Az ösztrogénmetabolizmus várandósság alatt

Kovács Krisztián¹ ■ Vásárhelyi Barna dr.¹
Gyarmati Béla dr.² ■ Karvaly Gellért dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

²Uzsoki utcai Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest

Az ösztrogénhormonok metabolizmusa során oxidált formák, szerkezeti izomerek és konjugált termékek jelennek meg számos szövetben lokálisan, emellett a szisztémás keringésben. A metabolizmus megváltozása feltételezhetően számos kórfolyamattal összefügg. A célzott ösztrogénmetabolomikai kutatásokra idáig jórészt postmenopausalis, illetve malignitásokkal és adverb immunrendszeri folyamatokkal összefüggésben került sor. Noha az ösztriol gestatiót fenntartó szerepe és az ösztrogénmetabolitok biológiai aktivitása ismert, viszonylag kis számú közleményben foglalkoztak a vegyületek várandósság alatti keletkezésével és átalakulásaival. Áttekintő közleményünkben bemutatjuk az ösztrogénmetabolitok terhesség alatt történő képződését, illetve összefoglaljuk az ismereteket a gestációs komplikációkban azonosított szerepükre vonatkozóan.

Orv Hetil. 2019; 160(26): 1007–1014.

Kulcsszavak: várandósság, placenta, ösztrogénmetabolizmus, praeeclampsia, ösztriol

Estrogen metabolism during pregnancy

The extensive metabolism of estrogen hormones, where oxidized forms, structural isomers and conjugated products appear in many tissues locally as well as in systemic circulation, is believed to be associated with a number of diseases. Targeted estrogen metabolomic studies have been largely associated with postmenopausal, malignant adverb immune conditions. Although the role of estriol in maintaining pregnancy and the biological activity of estrogen metabolites is known, a relatively small number of publications have addressed the formation and transformation of these compounds during pregnancy. The aim of this study is to present in detail the formation and progression of estrogen metabolites during pregnancy and to summarize the knowledge of their role in undesirable processes occurring during gestation.

Keywords: pregnancy, placenta, estrogen metabolism, preeclampsia, estriol

Kovács K, Vásárhelyi B, Gyarmati B, Karvaly G. [Estrogen metabolism during pregnancy]. Orv Hetil. 2019; 160(26): 1007–1014.

(Beérkezett: 2019. február 1.; elfogadva: 2019. február 24.)

Rövidítések

2MeOE2 = (2-methoxyestradiol) 2-metoxi-ösztadiol; 2OHE1 = (2-hydroxyestrone) 2-hidroxi-ösztion; 2OHE2 = (2-hydroxyestradiol) 2-hidroxi-ösztadiol; 4OHE1 = 4-hidroxi-ösztion; 4OHE2 = (4-hydroxyestradiol) 4-hidroxi-ösztadiol; 16 α OH-DHEAS = 16-alfa-hidroxi-DHEAS; 16 α OHE1 = (16- α hydroxyestrone) 16-alfa-hidroxi-ösztion; 17 β HSD1 = 17 β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-1; AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; cAMP/PKA = (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A) ciklikus adenosin-monofoszfát/proteinkináz-A; COMT = (catechol-O-

methyltransferase) catechol-O-metiltranszferáz; CYP = citokróm P450; DHEA = (dehydroepiandrosterone) dehidroepiandrosteron; DHEAS = (dehydroepiandrosterone-sulphate) dehidroepiandrosteron-szulfát; E1 = (estrone) ösztion; E2 = (estradiol) ösztadiol; E3 = (estriol) ösztriol; E4 = (estetrol) ösztetrol; ER = (estrogen receptor) ösztrogénreceptor; GSH = glutation; GST = (glutathione S-transferase) glutation-S-transzferáz; LC = (liquid chromatography) folyadékkromatográfia; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; mRNS = (messenger RNA) hírvívő RNS; MS = (mass spectrometry) tömegspektrometria; NQO1 = (NAD(P)

H: quinone oxidoreductase) NAD(P)H-kinon-oxidoreduktáz; PE = praeeclampsia; RNS = ribonukleinsav; SERM = (selective estrogen receptor modulator) szelektív ösztrogénreceptor-modulátor; STS = (steroid sulfatase) szteroid szulfatáz; SULT = (sulfotransferase) szulfotranszferáz; UDP-UGT = (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase) uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz

Az ösztrogéneket az orvostudomány nagyjából 100 éve ismeri. Szarvasmarhák ovariumának porításával készült tabletta – Ovariin néven – már a XIX. század végén létezett a menopausával járó nehézségek kezelésére. A három legismertebb természetes ösztrogénvegyület: az öszttron (E1), majd az öszttradiol (E2), végül az öszttriol (E3) izolálására, elnevezésére és szerkezetazonosítására az 1920–30-as években került sor [1]. Az ösztrogénhormonok és a terhesség kapcsolatát feltáró kísérleteket – amelyek többek között a fetomaternoplacentalis egység létezésének igazolásához vezettek – a múlt század 1950–60-as éveiben végezték. Ebben az időszakban számos ösztrogénmetabolit, illetve metabolikus útvonal is azonosításra került [2]. Említésre méltó *Diczfalusy Egon*, aki a téma korai úttörőjeként számos eredménnyel – például az ösztrogének 15 α -hidroxilációs metabolikus útvonalának feltérképezésével terhességben – járult hozzá az ismeretek bővüléséhez [3]. A 2000-es évek első évtizedében a folyadékromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrometria (LC–MS/MS) elterjedése lehetővé tette a nagy érzékenységgű (100 pg/ml alatti) meghatározásokat és az ösztrogénvegyületek egymás melletti analízisét, ami lendületet adott immár az öszttron, az öszttradiol és a fontosabb metabolitok – a 2-es, 4-es és 16-os útvonal termékeinek – együttes vizsgálatára [4].

A közelmúlt klinikai irodalma az ösztrogénmetabolom eltéréseinek jellegzetességeit elsősorban a postmenopausával, illetve a daganatos és autoimmun betegségekkel összefüggésben vizsgálta. Ezekre vonatkozóan nőgyógyászati tumorokban: emlő- és ovariumcarcinomában [5, 6], autoimmun folyamatokban [7, 8], továbbá a tüdő [9] és a prostata [10, 11] malignus megbetegedéseiben vannak ismeretek.

Mivel az ösztrogének metabolizmusa várandósságban alapvető sajátosságokat mutat, és a terhességet érintő számos körképben diagnosztikai, prognosztikai értékkel rendelkezhetnek, az alábbiakban áttekintjük a területre vonatkozó ismereteket.

Ösztrogénprekursorok szintézise a fetomaternoplacentalis egységben

Várandósság során az endogén ösztrogének termelésében jelentős növekedés tapasztalható. Szintézisük döntő részben a placentában zajlik, amely a valódi élettani kapcsolatot teremti meg az anya és a magzat között. A placentában a mellékvesekéreghez képest az anyai szervezet előanyagaiból a rendkívül intenzív szteroidhormon-szintézis kezdeti és végső lépései játszódnak le. A placentában a szintézis az androgének pregnánvázis előanyagokból történő termeléséhez elengedhetetlen CYP17A1 enzim hiánya miatt csak a progeszteron képződéséig tart; az anyai vérben lévő LDL-koleszterin kiindulási anyaga a pregnenolonnak is, mely átjut a magzati keringésbe; a bioszintézis a magzati mellékvesében és májban folytatódik (*1. ábra*). A CYP17A1, a gestatio egyik legjelentősebb, bifunkcionális enzime 17 α -hidroxiláz- és 17,20-liáz-aktivitással rendelkezik,

1. ábra

A gesztációs ösztrogénszintézis folyamata

16 α OH-AD = 16-alfa-hidroxi-androsztendion; 16 α OH-T = ; 16 α -hidroxi-tesztoszteron; AD = androsztendion; DHEA = dehidroepiandroszteron; DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; SERM = szelektív ösztrogénreceptor-modulátor

1. táblázat | Enzimek a várandósság alatt [12]

Lokalizáció	Enzimek
Syncytiotrophoblast	Aromatáz (CYP19A1), HSD17 β 1, HSD3 β 1, Szulfatázok (SULTs)
Cytotrophoblast	HSD17 β 1, COMT
Magzati érendothelsejtek	HSD17 β 2
Anyai érendothelsejtek myocytái	COMT
Anyai erek myocytái	Aromatáz (CYP19A1)
Anyai és magzati mellékvese és máj	SULT2A1, SULT1E1
Decidualis sejtek	COMT

COMT = catechol-O-metiltransferáz; HSD = hidroxiszteroid-dehidrogenáz; SULT = szulfotranszferáz

mely a pregnenolont 17 α -hidroxipregnenolonná és DHEA-vá alakítja. Számos tanulmány igazolta a placentaris CYP17A1 mRNS-expresszióját, a szintézisben részt vevő többi enzimhez (3 β HSD1, CYP19A1, CYP11A1 és 17 β HSD3) képest alacsony mértékben. A CYP17A1 általi 17 α OHP-szintézis a trophoblastban zajlik, mely a cAMP/PKA (ciklikus adenosin-monofoszfát/proteinkináz-A) útvonalon szabályozódik (1. táblázat) [12].

A DHEA átalakítása DHEAS-szá ACTH-stimulus hatására a SULT-ban gazdag magzati mellékvesék fetális zónájában zajlik le, míg a 16 α OH-DHEAS a magzati májban szintetizálódik. A DHEAS hidroxilációját a CYP3A7 enzim végzi. A fetális máj CYP3A7 enzimét a terhesség 50–60. napja között kezd el expresszálni. A magzatból nagy mennyiségű DHEAS és 16 α OH-DHEAS kerül vissza a placentába, és az átalakítási lépések ettől a pont-

tól ott folytatódnak. A placentaris ösztrogének gátolják a 17 β HSD1 enzim aktivitását a magzati mellékvesékben, ezzel tovább fokozva azok DHEAS-termelését. A DHEA felszabadulása a szulfátkonjugátumból a syncytiotrophoblastban történik. A placentában a DHEA-ból androsztendion, valamint tesztoszteron keletkezik.

Ösztrogénszintézis

Az ösztrogénvegyületek a bioszintézis végtermékei; ahhoz, hogy az „A”-gyűrű aromatizációja és a C10 szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport távozása megtörténjen, aromatáz enzim (CYP19A1) jelenléte szükséges. Az aromatizáció során az androsztendion E1-gyé, a tesztoszteron E2-vé alakul. A terhesség második trimeszterétől a várandós nők keringésében legnagyobb koncentrációban 16 α -hidroxilált ösztrogének mérhetők. Közülük a legismertebb E3 (16 α -hidroxilált-17 β -ösztadiol) bioszintézise ugyanakkor a várandósság alatt az E1 és az E2 keletkezésétől független. Ennek az az oka, hogy a placentában nem termelődik 16 α -hidroxiláz enzim, az E3 prekursorai tehát elsősorban magzati eredetű 16 α -hidroxil-androgének. Milewich és mtsai a 16 α -hidroxiláz-aktivitást első és második trimeszterbeli humán abortuszok magzati és placentaszöveteiből előállított mikroszómákban mérték. 16 α -hidroxiláz-aktivitást 14 vizsgált magzati szövet közül 13-ban, így többek között a májban, a mellékvesében, a tüdőben, a vesékben, a szívben, az agy bizonyos területein, a bőrben és a gyomor-bél traktusban sikerült kimutatni, ugyanakkor elhanyagolható aktivitást mértek a placenta szövetében. A mikroszomális enzim legmagasabb fajlagos aktivitását a magzati májban és a magzat mellékvesekérgében találták [13]. Mind a máj, mind a mellékvesekérgé 16 α -hidroxilációs aktivitása

2. ábra | A természetes ösztrogének összkoncentráció-változása a várandósság különböző szakaszaiban

postnatalisan eltűnik. *Hickey és mtsai* ikerterhességek vizsgálata során azt találták, hogy a köldökzsinórvér ösztrogénkoncentrációja következetesen alacsonyabb volt az ikerszülések során, függetlenül a magzatok nemétől és gestációs korától. Ellentétes nemű ikrek köldökzsinórvérének E3- és E4 (ösztetrol)-szintjei között szoros korrelációt állapítottak meg. Mindez arra utal, hogy a magzati mellékvese-placenta tengely a magzat ösztrogénszintjét nemtől független módon határozza meg [14].

Az E3 emelkedett szintjei az anyai keringésben a gestatio 9. hetétől mutathatók ki, ez az időbeli kapcsolat megegyezik a szteroidogén érés korai stádiumával a magzati mellékvesekéregben. A mérhető koncentráció kb. 0,05 ng/ml 9 héten keresztül, majd egyre magasabb, akár 100 ng/ml fölé is emelkedhet [15]. Terhességen kívül az ösztriolszint jellemzően nem haladja meg a 0,01 ng/ml-t (2. ábra).

Várandósság során kimutatható mennyiségben termelődő hormon az E4. Az E4 az E3-on keresztül az E2 $15\alpha/16\alpha$ hidroxilációjának terméke, mely reakció a magzati májban következik be. Az E4 koncentrációja szignifikánsan magasabb a magzati vérkeringésben, mint az anyáében. A 15α -hidroxiláz enzim specifikus a magzati májra, születés után képződése gátlódik, ezért az E4 sem termelődik tovább születés után. Az E4 pontos szerepe jelenleg kevésbé tisztázott, valószínűleg szelektív ösztrogénreceptor-modulátorként (SERM) működik [16].

Ösztrogénmetabolitok keletkezése várandósság során

A fetomaternoplacentaris egység által termelt ösztrogének metabolizmusának sajátossága, hogy az átalakulások számos helyen – a placenta mellett elsősorban a magzati

és az anyai májban – mennek végbe. A keletkező hormonok és metabolitjaik részben recirkulálnak a magzati májba, ami a folyamatok összetettségét tovább növeli. A metabolitok keletkezése ezért nem teljes mértékben tisztázott.

Az átalakulási termékek szerkezetüket tekintve nagymértékű egyezést mutatnak a terhelességen kívül keletkező metabolitokéval, ugyanakkor a domináns lebontási útvonalak eltérőek (3. ábra). A fázis I. átalakítás során az E1-ből és E2-ből keletkező fő metabolitok a 2OHE2 és a 2OHE1, amelyek mellett sokkal kisebb mértékben a 4-es pozícióban hidroxilált termékek is képződnek. Az E3 a legnagyobb mértékben 16 α OHE1-ná és 16ketoE2-vé alakul át. Az utóbbi 16epiE3-má redukálódik. Az E3 17-epimere szintén megtalálható a keringésben, ez a vegyület azonban a 16 α OHE1 terméke.

A fázis I. átalakulásokat elsősorban a 17HSD enzimek katalizálják. Ezek az átalakulások kétirányúak. A 17 β HSD1 az E1 E2-vé történő redukálását, míg a 17 β HSD2 az ellentétes irányú folyamatot katalizálja. *Takeyama és mtsai* a 17 β HSD1- és -2-típusú enzimlokalizációt vizsgálták humán placentaris mintákon immunhisztokémiai módszerrel, 31 esetben, 4–40 hetes terhességben. Az 17 β HSD1 immunreaktivitását kizárólag a syncytiotrophoblastban észlelték a gestatio 4. hetétől kezdődően. A 17 β HSD2 enzimek immunreaktivitása először a terhesség 12. hetében jelenik meg intervillusos úrt határoló endotheliumsejtekben. Az enzimet expesszálo terület mérete a terhesség 13. hetétől szignifikánsan növekedett, és a 19. héten érte el a maximumot. A 17 β HSD2 megakadályozza az ösztrogének túlzott mértékű átjutását a magzati keringésbe az intravillaris magzati kapillárisok endothelialis sejteiben az E2–E1 inaktiválásának katalizálásával [17]. Későbbi tanulmányaikban leírják, hogy a 17 β HSD1 kizárólag a placenta-

3. ábra | Az ösztrogénmetabolitok élettani és kórélettani szerepe

Az ösztrogénmetabolom kapcsolata terhességi kórképekkel

A gestatio alatt zajló ösztrogénmetabolom-változás megismerése perspektívát nyithat a különböző súlyosságú praeclampsia, a gestatiós diabetes és az 1. trimeszteri fenyegető vetélés korai diagnózisához [26].

Gestatiós magasvérnyomás-betegség (praeclampsia)

Egyes szerzők már korai vizsgálataik során a 2MeOE2 és a COMT szintjeit szignifikánsan alacsonyabbnak találták praeclampsiaiban szenvedő nőknél [27, 28]. Mások egekben találtak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a COMT fontos a placenta és az embrió normális fejlődéséhez [29]. Ezenkívül 2MeOE2-szupplementáció protektív a várandósságra nézve, ami szintén arra utal, hogy a COMT fontos szerepet játszik a várandósság alatt a 2MeOE2 képződésével. Ugyanebben a vizsgálatban igazolták, hogy a COMT és a 2MeOE2 szerepet játszik a méh érrendszeri homeosztázisának, a vérnyomásnak, a vese glomerularis szerkezetének és a hypoxiás válasznak a szabályozásában is. Ezen élettani hatások mellett számos korábbi tanulmány még azt is kimutatta, hogy a 2MeOE2 erős antiproliferatív hatással rendelkezik *in vitro* és *in vivo* [22, 30].

Más vizsgálatok hasonló eredményre jutottak. *Perregel és mtsai* 53, praeclampsiaiban szenvedő és 73 egészséges állapotos nő ösztrogénmetabolit-szintjeit hasonlították össze. A 2MeOE2-koncentrációt szignifikánsan magasabbnak találták a kontrollcsoportban, mint a PE-ben szenvedő betegeknél. A 2MeOE2-értékek negatív korrelációt mutattak ezenkívül a szisztolés-csúcs-arteriális nyomással és a proteinúriával. Továbbá azoknál a nőknél, akiknél alacsonyabb 2MeOE2-koncentrációt mértek, a betegség komolyabb klinikai beavatkozást és komplexebb terápiát igényelt. Kimutatták azt is, hogy a 2MeOE2-szintek (mind a praeclampsiaiban szenvedő betegek esetében, mind pedig a teljes populációban) szignifikáns korrelációt mutatnak a placentanövekedési faktor koncentrációival [31].

Seol és mtsai 15, gestatiós magas vérnyomással kezelt és 15 normotenzios kismama ösztrogénszintjeit hasonlították össze. Eredményeik szerint a 2MeOE2-szérumszintek szignifikánsan megemelkedtek azoknál a betegeknél, akiknél késői praeclampiát állapítottak meg. Ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a placenta-COMT-expresszióban a két csoport között. Következtetésük, hogy a késői megjelenésű PE során a 2MeOE2 fokozott szintje kompenzáló mechanizmusnak tekinthető [32].

Jobe és mtsai E1, E3, valamint további hét ösztrogénmetabolit-vegyület vérplazmaszintjét hasonlították össze praeclampsias és egészséges kismamákban. A vizsgált vegyületek közül a 4MeOE1 és a 16ketoE2 szintjét talál-

ták szignifikánsan magasabbnak a betegségben, mint az egészséges nőkben [33].

A témában legutóbb, 2019 januárjában megjelent közlemény szerint praeclampsiaiban a terhesség korai szakaszában az E2-koncentráció emelkedik, míg a gestatio második trimeszterére mindhárom ösztrogén-anyagcsere- (2-, 4- és 16-os) útvonalon a metabolitok csökkenése figyelhető meg. Feltételezésük, hogy praeclampsiaiban az ösztrogén-anyagcsere változása generalizáltan, nem enzimatikus okok miatt következik be [34].

Gestatiós diabetes

Az E2 szerepet játszik a teljes test, valamint a vázizomzat glikogénhomeosztázisának szabályozásában, ezáltal szerepe lehet a gestatiós diabetesben [35]. *Qi és mtsai* a terhesség előtti testtömegindex és a gestatiós diabetes kapcsolatát vizsgálták. Kimutatták, hogy a köldökzsinórvérből mért E2-szintek inverz módon korrelálnak a csecsemők születési súlyával. Ebből arra következtettek, hogy a köldökzsinórvérből mért alacsony E2-szint összefügg a terhességi cukorbetegséggel. Ezt támasztja alá, hogy az általuk vizsgált, gestatiós diabetesben szenvedő nők mindegyikénél alacsony volt az E2-szint [36]. Az E2 fokozza a β -sejt-proliferációt terhésekben, így a köldökzsinórvérből mért magas E2-szintek protektívek lehetnek az anyára nézve. Mások hasonló eredményre jutottak: szerintük az E2 jelenléte terhesség alatt nem növeli ugyan a β -sejt-proliferációt, de szerepe van a sejtek túlélésében a gyulladás indukálta apoptózis ellen. Továbbá, mivel az E2-produkció fő helye postmenopausában a zsírszövet, az E2 valószínűleg kapcsolatot jelenthet a zsírszövet és a β -sejtek között, kismamákban is [37].

Első trimeszteri fenyegető vetélés

Xu és mtsai kapcsolatot kerestek az ösztrogének, progesztagenek, glükokortikoidok, valamint metabolitjaik és a fenyegető vetélés kockázata között. Az alacsony tesztoszteron- és ösztrogénszintek jelezhetik előre az abortusz bekövetkeztét. Az ösztrogénnek és lebontási termékeinek (E1, E2, E3, 16 α OHE1, 4MeOE1, 2OHE2 és 4MeOE2) alacsony szintjét a prekursoraként működő, de ekkor alacsony DHEA-koncentrációval hozták összefüggésbe, ezért azt feltételezték, hogy a vetélés az ösztrogénaktivitás csökkenésének tulajdonítható az első trimeszterben. Feltételezésüket 73 beteg vizsgálatával támasztották alá, akiknél DHEA-szupplementáció történt terhességük előtt. Megállapították, hogy a DHEA-kezelés után a vetélés gyakorisága nemcsak csökkent, de elérte az átlagos fertilis populációkban megfigyelt arányt [38].

Következtetés

A kismamák szervezetében zajló ösztrogénszintézis, illetve a keletkezett vegyületek átalakulása rendkívül összetett folyamat, mely nem csupán egy szervre lokalizálódik, hanem részt vesz benne mind a magzati máj és mellékvese, mind a placenta. A terhességben megjelenő ösztrogének jelentős részben megegyeznek az azon kívül azonosított vegyületekkel, ugyanakkor a koncentrációkat és a mennyiségi arányokat tekintve alapvető különbségek vannak. Az ösztrogének sorsával kapcsolatban a gestatio alatt zajló folyamatok egyelőre nem tisztázottak, így a jövőt tekintve a terhesség az ösztrogénmetabolizmus kutatások fontos területét jelentheti. Várható egyúttal, hogy a vizsgált vegyületek körének bővítése további információval szolgálhat a gestációs időszak különböző betegségeinek pontosabb megismeréséhez.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban és mértékben vettek részt az irodalomkutatásban és a közlemény megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megírására a Nemzeti Bionika Program [1336/2017. (VI. 9.) Korm. határozat] keretében futó Biomarker projekt részeként került sor. A projekt forrását Magyarország Kormánya biztosítja a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalon keresztül.

Irodalom

- [1] Seaman B. The greatest experiment ever performed on women: exploding the estrogen myth. Hyperion, New York, 2003.
- [2] Pasqualini JR, Kincl FA. Hormones and the fetus. Chapter 2: Biosynthesis and metabolism of different hormones in the fetal and placental compartments. Pergamon Press, Oxford, 1985; pp. 73–172.
- [3] Schweser J, Eriksson G, Diczfalussy E, et al. 15 α -hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. Biochim Biophys Acta 1965; 100: 313–316.
- [4] Xu X, Keefer LK, Ziegler RG, et al. A liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantitative analysis of urinary endogenous estrogen metabolites. Nat Protoc. 2007; 2: 1350–1355.
- [5] Chatterton RT Jr, Geiger AS, Gann PH, et al. Formation of estrone and estradiol from estrone sulfate by normal breast parenchymal tissue. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003; 86: 159–166.
- [6] Falk RT, Brinton LA, Dorgan JF, et al. Relationship of serum estrogens and estrogen metabolites to postmenopausal breast cancer risk: a nested case-control study. Breast Cancer Res. 2013; 15: R34.
- [7] Vászárhelyi B, Mészáros K, Karvaly G, et al. Focusing on tissue biomarkers. Estrogens as key players in the modulation of immune response and autoimmunity. [Fókuszban a szöveti biomarkerek. Az ösztrogének mint a szövetspecifikus immunválasz és autoimmunitás modulálásának kulcsszereplői.] Orv Hetil. 2015; 156: 2070–2076. [Hungarian]
- [8] Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Front Neuroendocrinol. 2014; 35: 347–369.
- [9] Tam A, Morrish D, Wadsworth S, et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. BMC Womens Health 2011; 11: 24.
- [10] Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. Ther Adv Urol. 2015; 7: 378–387.
- [11] Moon JY, Choi MH, Kim J. Metabolic profiling of cholesterol and sex steroid hormones to monitor urological diseases. Endocr Relat Cancer 2016; 23: R455–R467.
- [12] Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al. From pregnancy to preeclampsia: a key role for estrogens. Endocr Rev. 2017; 38: 123–144.
- [13] Milewich L, MacDonald PC, Carr BR. Estrogen 16 α -hydroxylase activity in human fetal tissues. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63: 404–406.
- [14] Hickey M, Hart R, Keelan JA. The relationship between umbilical cord estrogens and perinatal characteristics. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23: 946–952.
- [15] Tal R, Taylor HS, Burney RO, et al. Endocrinology of pregnancy. Endotext (Internet). Last update: December 7, 2015.
- [16] Kaludjerovic J, Ward WE. The interplay between estrogen and fetal adrenal cortex. J Nutr Metab. 2012; 2012: 837901.
- [17] Takeyama J, Sasano H, Suzuki T, et al. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta: an immunohistochemical study with correlation to placental development. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 3710–3715.
- [18] Takeyama J, Suzuki T, Hirasawa G, et al. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 expression in the human fetus. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 410–416.
- [19] Chatupphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta. Front Pharmacol. 2018; 9: 1027.
- [20] Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013; 137: 27–49.
- [21] Osawa Y, Higashiyama T, Shimizu Y, et al. Multiple functions of aromatase and the active site structure; aromatase is the placental estrogen 2-hydroxylase. J Steroid Biochem Mol Biol. 1993; 44: 469–480.
- [22] Zhu BT. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. Curr Drug Metab. 2002; 3: 321–349.
- [23] Boadi WY, Urbach J, Barnea ER, et al. Enzyme activities in the term human placenta: *in vitro* effect of cadmium. Pharmacol Toxicol. 1992; 71: 209–212.
- [24] Zhu BT, Patel UK, Cai MX, et al. O-methylation of tea polyphenols catalyzed by human placental cytosolic catechol-O-methyltransferase. Drug Metab Dispos. 2000; 28: 1024–1030.
- [25] Zhu BT, Wang P, Nagai M, et al. Inhibition of human catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated O-methylation of catechol estrogens by major polyphenolic components present in coffee. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009; 113: 65–74.
- [26] Smy L, Straseski JA. Measuring estrogens in women, men, and children: recent advances 2012–2017. Clin Biochem. 2018; 62: 11–23.
- [27] Rosing U, Carlström K. Serum levels of unconjugated and total oestrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol excretion in pre-eclampsia. Gynecol Obstet Invest. 1984; 18: 199–205.
- [28] Barnea ER, MacLusky NJ, DeCherney AH, et al. Catechol-O-methyl transferase activity in the human term placenta. Am J Perinatol. 1988; 5: 121–127.

- [29] Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 2008; 453: 1117–1121.
- [30] Zhu BT, Conney AH. Is 2-methoxyestradiol an endogenous estrogen metabolite that inhibits mammary carcinogenesis? *Cancer Res.* 1998; 58: 2269–2277.
- [31] Pertegal M, Fenoy FJ, Bonacasa B, et al. 2-methoxyestradiol plasma levels are associated with clinical severity indices and biomarkers of preeclampsia. *Reprod Sci.* 2015; 22: 198–206.
- [32] Seol HJ, Cho GJ, Oh MJ, et al. 2-methoxyoestradiol levels and placental catechol-O-methyltransferase expression in patients with late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287: 881–886.
- [33] Jobe SO, Tyler CT, Magness RR, et al. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension* 2013; 61: 480–487.
- [34] Cantonwine DE, McElrath TF, Trabert B, et al. Estrogen metabolism pathways in preeclampsia and normal pregnancy. *Steroids* 2019; 144: 8–14.
- [35] Barros RP, Morani A, Moriscot A, et al. Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 295: 24–31.
- [36] Qi X, Gong B, Yu J, et al. Decreased cord blood estradiol levels in related to mothers with gestational diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6962.
- [37] Nadal A, Alonso-Magdalena PA, Soriano S, et al. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol.* 2009; 587: 5031–5037.
- [38] Xu Q, Chen J, Wei Z, et al. Sex hormone metabolism and threatened abortion. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 5041–5048.

(Kovács Krisztián,
Budapest, Nagyváradi tér 4., 1089
e-mail: kovacs.krisztian1@med.semmelweis-univ.hu)

Révész Napsugár „Anyaság” grafikája

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)