

## ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΟΡΦΙΑΣ

“Η εντόπιση και οι μεταβολές της Ινχιμπίνης, Ακτιβίνης και Φολλιστατίνης σε φυσιολογικούς και παθολογικούς πλακούντες με ανοσοϊστοχημική μέθοδο ”

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οικογένεια των αυξητικών παραγόντων περιλαμβάνει τρία μέλη με ομοιογενή χημική σύσταση: Ινχιμπίνη, Ακτιβίνη και Φολλιστατίνη που παράγονται από τον πλακούντα και επιδρούν στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, αγγειογένεση, ανοσολογικούς παράγοντες και έκκριση προσταγλανδινών. Δυο υποομάδες ινχιμπίνης σχηματίζουν την Ακτιβίνη, ενώ η φολλιστατίνη ενεργεί ως δεσμευτική πρωτεΐνη της ακτιβίνης. Οι πρωτεΐνες αυτές ασκούν δράση ενδοκρινή και παρακρινή και ανιχνεύονται στο αμνιακό υγρό και στον ορό του αίματος με εξειδικευμένη δράση και εντόπιση.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η καταγραφή της κατανομής και των μεταβολών της ινχιμπίνης, φολλιστατίνης και ακτιβίνης με ανοσοϊστοχημική μέθοδο σε πλακούντες από φυσιολογικές κυήσεις σε σύγκριση με πλακούντες παθολογικών κυήσεων (με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, εμβρυϊκές ανωμαλίες και σακχαρώδη διαβήτη της κύησης.)

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### A). Φυσιολογικοί Πλακούντες

##### Αμνιακό Επιθήλιο

α. ινχιμπίνη α,β:	0/28,	0%
β. ακτιβίνη β:	14/28,	50%
γ. φολλιστατίνη:	13/28,	46,4%

##### Κύτταρο Φθαρτού

α. ινχιμπίνη α, β:	0/28,	0%
β. ακτιβίνη β:	0/28,	0%
γ. φολλιστατίνη:	13/28,	46,4%

##### Τροφοβλαστικά Στοιχεία

ινχιμπίνη α:	(6/28 E)	21,4%,	(2/28 Σ)	7,14 %
ινχιμπίνη β:	(20/28 E)	71,4%,	(25/28 Σ)	89,2%
ακτιβίνη β:	(0/28 Σ, E)	0%		

φολλιστατίνη: (0/28 Ε) 0%, (13/28 Σ) 46,4%

B). Πλακούντες I.U.G.R.

Αμνιακό Επιθήλιο

α. ινχιμπίνη α,β: 0/17, 0%  
β. ακτιβίνη β: 8/17, 47%  
γ. φολλιστατίνη: 6/17, 35,2%

Κύτταρο Φθαρτού

α. ινχιμπίνη α, β: 0/17, 0%  
β. ακτιβίνη β: 0/17, 0%  
γ. φολλιστατίνη: 9/17, 52,9%

Τροφοβλαστικά Στοιχεία

ινχιμπίνη α: (6/17 Ε) 35,2%, (0/17 Σ) 0 %  
ινχιμπίνη β: (7/17 Ε) 41,17%, (10/17 Σ) 58,5%  
ακτιβίνη β: (0/17 Σ, Ε) 0%  
φολλιστατίνη: (0/17 Ε) 0%, (10/17 Σ) 58,8%

Γ). Πλακούντες με χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου

Αμνιακό Επιθήλιο

α. ινχιμπίνη α,β: 0/25, 0%  
β. ακτιβίνη β: 13/25, 52%  
γ. φολλιστατίνη: 8/25, 32%

Κύτταρο Φθαρτού

α. ινχιμπίνη α, β: 0/25, 0%  
β. ακτιβίνη β: 0/25, 0%  
γ. φολλιστατίνη: 13/25, 52%

Τροφοβλαστικά Στοιχεία

ινχιμπίνη α: (0/25 Σ, Ε) 0%  
ινχιμπίνη β: (12/25 Ε) 48%, (0/25 Σ) 0%  
ακτιβίνη β: (0/25 Σ, Ε) 0%  
φολλιστατίνη: (0/25 Ε) 0%, (14/25 Σ) 56%

#### Δ). Πλακούντες με Σ.Δ. Κύησης

##### Αμνιακό Επιθήλιο

α. Ινχιμπίνη α,β:	0/12,	0%
β. ακτιβίνη β:	5/12,	41,6%
γ. φολλιστατίνη:	5/12,	41,6%

##### Κύτταρο Φθαρού

α. Ινχιμπίνη α, β:	0/12,	0%
β. ακτιβίνη β:	0/12,	0%
γ. φολλιστατίνη:	8/12,	66,7%

##### Τροφοβλαστικά Στοιχεία

Ινχιμπίνη α:	(8/12 Ε)	66,7%	(0/12 Σ)	0%
Ινχιμπίνη β:	(0/12 Ε)	0%,	(9/12 Σ)	75%
ακτιβίνη β:	(0/12 Ε)	0%,	(9/12 Σ)	75%
φολλιστατίνη:	(0/25 Ε)	0%,	(14/25 Σ)	56%,

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Από την έρευνα μας προκύπτει ότι :

Ο πλακούντας συμμετέχει σημαντικά στη παραγωγή της Ινχιμπίνης, Ακτιβίνης και Φολλιστατίνης.

- Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον εντοπισμό των μορίων αυτών και της παραγωγής τους από εξειδικευμένα κύτταρα του πλακούντα :
- Η Ινχιμπίνη παράγεται εκλεκτικά μόνο από τροφοβλαστικά στοιχεία και κυρίως από τη (Σ) συγκύτιοτροφοβλάστη και (Ε) ενδιάμεση τροφοβλάστη.
- Η Φολλιστατίνη παράγεται κυρίως από την συγκύτιοτροφοβλάστη και σε μικρότερο βαθμό από τα κύτταρα του φθαρού και το αμνιακό επιθήλιο.
- Η Ακτιβίνη εντοπίστηκε μόνο στο αμνιακό επιθήλιο (αναφέρεται σε βιοχημικές μελέτες , σε αμνιακό υγρό.
- Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, σε καλλιέργειες ιστών η χορήγηση Ακτιβίνης αυξάνει τις προσταγλανδίνες ,που παράγονται στο στρώμα υπό το Αμνιο. Ως γνωστόν οι προσταγλανδίνες σχετίζονται με το φαινόμενο του τοκετού.
- Μπορούμε να συμπεράνουμε ότι , η Ακτιβίνη μέσω των προσταγλανδινών προάγει την διεργασία του τοκετού. Είναι επίσης γνωστό ότι η Ινχιμπίνη και η Φολλιστατίνη αναστέλουν την Ακτιβίνη δρώντας ανασταλτικά με αυτόν τον

τρόπο και στην παραγωγή των προσταγλανδινών.

- Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από πρόσφατες μελέτες, όπου ανιχνεύθηκαν στον ορό του αίματος της μητέρας, κατά την διάρκεια του τοκετού, χαμηλά επίπεδα Ινχιμπίνης και υψηλά επίπεδα Ακτιβίνης.
- Τα αποτελέσματα αυτά μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, η αύξηση των επιπέδων Ακτιβίνης στον ορό της μητέρας είναι δείκτης επικείμενου τοκετού.
- Από την μελέτη μας δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στην έκφραση μεταξύ πλακούντων φυσιολογικών και πλακούντων από I.U.G.R. κήσεις και κήσεις με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ενώ η μικρή παρατηρούμενη αύξηση των I.A.Φ. σε πλακούντες με Σ.Δ. κύησης δεν είναι σημαντική ώστε να αξιολογείται.
- Η κυτταροτροφοβλάστη και το στρώμα του ομφάλιου λώρου δεν συμμετέχουν στην παραγωγή των παραγόντων αυτών.
- Μέσω των αποτελεσμάτων αυτών, μας δίδεται η ευκαιρία να αναπτύξουμε τον συλλογισμό μας ότι οι I,A,Φ ενεργούν σαν σύμπλοκο στα πλαίσια μιας συνεργαζόμενης ομάδας. Η δράση αυτή του συμπλόκου συνδέεται με τους μηχανισμούς του τοκετού και όχι απαραίτητα με παθολογικές καταστάσεις του εμβρύου και του πλακούντα.
- Επίσης από τα ευρήματα της μελέτης μας σε συνδυασμο με τα στοιχεία διαφόρων ερευνητών προκύπτει ότι η Ινχιμπίνη, η Ακτιβίνη και η Φολλιστατίνη έχουν δράση περισσότερο τοπική (παρακρινή) παρά γενικευμένη, στις διάφορες φυσικές διεργασίες κατά τη διάρκεια τη κύησης.

## ABSTRACT

### TITLE:

Immunohistochemical study of Inhibin, Activin and Follistatin in normal and pathological placentas by immunohistochemical method.

Korfias J.Dimitrios,MD

The super family of growth factors includes three members associated with pregnancy: Inhibin A and B , Activin and Follistatin. These growth factors are produced from placenta and affect the fetal development, angiogenesis, immune factors and secretion of prostaglandins . Two associated Inhibin subgroups form Activin, and Follistatin acts as binding protein to Activin. These factors are active endocrine and paracrine factors detected in amniotic fluid and maternal serum.

The purpose of this study is to record the distribution and changes of Inhibin A and B, Activin and Follistatin by immunohistochemical method in placentas from normal and pathological pregnancies associated with (intrauterine growth retardation, fetal abnormalities and gestational diabetes melitus.)

**RESULTS:** The distribution of Inhibin, Activin and Follistatin, according to location are shown in the tables 1-4

#### 1). NORMAL PLACENTAS

##### Amniotic Epithelium

Inhibin a, b: 0 /28 , 0 %

Activin b : 14/28 , 50 %

Follistatin : 13/28 , 46.4 %

##### Decidual Cell

Inhibin a, b: 0 /28 , 0 %

Activin b : 0 /28 , 0 %

Follistatin : 13/28 , 46.4 %

##### Trophoblastic cell (Intermediate , I, Syncytial ,S).

Inhibin a: ( 6/28, I ) 21.4 % ( 2/28 ,S ) 7.14%

Inhibin b: ( 20/28 ,I ) 71.4 % ( 25/28, S) 89.2 %

Activin b : (0 /28 ,I, S ) 0%

Follistatin : (0 /28 ,I) 0 % ( 13/28, S) 46.4 %

2) . PLACENTAS ASSOCIATED WITH I.U.G.R.

Amniotic Epithelium

Inhibin a, b: 0 /17 , 0 %

Activin b : 8/ 17 47 %

Follistatin : 6/ 17 35.2 %

Decidual Cell

Inhibin a, b: 0 /17 , 0 %

Activin b : 0 /17, 0%

Follistatin : 9/ 17 52.9 %

Trophoblastic cell (Intermediate , I, Syncytial ,S).

Inhibin a: (6/17 ,I) 35.2 % (0 /17 ,S) 0 %

Inhibin b: ( 7/17 ,I) 41.17 % ( 10/17 ,S) 58.5 %

Activin B : (0 /17 ,I,S ) 0%

Follistatin : (0 /17 ,I ) 0 % ( 10/17 ,S) 58.8 %

3) . PLACENTAS ASSOCIATED WITH FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

Amniotic Epithelium

Inhibin a, b: 0 /25 , 0 %

Activin b: 13/25 , 52%

Follistatin : 8/ 25, 32 %

Decidual Cell

Inhibin a, b: 0 /25 , 0 %

Activin b : 0 /25 , 0 %

Follistatin : 13/25 , 52%

Trophoblastic cell (Intermediate , I, Syncytial ,S).

Inhibin a: (0 /25 ,I,S ) 0 %

Inhibin b: (12/ 25,I ) 48 % (0 /25 ,S ) 0 %

Activin b: (0 /25 ,I,S) 0%

Follistatin : (0 /25,I ) 0 % (14/ 25,S ) 56 %

4) . PLACENTAS FROM PREGNANCIES ASSOCIATED WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Amniotic Epithelium

Inhibin a, b: 0 /12 , 0 %

Activin b : 5 /12, 41.6 %

Follistatin : 5 /12, 41.6 %

Decidual Cell

Inhibin a, b: 0 /12 , 0 %

Activin b : 0 /12 , 0 %

Follistatin : 8/ 12 66.7 %

Trophoblastic cell (Intermediate , I, Syncytial ,S).

Inhibin a: (8/12, I ) 66.7 % ( 0 /12 ,S) 0 %

Inhibin b: (0 /12 ,I) 0 % ( 9/12 ,S ) 75 %

Activin b : (0 /12,I) 0 % ( 9/12 ,S ) 75 %

Follistatin : (0 /25 ,I ) 0 % (14/ 25 ,S ) 56 %

## CONCLUSIONS

Our research shows that:

- > Placenta is significantly involved in production of Inhibin , Activin and Follistatin in conjunction with the gonads and pituitary gland.
- > There are significant differences in the production of these factors and their protein derivatives by specialized cells of the placenta:
  - > Inhibin is produced selectively only by trophoblastic elements, notably from syncytiotrophoblasts and intermediate trophoblast .
  - > Follistatin is produced mainly from syncytiotrophoblast and to a lesser extent from decidual cells and amniotic epithelium .
  - > Activin is produced only from amniotic epithelium.
- > There were no significant differences in their expression between normal placentas and placentas from IUGR pregnancies and pregnancies with chromosomal abnormalities. In placentas from diabetes mellitus pregnancies ,an increased expression of Activin and Folistatin from decidual cell and trophoblastic cell was noted.
- > The cytotrophoblast and the umbilical cord is not involved in the production of these proteins

In conclusion:

- Activin through prostaglandins promotes the process of childbirth, while Inhibin and Follistatin inhibit Activin action, and inhibit thereby the production of prostaglandins.
- Through these results, we are given the opportunity to develop our syllogism that I, A, F act as a complex in the context of a collaborating

group. This action of the complex mechanisms associated with childbirth and not necessarily pathological conditions of the fetus and placenta.

- Our study shows that I,A,F, act as collaborating group of protein associated with childbirth and not with pathological conditions of the the fetus and the placenta. Because of the activin action which promotes, the process of childbirth through prostaglandines' production, while Inhibin and Follistatin inhibit Activin action.
- Also from the findings of our study in conjunction with data from various researchers that the Inhibin, Activin and Follistatin have more action local (paracrine) rather than generalized.