



ANATÓMIA 100 ROKOV LF UK

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová

ANATÓMIA - 100 ROKOV LF UK

2019
UNIVERZITA KOMENSKÉHO BRATISLAVA

© Vydavateľstvo k - PRINT s.r.o., Trebišov, 2019

Editori: doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD.
 doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
 MUDr. Bc. Jana Jakimová

Recenzenti: prof. RNDr. Ivan Varga, PhD. et PhD.
 doc. MUDr. Augustín Prochotský, CSc.

ISBN: 978-80-973545-0-3
EAN: 9788097354503

ÚLOHA RETROVÍRUSOVÉHO PROTEÍNU SYNCYTÍNU-2 PRI VZNIKU PREEKLAMPSIE

(Role of retroviral protein Syncytin-2 in preeclampsia)

**Lenka Wachsmannová^{1,2}, Helena Gbelcová¹, Vanda Repiská¹,
Petra Priščáková¹**

¹ Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta UK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, SR, petra.priscakova@fmed.uniba.sk

² Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum, USP-Biomed, SAV, Dúbravská cesta 9, 84505 Bratislava, SR

Súhrn

Preeklampsia predstavuje hlavnú príčinu materskej/prenatálnej morbidity a mortality počas tehotenstva na celom svete. Príčiny a patogénne mechanizmy preeklampsie nie sú zatiaľ dobre definované. Zdá sa, že práve genetická predispozícia by mohla byť dôležitým etiologickým faktorom pre vznik tohto ochorenia. Vo vzťahu k preeklampsii bolo skúmaných mnoho kandidátnych génov a polymorfizmov. Jedným z možných dôležitých hráčov v patogenéze tohto ochorenia je aj gén *ERVFRD-1* kódujúci syncytín-2.

Kľúčové slová

preeklampsia, syncytín-2, *ERVFRD-1*, polymorfizmus

Summary

Preeclampsia is a major cause of maternal/prenatal morbidity and mortality during pregnancy worldwide. The causes and pathogenic mechanisms of preeclampsia are poorly defined. It seems that genetic predisposition could be an important etiological factor for the development of this disease. Many candidate genes and polymorphisms have been studied in relation to preeclampsia. *ERVFRD-1* gene coding syncytin-2 is one of the possible important players in the pathogenesis of this disease.

Keywords

preeclampsia, syncytin-2, *ERVFRD-1*, polymorphism

Preeklampsia

Preeklampsia (PE) je život ohrozujúce ochorenie matky a jej potomkov, ktoré postihuje 2 – 8 % tehotenstiev na celom svete (1). Preeklampsia je definovaná Medzinárodnou spoločnosťou pre štúdium hypertenzie v tehotenstve (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; ISSHP*) ako hypertenzia a koexistencia jedného alebo viacerých nasledujúcich novo vzniknutých stavov: proteinúria; iná dysfunkcia materských orgánov vrátane renálnej insuficiencie, postihnutia pečene, neurologických komplikácií, hematologických komplikácií; alebo dôkaz uteroplacentálnej dysfunkcie indikovaný obmedzením rastu plodu (2). Väčšina prípadov PE je diagnostikovaná po 20. týždni tehotenstva (3). Diagnostické kritériá odrážajú hlavné klinické prejavy zvýšeného krvného tlaku matky (nad 140 / 90 mmHg) a proteinúrie (> 300 mg / dl).

Patogenéza preeklampsie

Napriek pokrokom v porozumení patogenézy PE, mechanizmy vyvolávajúce toto ochorenie zostávajú stále neznáme. Rozvoj PE počas tehotenstva si vyžaduje prítomnosť placenty, keďže tento klinický syndróm sa nevyvinie bez jej prítomnosti a zmizne čoskoro po jej pôrode (4). Fyziopatologický proces PE začína nedostatočnou inváziou trofoblastov na začiatku tehotenstva, čo spôsobuje zvýšenie oxidatívneho stresu, a to prispieva k rozvoju systémovej endoteliálnej dysfunkcie v neskorších fázach ochorenia a k charakteristickým klinickým prejavom PE. Z epidemiologického hľadiska mnohé štúdie ukázali, že PE je choroba so silnou rodinnou predispozíciou, ktorej incidencia sa však tiež líši podľa geografických, sociálno-ekonomických a rasových charakteristík. Ženy s príbuznými prvého stupňa s PE majú päťkrát väčšie riziko rozvoja choroby, zatiaľ čo u žien s príbuznými druhého stupňa je riziko dvojnásobné (5, 6). Okrem toho sa ukazuje, že aj otcovské gény zohrávajú dôležitú úlohu pri vývoji PE. Dôkazom toho je zvýšené riziko PE u žien, ktoré počali s mužmi pochádzajúcimi z tehotenstiev komplikovaných PE (7, 8). Je dôležité si uvedomiť, že PE nemôžeme chápať ako ochorenie matiek, ale skôr ako ochorenie párov, s primárne materskými a fetálnymi prejavmi. Genomický imprinting má za následok zapojenie otcovských génov do kontroly invázie a rastu placenty, zatiaľ čo materské gény ju inhibujú a sú zodpovedné za adaptívnu imunitnú odpoveď tehotenstva (9).

Retrovírusový proteín syncytín-2 a preeklampsia

Vo vzťahu k PE bolo skúmaných mnoho kandidátnych génov a polymorfizmov. Jedným z možných dôležitých hráčov v patogenéze tohto ochorenia je aj gén *ERVFRD-1* kódujúci syncytín-2.

Syncytín-2 (Syn2) je proteín retrovírusového pôvodu. Prítomnosť retrovírusových elementov, kam patria aj endogénne retrovírusy, nie je v eukaryotickom genóme neobvyklá. V ľudskom genóme je až približne 8 % takto odvodených sekvencií (10). K integrácii exogénneho retrovírusu kódujúceho Syn2 do zárodočnej línie primátov došlo pred 40 miliónmi rokov (11). Gény *Env*, kódujúce syncytíny, si navzdory veľkému selekčnému tlaku v priebehu evolúcie udržali transkripčne aktívny otvorený čítací rámec a sú dodnes exprimované v placentárnych syncytiotrofoblastoch cicavcov vrátane človeka. Syn2 predstavuje membránový proteín s fúznymi a imunosupresívnymi účinkami. V bunkách placenty sa Syn2 podieľa na fúzii cytotrofoblastu v syncytiotrofoblast, čiže jeho produkcia je dôležitá pre vznik placenty (12). Imunosupresívny účinok je sprostredkovaný prítomnosťou imunosupresívnej domény v transmembránovej podjednotke (13), vďaka ktorej sa Syn2 podieľa na imunologickej tolerancii plodu.

Receptorom pre Syn2 je karbohydrátový transportér MFSD2 exprimujúci sa aj v placente (14). Na regulácii expresie *ERVFRD-1* sa podieľa metylácia DNA promótorovej oblasti a vplyv prítomnosti placentárneho transkripčného faktora GCM1, ktorý sa pravdepodobne viaže priamo na 5'LTR Syncytínu-2 (15). Gén *ERVFRD-1* je epigeneticky utlmený v neplacentárnych bunkách pomocou metylácie cytozín-fosfát-guanín (CpG) dinukleotidov. Syn2 predstavuje 538 aminokyselín dlhý polypeptid, ktorý sa posttranskripčne štiepi na povrchové a transmembránové podjednotky. Počas preeklampsie je expresia Syn2 znížená. Keďže gén pre Syn2, podobne ako gén pre jeho receptor MFSD2A, sú vysoko exprimované v placente, je veľmi dôležité pochopiť mechanizmy regulácie expresie na molekulárnej úrovni.

Analýza jednonukleotidových *polymorfizmov* (SNP – *single nucleotide polymorphism*) v tomto géne odhalila štatisticky významnú súvislosť polymorfizmu rs9393931 s 2,05 krát vyšším rizikom PE (16). Tento polymorfizmus je lokalizovaný v 3'UTR oblasti génu *ERVFRD-1*, 39 bp za posledným STOP kodónom. Nemení proteínovú sekvenciu, ale ovplyvňuje expresiu samotného génu. 3'UTR oblasť mRNA v eukaryotických bunkách má významnú úlohu v úpravách pre-mRNA, mRNA translokácii/lokálizácii, mRNA stabilite a účinnosti translácie. Je zaujímavé, že preukazné percento (12 %) SNPs asociovaných s PE bolo nájdených práve v 5' alebo 3'UTR (17), čo naznačuje, že v génoch zapojených v iniciácii PE dochádza k zmenám na posttranskripčnej úrovni.

Záver

Syncytium sa nepovažuje iba za statickú bariéru medzi materským a fetálnym obehom. Predstavuje skôr dynamické rozhranie vykonávajúce aktívnu výmenu materiálov a endokrinných aktivít. Syncytium je potrebné neustále opravovať za účelom udržania svojej štruktúrálnej a funkčnej integrity. Nedostatočná hladina Syn2 vedie k zníženej fúzii trofoblastov, a aj tvorbe syncytiotrofoblastov, ktoré sú „stavebnými kameňmi“ syncytia. To vedie k nezdravému stavu syncytia. Narušenie aj druhej imunosupresívnej funkcie Syn2 v dôsledku jeho zníženej hladiny môže viesť k zhoršeným imunitným reakciám a zápalovým reakciám proti hemi-allogénnej placente, a týmto spôsobom by nukleotid T v prípade SNP rs9393931 mohol mať za následok zvýšené riziko vzniku PE (16).

PE predstavuje heterogénne multisystémové ochorenie, preto je extrémne náročné objasnenie, prevencia a predikcia tohto ochorenia. Lepšie pochopenie regulácie, štruktúry a funkcie génu *ERVFRD-1* môže viesť k novému prístupu v diagnostike, prevencii a liečbe PE.

Táto práca vznikla vďaka podpore Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZSR 2018/40-LFUK-14), ako aj Ministerstvu školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky (VEGA 1/0168/18).

Literatúra

1. **Stegers EA, von Dadelszen P, Duvkot JJ, Pijnenborg R.** Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010, 631-644.
2. **Harihana N, Shoemaker A,** Pathophysiology of hypertension in preeclampsia. *Clin Pract*. 2016; 33-37.
3. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists'. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131.
4. **Redman CW.** Current topic: PE and the placenta. *Placenta*. 1991;12(4):301-308.
5. **Marshall Graves JA.** Genomic imprinting, development and disease is pre-eclampsia caused by a maternally imprinted gene? *Reproduction, Fertility and Development*. 1998;10(1):23-29.
6. **Ros HS, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S.** Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *American Journal of Medical Genetics*. 2000;91(4):256-260.
7. **Haig D.** Gestational drive and the green-bearded placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(13):6547-6551.
8. **Roberts CT.** IFPA award in placentology lecture: complicated interactions between genes and the environment in placentation, pregnancy outcome and long term health. *Placenta*. 2010, S47-S53.
9. **Dekker G, Robillard PY, Roberts C.** The etiology of preeclampsia: the role of the father. *Journal of Reproductive Immunology*. 2011;89(2):126-132.
10. **Lander ES, Linton LM, et al.** Initial sequencing and analysis of the genome. *Nature*. 2001; 860-921.
11. **Blaise S, de Parseval N, Benit L, Heidmann T.** Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 28;100(22):13013-8.
12. **Toufaily C, Vargas A, Lemire M, Lafond J, Rassart E, Barbeau B.** MFSD2a, the Syncytin-2 receptor, is important for trophoblast fusion. *Placenta*. 2013 Jan;34(1):85-8.
13. **Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, et al.** Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(51):20534-9.
14. **Esnault C, Priet S, Ribet D, et al.** A placenta-specific receptor for the fusogenic, endogenous retrovirus-derived, human syncytin-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 Nov 11;105(45):17532-7.
15. **Liang CY, Wang LJ, Chen CP, et al.** GCM1 regulation of the expression of syncytin 2 and its cognate receptor MFSD2A in human placenta. *Biol Reprod*. 2010 Sep;83(3):387-95.
16. **Hua Y, Wang J, Yuan DL, Qi Y, Tang Z, Zhu X, Jiang SW.** A tag SNP in syncytin-2 3'-UTR significantly correlates with the risk of severe preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2018 Aug;483:265-270.
17. **Tuteja G, Cheng E, Papadakis H, Bejerano G.** PESNPdb: a comprehensive database of SNPs studied in association with pre-eclampsia. *Placenta*. 2012 Dec;33(12):1055-7.