mPR) által közvetített hatások gyorsan – másodperceken, perceken belül – kifejlődnek, hiszen létrejöttüket másodlagos hírvivők és jelátviteli utak aktiválódása hozza létre [18]. A decidualizáció beindulását az intracelluláris másodlagos hírvivő, a cAMP szintjének tartós növekedése kíséri. A tartósan emelkedett cAMP-szint a progeszteronnal indukált endometrium-stromasejtekben arra utal, hogy a cAMP jelátviteli útvonal aktiválódik progeszteron hatására. A cAMP-útvonal és a progeszteronhatások közötti kapcsolat azonban kétirányú, mert a cAMP stimulálja a progeszteronreceptor transzkripció aktivitását, és érzékenyíti az endometrium-stromasejteket a progeszteron iránt [19]. Funkcionális progeszteronreceptor-génnel nem rendelkező 'knock-out' egerekben az endometrium nem képes a decidualis átalakulásra, ami pleiotrop szaporodási rendellenességeket okoz, bizonyítva, hogy a progeszteronreceptorokon keresztüli progeszteron-jelátvitel elengedhetetlen a decidualizációhoz és a sikeres implantációhoz [20] (3. ábra). A decidualis sejtek között adherens sejtösszeköttetések találhatóak, és a sejtek közötti réskapcsolatok elrendezése támogathatja a



3. ábra

A progesteron hatásmechanismusa. A klasszikus progesteron-receptorok (nPR) a ligand megkötése előtt inaktív monomer formában vannak jelen a citoplazmában. A progesteron megkötése receptordimerizációt és a sejtmagba történő transzlokációt vált ki. A nPR-P komplex a progesteron-válaszadó elemekhez kötődve transzkripciót indukál. A nPR egy alternatív aktivációs útvonala is ismert, melynek során a hormon kötődése az Src-kinázon keresztül aktiválja a MAPK-kaszkádot. A membránreceptorokhoz (mPR) kötődő progesteron megváltoztatja a másodlagos hírvivők koncentrációját: csökkenti a cAMP-szintet, és emeli az intracelluláris Ca²⁺-koncentrációt. Ezen keresztül szabályozza az extranukleáris kinázok (PKA és PKC) aktivitását és a MAPK jelátviteli útvonalat

cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; nPR = nukleáris progesteronreceptor; PKA = proteinkináz A; PKC = proteinkináz C; Src-kináz = Src-típusú tirozin-kináz

trophoblastinváziót. A stromalis rétegben a sejtek közötti összeköttetés (gap junction) kialakulása a decidualizáció ultrastrukturális markere. Újabb tanulmányok kimutatták, hogy a decidualis morfológiai változások a konnexin-43 (CX43) fokozott expressziójával állnak összefüggésben, amely a fő 'gap junction' fehérje, és hogy a CX43-expresszió hiánya a méhstromasejtek kóros differenciálódását idézte elő [21]. A decidualizált stromasejtek által termelt extracellulárismátrix-fehérjék közé tartozik a fibronectin, a laminin, a IV-es típusú kollagén, a decorin és a heparán-szulfát proteoglikánok. Az

FBLN1 (fibulin-1)-szekretált glikoprotein a humán endometrium szöveteinek stromasejtjeiben expresszálódik. Az FBLN1 mRNS-szintje magasabb a szekréciós fázisban, mint a proliferációs fázisban. A progesteron dózisfüggő módon stimulálja az FBLN1 mRNS-szintjét tenyésztett humán endometrium-stromasejtjeiben [22]. Az extracellulárismátrix-remodelling az endometrium implantációra való előkészítésének szerves része, és hormonális szabályozás alatt áll. Az FBLN1 extracellulárismátrix-struktúrákhoz, köztük fibronectin- és elasztintartalmú rostokhoz és basalis membránokhoz kapcsolódik, és szerepet játszik a sejtranszformációban.

Prostaglandin E2 (PGE2)

A PGE2 központi szerepet játszik a női reproduktív folyamatokban. Szintézise kimutatható az endometriumban, a petefészekben és a placentában is [23]. Nélkülözhetetlen szerepe van a decidualizációban, az ovulációban, az implantációban és a terhesség zavartalan lefolyásának biztosításában. Befolyásolja az anyai immunrendszer működését: részt vesz a Th1/Th2 egyensúly fenntartásában, a lokális kemokinszekréció szabályozásában és az alloreaktív T-sejtek gátlásában [24]. A decidualizáció során a PGE2 közreműködik az érpermeabilitás szabályozásában, az angiogenezis és a decidualizáció indukciójában, valamint menstruációt követően a méhnyálkahártya helyreállítási folyamataiban is [25]. A PGE2 hatását az intracelluláris cAMP-szint növelése és a cAMP-függő proteinkináz A-útvonal aktiválása révén fejti ki. A progesteronnal szinergizálva szabályozza az IL11 termelését, amely szintén kritikus jelentőségű a decidualizáció megindításában. A PGE2-koncentráció ciklusfüggő változást mutat a méhüregi folyadékban, és felhasználható a méhnyálkahártya receptivitásának jellemzésére [26]. A PGE2-nek a fertilitás szempontjából talán legfontosabb hatása a gonadotropin ovulációstimuláló hatásának közvetítése.

uNK-sejtek

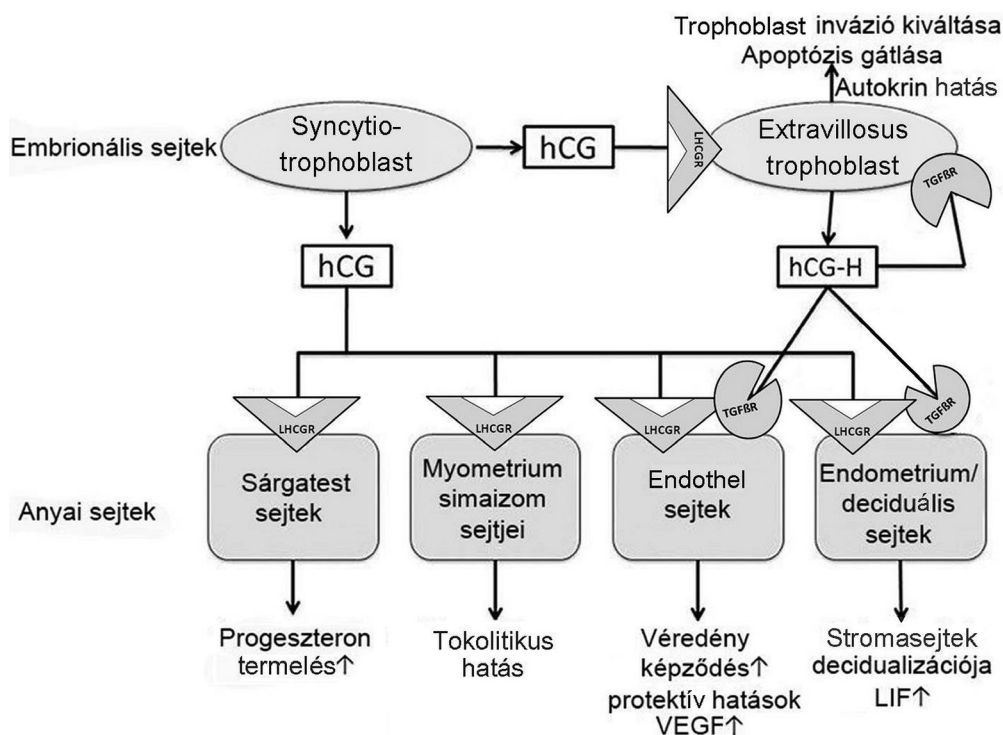
Az uNK-sejtek (u = uterinalis) komplex hatással vannak a decidualis vascularisatióra: 1) közvetlen kölcsönhatásban vannak a vascularis simaizomsejtekkel (VSMC-k), az endothelsejtekkel, a pericyttákkal és a trophoblastsejtekkel, illetve 2) az általuk termelt mediátorok (mátrixmetalloproteináz [MMP], angiopoietin-1 és -2 [ANG1-2], VEGF és IFN γ) hozzájárulnak a sejt-sejt és sejt-extracelluláris mátrix interakciók szabályozásához és a spirálisarteria-átrendeződéshez [27, 28]. A hCG humánreprodukciónban játszott szerepére a pleiotropia jellemző: 1) a sárgatest-involúció gátlása révén biztosítja a magas progesteronszint fennmaradását a placenta kialakulásáig; 2) a LIF termelésének serkentése és az IL6-produkció gátlása révén facilitálja a decidualizációt; 3) angiogén hatásai révén (fokozza a VEGF-termelést) részt vesz a placenta vascularisatiójában és ezáltal az optimális magzati

tápanyagellátás biztosításában; 4) immunmodulátorként segíti az anyai immuntolerancia kialakulását. Ugyanakkor számos kísérleti adat utal arra, hogy a hCG-hatások ciklusfüggőek. Tovább árnyalja a hCG molekuláris hatásainak megítélését, hogy az *in vivo* és az *in vitro* kísérleti rendszerekben eltérő összetételű hCG-készítményeket használtak (például terhészivéletből izolált, illetve rekombináns hCG) [29] (4. ábra). Az embriók által kiválasztott IL1 α és IL1 β is stimulálja az $\alpha_v\beta_3$ -integrin kifejeződését, ami azt mutatja, hogy az embrió szabályozni tudja az endometrium receptivitását. Fertilis nőkben a beágyazódási időszak alatt, amikor az endometrium receptív válik, expressziója upregulálódik. A decidualizáció fokozatos és mélyreható változást okoz a génexpresszióban, a sejtfunkciókban és a szövetek átalakulásában egészen a méhlepény teljes kialakulásáig. A prokineticin-1, amely a progeszteron, az ösztrogén és a hCG által indukált fehérje, leállítja a hámsejtek proliferációját, fokozza a decidualizációt, valamint növeli az angiogenezist és az endothel permeabilitását. Ezért úgy vélik, hogy a prokineticin-1 hozzájárul a terhesség alatti implantációs és placentációs folyamatokhoz. Az implantációban kifejtett hatását olyan faktorok indukciója közvetíti, mint a COX2, PGE2, IL6, IL11 és LIF [30]. Az IL11 különösen fokozza az endometrium-hámsejtek adhézióját az elsődleges trophoblastokhoz, míg a LIF növeli a trophoblastokban lévő adhéziós molekulák számát, és fokozza a trophoblastok adhézióját a fibronectinhez és a lamininhoz (az extracelluláris mátrix komponensei). Ezért a trophoblastok fokozott tapadása a decidua hám-

sejtjéhez megkönnyíti a blastocysta megtapadását és beágyazódását. A placenta fejlődésének további szakaszaiban a trophoblastok migrációját és invázióját az IL11 és a LIF közvetíti [31]. Az aktivin A-t viszont saját faktorhálózata aktiválja, beleértve a progeszteront, az IL1 β -t, a cAMP-ot és a CRF-et. Az IL11-nek a jelátvitelben lejjebb az IL1 β is célpontja, és úgy tűnik, hogy az aktivin A aktiválása révén autoregulációs hurkot képez. Az IL1 β -t a decidualis sejtek és a humán preimplantációs embriók is kis mennyiségben szekretálják, és elősegíti a decidualizációt és a beágyazódást [31].

Az embrionális trophoblast hozzájárulása a placenta fejlődéséhez

Az endometrium receptivitásának előfeltétele a decidualizáció. Elengedhetetlen, de nem elegendő a beágyazódás bekövetkezéséhez. Ezért a blastocysta jelzései szükségesek az endometrium hormonok által vezérelt differenciálódásának befejezéséhez. A hormonok és növekedési faktorok parakrin hatására létrejövő funkcionális párbeszéd szinkronizálja a beágyazódás előtti embrió fejlődését és az endometrium decidualizációját. Az életképes korai blastocysták a megtermékenyítés utáni 7. naptól kezdve hCG-t választanak ki. Ebben a korai szakaszban a blastocysták gyakran még a beágyazódás előtti fejlődési periódusban vannak [32]. Az adhéziót követően a blastocysták jelentősen fokozzák a hCG-szekréciót, ami arra utal, hogy a trophoblastok betapadása fontos szerepet játszik a sejt differenciálódásban és a terhesség



4. ábra

A hCG hatásai. A humán choriogonadotropin (hCG) és a hiperglikozilált hCG (hCG-H) különböző receptorokon keresztül fejt ki hatásait

LHCGR = luteinizáló hormon/choriogonadotropin receptor; LIF = leukaemiagátló faktor; TGF β R = transzformáló növekedési faktor-béta-receptor; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

létrejöttében. Élettanilag a blastocysta beágyazódása az anyai deciduába korlátozott időablakban, 6–10 nappal a luteinizálóhormon-szint ovulációt jelző csúcsa után következik be. Ezt követően az embrionális trophoctoderma hCG-t választ ki az anyai szérumba és vizeletbe, ami azt jelzi, hogy az embrió sikeresen áttörte a decidualis bélést, és kapcsolatba került az anyai vérrel. A beágyazódást követően a praenatalis fejlődés első 10–12 hetében az embriók egyre nagyobb mennyiségű hCG-t választanak ki, amely ezt követően a második és a harmadik trimeszterben csökken. Ez az időbeli szinteloszlás aláhúzza a hCG jelentőségét az életképes terhesség megteremtésében és a lepényszövet fejlődésében. Kölcsönhatásba lép az anyai endometrium hámsejtjein lévő receptorokkal, és egymást követően indukálja a prokineticin-1 és a LIF expresszióját. Amint az korábban említésre került, a hCG, a prokineticin-1 és a LIF olyan faktorok bonyolult hálózatának tagjai, amelyek autokrin és/vagy parakrin stimulációt fejtenek ki a hám- és stromasejteken, és befolyásolják az endometrium decidualizációját és receptivitását. E faktorokat a trophoblastsejtek vagy a preimplantációs előébrények termelik, ami hangsúlyozza az embrió hozzájárulását a decidualis átalakulás folyamatához a beágyazódás előtti és utáni szakaszokban. E hormonok és citokinek pleiotrop természetét támogatja az a megfigyelés is, hogy részt vesznek az embrió befogadásához vezető események sorozatában. Ezek közé tartozik a blastocysta appozíciója, az extracelluláris mátrixhoz való hozzátapadása, az epithelialis lamina basalis áttörése, valamint az endometriumstroma trophoctoderma általi inváziója. Az embrió és a decida kölcsönhatása az integrinek (heterodimer transzmembrán glikoproteinek) expresszióján keresztül történik, amelyek sejt-sejt vagy sejt-szubsztrátum adhézióban játszanak szerepet azért, hogy az extracelluláris mátrixból származó sejtligandumokhoz és fehérjékhez kötődnek [33]. Ily módon a deciduát és különösen a stromasejteket decidualizációs faktorok aktiválják, és extracelluláris mátrix-molekulákat, például kollagéneket, laminint és vitronektint választanak ki, amelyek részt vesznek a szövetek átépülésében. A menstruációs ciklus során szabályozott számos integrin közül az endometrium epithelialis és stromasejtjei által expresszált $\alpha_v\beta_3$ -integrint a méh receptivitásának egyik markereként határozzák meg. A sikeres terhesség nagymértékben függ a trophoblastok angiogén funkciójától, vagyis attól, hogy képesek-e behatolni az anyai myometrium spirális artériáiba (első trimeszter), és képesek-e olyan növekedési faktorokat (VEGF, PlGF, FGF) termelni, amelyek vaszkularizálják a placentát a terhesség későbbi szakaszaiban [34].

A magzati/embrionális programozás és a korai lepényfejlődés kapcsolata

A magzati programozás (praenatalis programozás) egy olyan koncepció, amely szerint a terhesség kritikus pontjain fellépő külső környezeti tényezők tartós hatást gya-

korolnak a magzati fejlődésre, sőt a felnőttkori egészségi állapotra is. Az exogén anyai alultápláltság kis születési súlyt, fokozott szív- és érrendszeri kockázatot és nem inzulinfüggő cukorbetegséget okozhat felnőttkorban. Feltevésünk, hogy a magzati programozás már a placenta kifejlődése előtt érvényesül a méhen belüli környezet külső stressz hatására fellépő változása révén, hiszen a zigóta átalakulása és differenciálódása – szederacsíra, hólyagcsíra, embrió, illetve a placenta kialakulása – epigenetikai hatások alatt álló, jellegzetes génkifejeződési profillal jellemezhető folyamat [35]. Számos kísérleti adat igazolja például, hogy a perikonceptcionális alkoholfogyasztás (első trimeszter) megzavarja a trophoblast proliferáció/apoptózis egyensúlyát, a differenciálódást és migrációt, vagyis a korai érződési folyamatokat, beleértve a spirális artériák átalakulását is. Ennek következtében a trophoblastok angiogén hatásai sérülnek: megváltozik a VEGF–NO–MMP rendszer működése, ami a placenta vascularisációs zavaraihoz és ennek megfelelően a magzati oxigénellátás zavarához vezet [36]. Az oxigénellátás zavarai (hypoxia, hyperoxia, fokozott ROS-termelődés) a bolyhok syncytiotrophoblast-rétegében kondenzáltkromatin-tartalmú fűrtökbe rendeződött sejtmagoknak, úgynevezett syncytialis csomóknak a megjelenéséhez vezetnek, melyek biomarkerként használhatók szövődményes terhességekben. Különösen gyakoriak praeeclampsia és magzati méhen belüli sorvadás egyidejű fennállása esetén [37].

A decidualizáció zavarával összefüggő kórképek (anyai érrendszeri malperfúzió a méhlepényben)

Egyre több közlemény utal arra, hogy a decidualis stromasejtek diszfunkciójának hátterében számos reprodukív betegség és terhességi szövődmény áll. Különböző etiológiájú kórképekben, nevezetesen endometriosiban, visszatérő terhességi veszteségben és antifoszfolipid-szindrómában figyelték meg a stromasejtek differenciálódási zavarát. A patológiai különbségek ellenére mindegyikhez nagy meddőségi arány és szaporodási szövődmények társulnak, melyeket valószínűleg a decidualis stromasejtek decidualizációjában leírt károsodás előre meghatároz. Az antifoszfolipid-szindróma erősen alátámasztja ezt a feltételezést. Ismert, hogy az antifoszfolipid-szindrómában a magzati-anyai keringésben kialakuló thrombusok tekinthetők a terhességi szövődmények fő okának, emellett azonban a decidualizáció, valamint az implantációs rések érrendszeri fejlődésének károsodása is felmerül. A feltételezést megerősíti az a megfigyelés, hogy *in vitro* decidualizáció után az antifoszfolipid-szindrómában szenvedő nőkből izolált endometriumstromasejtekben az antifoszfolipid-autoantitest 2-glikoprotein I csökkenti a prolaktin és az IGFBP1 expresszióját [38, 39]. A károsodott stromasejtek működése vagy a patológiás környezeti tényezők, például a keringő auto-

antitestek által kiváltott decidualizációs válasz időzítésének és amplitúdójának kóros megváltozása felfedi e betegségek klinikai manifesztációjával való összefüggésüket. Endometriosisban az ösztadiol szintje, valamint a szintézisben részt vevő enzimek szintje emelkedett az endometrium-stromasejtekben. A stromasejtek azon képessége, hogy autonóm módon ösztrogént szintetizálnak, progeszteronrezisztenciájukon túlmenően rontja a decidualizációt. Míg az endometriosisos betegekben a decidualizációs folyamat nem teljes, addig a habituális vetélésben szenvedő betegeknél az endometrium transformációja jelentősen késik. A decidualis diszfunkció molekuláris alapja a habituális vetélésben a gyulladásos és implantációs faktorok, például az IL33 és a prokineticin-1 károsodott dinamikájában és expressziójában rejlik. Az IL33 szabályozza a decidualis receptivitás faktorait az implantációs ablak idején, míg a prokineticin-1 az angiogenezisben, valamint a decidualizációs és beágyazódási folyamatok szabályozásában vesz részt. Ismételt vetélő betegekben mindkét faktor késleltetett expressziót mutat az *in vitro* decidualizált decidualis stromasejtekben, ami *in vivo* elhúzódó implantációs ablakot, megnövekedett decidualis receptivitást és a decidua szelektív funkcióinak károsodását idézi elő [31]. Visszatérő beágyazódási zavarokban gyakran csökkent a decidualis szekréció, illetve megfigyelhető a trophoblastdifferenciálódás, a proliferáció és a migráció zavara is. A biokémiai változások közül a COX2-expresszió csökkenése mellett a fokozott szumoilációval HOXA10-downreguláció emelhető ki. A visszatérő vetélések a decidualizációval kapcsolatos gének abnormális expressziójával jellemezhetők. Ismert az is, hogy a habituális vetélő betegek méhnyálkahártyája nem képes az embrió minősége szerint differenciálni, ami lehetővé teszi a rossz minőségű embriók implantációját is, és ezzel szerepe van a későbbi embrionális fejlődés megszakadásában és a vetélés létrejöttében. *In vitro* kísérleti adatok szerint például egészséges terhes nők endometrium-stromasejtjeinek migrációja gátolt gyenge minőségű embriók jelenlétében a jó minőségű embriók indukálta migrációhoz képest, ám a visszatérő vetélésben szenvedő betegek méhnyálkahártyájából származó endometrium-stromasejtek esetében ez a különbség nem látható [40]. Az egészséges egyének decidualis stromasejtjeivel összehasonlítva decidualizáció hatására a polycystás petefészek szindrómában szenvedő nőkből izolált decidualis stromasejtek az IL6 és IL8 fokozott expresszióját mutatják. Ezzel szemben az IL11-termelés kisebb az ilyen meddő nőkből származó endometrium-stromasejtekben, mint a termékeny nőkben, amikor az endometrium stromasejtjeiket *in vitro* decidualizálják. Ez arra utal, hogy ennek a citokinnek a hiánya meddőség esetén a nem megfelelő vagy leálló decidualis differenciálódás jele lehet [41]. A polycystás petefészek a nő anyagcserezavar következménye, és ismert, hogy a decidualizációban főszerepet játszó sejtek közül a decidualis stromasejtek a legérzékenyebbek az anyagcserezavarokra [42]. Ezek a zavarok endometrialis és lépényi dysbiosist

okozva károsítják a stromasejtek újraprogramozását [43]. A szaporodási rendellenességeknél megfigyelték, hogy a kemoattraktáns molekulák túlzottan expresszálódnak a decidualis stromasejtekben. Így a decidualis és az immunsejtek által kibocsátott faktorok közötti kölcsönhatások visszacsatolása sérül, ami megzavarja az immunsejtek időbeli és térbeli eloszlását és a terhesség homeostasisát. Késői reprodukív korban a stromasejtek szignifikánsan csökkent proliferációs aktivitást mutatnak, és a decidualizációs ingerre adott molekuláris válaszuk jelentősen csökken. A decidualizáció fázisában a jelátviteli rendszerek csökkent érzékenységét számos gén esetében megfigyelték [44]. A decidua nemcsak a terhesség kialakulásában és fenntartásában nélkülözhetetlen, hanem a szülés megindulását is szabályozza. Mivel ennek hátterében a decidua prosztaglandintermelése a meghatározó tényező, a COX2/PGF-szintáz/PGF2 α út vonal, illetve a p53-mTOR-p21-COX2 tengely károsodása a méhlepény korai öregedéséhez és koraszüléshez vezet [45].

A praeclampsziára jellemző kóros placentáció többlépcsős folyamat eredménye. A terhesség korai szakaszában (hetekkel-hónapokkal a klinikai tünetek megjelenése előtt) a spirális artériák képződésének zavarával kezdődik, ami szuboptimális uteroplacentaris véráramlást és hypoxiát okoz a deciduában. Az oxidatív stressz hátrányosan befolyásolja a boholy-angiogenezist, ami tovább rontja a placenta keringését [46]. A méhlepény érhálózatának kialakulása kulcsfontosságú a magzat növekedéséhez. Számos tanulmány igazolja, hogy a chorionbolyhok abnormális fejlődése összefüggésbe hozható a magzati sorvadás kialakulásával. Korai sorvadás esetén a placenta érrendszerének fejletlensége miatt egyrészt az anyamagzat transzportfelület jelentősen lecsökken, ráadásul nemcsak az anyagcserét lebonyolító chorionbolyhok száma kevesebb, hanem a kapillárisképződés is zavart bennük. Késői sorvadás során a magzati-placenta határfelületen megnövekedett elágazó angiogenezis észlelhető, amely azonban nem képes kompenzálni a spirális artériák hiányos átépülése miatt kialakuló elégtelen vascularizációt, így uteroplacentaris hypoxia alakul ki [47].

Következtetés

A szigorú hormonális szabályozás alatt álló endometrium-stromasejt-decidualis stromasejt átalakulás meghatározó tényező a decidualizáció folyamatában. A decidualisstromasejt-differenciálódás eredményeként termelődő szabályozó faktorok meghatározzák az implantációt, a trophoblastok proliferatív aktivitását, invazív képességét és a decidualisimmunsejt-megoszlást, valamint részt vesznek az embriószelekcióban és a szöveti toleráns mikro környezet kialakításában. A decidualis stromasejtek differenciálódási zavarai szoros összefüggést mutatnak terhességi szövödményekkel, például a praeclampsziával, az intrauterin sorvadással, a vetéléssel vagy a koraszüléssel. Az endometrium-stromasejt-decidualis stromasejt

transzformáció molekuláris megismerése új terápiás célpontok kiválasztását eredményezheti, melyek hatékony segítséget nyújthatnak az implantációs zavarokból adódó infertilitásnak és a placentáció zavarával jellemezhető terhességi kórképeknek a kezelésében. A decidualis stromasejtek kutatása és az endometriumsejtek szövettani jellemzőinek jobb megértése tehát továbbra is célkeresztben van.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény elkészítésében minden szerző részt vett. A kész szöveget P. É. senior szerzőként véleményezte, és javításokat javasolt. A cikk végső változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A kézirat elkészítését az OTKA 125212. számú pályázat tette lehetővé. A kézirat elkészítéséhez nyújtott technikai segítségért a szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Kiss Attila András főorvosnak és Gyergyák Edina könyvtárosnak.

Irodalom

- [1] Constantinou PE, Morgado M, Carson DD. Transmembrane mucin expression and function in embryo implantation and placentation. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2015; 216: 51–68.
- [2] Jin XY, Zhao LJ, Luo DH, et al. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum Reprod.* 2017; 32: 2394–2403.
- [3] Quinn C, Ryan E, Claessens EA, et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril.* 2007; 87: 1015–1021.
- [4] Whitby S, Zhou W, Dimitriadis E. Alterations in epithelial cell polarity during endometrial receptivity: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 596324.
- [5] Dimitriadis E, Stoikos C, Baca M, et al. Relaxin and prostaglandin E(2) regulate interleukin 11 during human endometrial stromal cell decidualization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3458–3465.
- [6] Gellersen B, Brosens J. Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in human endometrium: a decidualizing affair. *J Endocrinol.* 2003; 178: 357–372.
- [7] Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLOS ONE* 2010; 5: e10258.
- [8] Fülöp V, Vermes G, Demeter J. The relationship between inflammatory and immunological processes during pregnancy. Practical aspects. [A gyulladási és immunológiai folyamatok kapcsolata a várandósság alatt. Gyakorlati vonatkozások.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1247–1259. [Hungarian]
- [9] Kajihara T, Jones M, Fusi L, et al. Differential expression of FOXO1 and FOXO3a confers resistance to oxidative cell death upon endometrial decidualization. *Mol Endocrinol.* 2006; 20: 2444–2455.
- [10] Sugino N. The role of oxygen radical mediated signaling pathways in endometrial function. *Placenta* 2007; 28(Suppl A): S133–S136.
- [11] Seval Y, Korgun ET, Demir R. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2007; 28: 841–845.
- [12] Flynn L, Byrne B, Carton J, et al. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2000; 43: 209–217.
- [13] Salamonsen LA, Lathbury LJ. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 16–27.
- [14] Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, et al. TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3378–3383.
- [15] Croxatto D, Vacca P, Canegallo F, et al. Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation. *PLOS ONE* 2014; 9: e89006.
- [16] Kämmerer U, Schoppet M, McLellan AD, et al. Human decidua contains potent immunostimulatory CD83(+) dendritic cells. *Am J Pathol.* 2000; 157: 159–169.
- [17] Jacobsen BM, Horwitz KB. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 357: 18–29.
- [18] Kaya HS, Hantak AM, Stubbs LJ, et al. Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization. *Mol Endocrinol.* 2015; 29: 882–895.
- [19] Brar AK, Frank GR, Kessler CA, et al. Progesterone-dependent decidualization of the human endometrium is mediated by cAMP. *Endocrine* 1997; 6: 301–307.
- [20] Wetendorf M, DeMayo FJ. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J Dev Biol.* 2014; 58: 95–106.
- [21] Yu J, Berga SL, Zou W, et al. IL-1 inhibits connexin 43 and disrupts decidualization of human endometrial stromal cells through ERK1/2 and p38 MAP kinase. *Endocrinology* 2017; 158: 4270–4285.
- [22] Okada H, Tsuzuki T, Shindoh H, et al. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 1180–1187.
- [23] Sugimoto Y, Inazumi T, Tsuchiya S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J Biochem.* 2015; 157: 73–80.
- [24] Kalinski, P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol.* 2012; 188: 21–28.
- [25] Salleh, N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *Sci World J.* 2014; 2014: 968141.
- [26] Vilella F, Ramirez L, Berlanga O, et al. PGE2 and PGF2alpha concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4123–4132.
- [27] Wang F, Qualls AE, Marques-Fernandez L, et al. Biology and pathology of the uterine microenvironment and its natural killer cells. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18: 2101–2113.
- [28] Lakatos K, Elias KM, Berkowitz RS, et al. The role of natural killer cells in the immune homeostasis of the maternal fetal interface. [A természetes ölüsejtek szerepe az anyai-magzati immunhomeostasis fenntartásában.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 734–742. [Hungarian]
- [29] Evans J. The role of hCG in endometrial receptivity and embryo implantation. In: Cole LA, Butler SA. (eds.) 100 years of human chorionic gonadotropin. Elsevier, Cambridge, MA, 2020; pp. 153–166.
- [30] Evans J, Catalano RD, Brown P, et al. Prokineticin 1 mediates fetal-maternal dialogue regulating endometrial leukemia inhibitory factor. *FASEB J.* 2009; 23: 2165–2175.

- [31] Vinketova K, Mourdjeva M, Oreshkova T. Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *J Pregnancy* 2016; 2016: 8689436.
- [32] de Medeiros SF, Norman RJ. Human choriogonadotrophin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 69–95.
- [33] Sueoka K, Shiokawa S, Miyazaki T, et al. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation. *Fertil Steril*. 1997; 67: 799–811.
- [34] Cross JC, Hemberger M, Lu Y, et al. Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 187: 207–212.
- [35] Fülöp V, Demeter J. The relationship between embryonic-fetal and placental programming during ontogeny. (Review article.) [Az embrionális-magzati és lepényi programozás kapcsolata az egyedfejlődés során. (Áttekintő közlemény.) Az egyedfejlődés alatti programozás.] *Egészségtud Közl*. 2019; 9: 24–45. [Hungarian]
- [36] Gualdoni GS, Jacobo PV, Barril C, et al. Early abnormal placentation and evidence of vascular endothelial growth factor system dysregulation at the feto-maternal interface after periconceptional alcohol consumption. *Front Physiol*. 2022; 12: 815760.
- [37] Parks WT. Increased syncytial knot formation. In: Khong T, Mooney EE, Nikkels PG, et al. (eds.) *Pathology of the placenta*. Springer, Berlin, 2019; pp. 131–137.
- [38] Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1127: 92–100.
- [39] Francis J, Rai R, Sebire NJ, et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2006; 12: 435–442.
- [40] Weimar CH, Kavelaars A, Brosens JJ, et al. Endometrial stromal cells of women with recurrent miscarriage fail to discriminate between high- and low-quality human embryos. *PLoS ONE* 2012; 7: e41424.
- [41] Piltonen TT, Chen JC, Kahtun M, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration *in vitro*. *Hum Reprod*. 2015; 30: 1203–1215.
- [42] Lakatos E, Szabó G, Szigeti J, et al. Relationships between psychological well-being, lifestyle factors and fertility. [A pszichés jóllét, az életmód és a termékenység összefüggései.] *Orv Hetil*. 2015; 156: 483–492. [Hungarian]
- [43] Fülöp V, Demeter J, Cseh Á. Significance and effects of prenatal and postnatal microbiome in the period of early individual development and options for interventional treatments. [A praenatalis és postnatalis mikrobiom jelentősége és hatásai a korai egyedfejlődés időszakában és az intervenciók kezelés lehetőségei.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 731–740. [Hungarian]
- [44] Woods L, Perez-Garcia V, Kieckbusch J, et al. Decidualisation and placentation defects are a major cause of age-related reproductive decline. *Nat Commun*. 2017; 8: 352.
- [45] Cha J, Hirota Y, Dey SK. Sensing senescence in preterm birth. *Cell Cycle* 2012; 11: 205–206.
- [46] Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31: 33–46.
- [47] Leinonen E, Wathén KA, Alfthan H, et al. Maternal serum angiopoietin-1 and -2 and tie-2 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 126–133.

(Lakatos Kornél dr.,
Budapest, Diós árok 1–3., 1125
e-mail: kornel.lakatos88@gmail.com)

„*Optime positum est beneficium bene ubi meminit qui accipit.*”
(Jótetted a legjobb helyre jut, ha jól emlékezőt gyarapít.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)