

PRZECIWCIAŁA PRZECIWJAJNIKOWE – IMMUNOLOGICZNY ASPEKT NIEPŁODNOŚCI

ANTIOVARIAN AUTOANTIBODIES –
IMMUNOLOGICAL ASPECT OF INFERTILITY

Renata WYRZYKOWSKA, Maciej KURPISZ*

Instytut Genetyki Człowieka PAN, 61-606 Poznań

Streszczenie: Prawidłowe funkcjonowanie gonady żeńskiej jest procesem złożonym. Niewydolność jajników może prowadzić nie tylko do zaburzeń w gospodarce hormonalnej, która jest regulowana przez cykliczne zmiany stężenia gonadotropin, ale może również spowodować wygaśnięcie uwalniania oocytów. Jakkolwiek znanych jest wiele czynników etiologicznych, próbuje się udowodnić aktywny udział mechanizmów autoimmunologicznych w dysfunkcji żeńskiej gonady i potencjalnie obniżających płodność u kobiet. Wśród zespołów chorobowych jajników, w których sugeruje się podłoże immunologiczne, wyróżnić można między innymi: niepłodność idiopatyczną, zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników oraz zespół policystycznych jajników. Szczególną uwagę skupiają przeciwciała przeciwjajnikowe, które stanowią heterogenną grupę przeciwciał skierowaną przeciwko komponentom komórek somatycznych tkanki jajnika, jak i antygenom osłonki przejrzystej oocytu. Bezpośredni wpływ przeciwciał przeciwjajnikowych na funkcjonowanie jajnika, jak i patogenezę niepłodności, pozostaje wciąż niewyjaśniony i budzi wiele kontrowersji. Często kwestionowanym zagadnieniem wydaje się również indukcja syntezy przeciwciał przeciwjajnikowych w odpowiedzi na powtarzane zabiegi zapłodnienia pozaustrojowego. Sugeruje się, że silna hormonoterapia i punkcja pęcherzyków jajnikowych mogą powodować uwalnianie znacznych ilości wewnątrznarządowych antygenów jajnikowych zdolnych do wywołania reakcji autoimmunologicznej. Z całą pewnością reakcje immunologiczne pełnią istotną rolę w zaburzeniach funkcji jajników oraz w niepłodności, istnieje zatem ogromna potrzeba identyfikacji antygenów żeńskiej gonady w celu stworzenia testów diagnostycznych oraz skutecznych metod leczenia.

Słowa kluczowe: autoimmunizacja, jajnik, przeciwciała przeciwjajnikowe, niepłodność, IVF.

Summary: Human ovarian cyclic function is a complex process. Ovarian failure can lead to a loss of not only female hormonal function, which depends on cyclic changes of gonadotropin levels, but to the absence of oocytes. Whereas there are numerous factors associated with ovarian dysfunction and decreased female fertility, the autoimmune mechanisms have been put forward by several investigators. In ovarian pathology, such as idiopathic infertility, premature ovarian failure and polycystic ovarian syndrome, immunological etiology has been suggested. Special interest has been focused on antiova-

*Autor jest stypendystą Polskiej Akademii Nauk.

rian autoantibodies directed to multiple targets, including cellular elements and oocyte-related antigens. However, the exact role of ovarian autoimmunity in these disorders still remains controversial. There are also some conflicting reports on association of antiovarian antibodies with repeated attempts of *in vitro* fertilization (IVF) procedures. Antiovary autoimmunization may be induced by repeated stimulation and puncture of ovarian follicles, probably due to the releasing of altered, immunogenic proteins from the internal layers of ovary. Since, autoimmunity plays an important role in ovarian disorders and infertility, therefore there is an increased need for identification of the specific antigens and development of standardized tests enabling a diagnosis and providing a basis for therapy.

Key words: autoimmunity, ovary, antiovarian antibodies, infertility, IVF.

WSTĘP

Zaburzenia procesów rozrodczych u kobiet i mężczyzn, a co się z tym wiąże obniżenie zdolności koncepcyjnych powodują, że coraz bardziej zauważalne staje się zjawisko niepłodności człowieka. Światowa Organizacja Zdrowia definiuje niepłodność, jako niemożność zajścia w ciążę po roku regularnego współżycia bez stosowania antykoncepcji [65]. W Polsce problem niepłodności wydaje się narastać, ponieważ już co piąta para w wieku reprodukcyjnym ma trudności z poczęciem potomstwa [67].

Proces rozmnażania u ludzi uważa się za niezwykle mało efektywny, ponieważ blisko połowa uzyskanych w wyniku zapłodnienia zarodków ulega utracie przed upływem cyklu miesięcznego [43, 66]. Szacuje się również, że ok. 25% zarodków ulega resorpcji w ciągu 7–14 dni od momentu implantacji w endometrium [19]. Wśród diagnozowanych klinicznie wczesnych poronień aż 65–90% jest spowodowana zaburzeniami chromosomalnymi, które silnie korelują z późnym wiekiem matki [43].

Wśród czynników etiologicznych niepłodności wyróżnia się przyczynę genetyczną, anatomiczną, hormonalną, infekcyjną, immunologiczną. W przypadku, gdy u obojga partnerów nie można wyjaśnić przyczyny niemożności zajścia w ciążę za pomocą dostępnych metod diagnostycznych, niepłodność taką określa się jako idiopatyczną. Badania ostatnich lat sugerują, że niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia może mieć tło immunologiczne [10]. Z drugiej strony zaburzenia funkcji rozrodczych są często pierwszym sygnałem powstawania choroby autoimmunologicznej [54, 72].

Próby udowodnienia, że niepłodność u ludzi może mieć podłoże immunologiczne nadal są przedmiotem badań, a doniesienia i obserwacje mają często sprzeczny charakter. Wśród identyfikowanych autoprzeciwciał obecne są przeciwciała przeciwpłennikowe (ASA, ang. *antisperm antibodies*) oraz przeciwbajnikowe (AOA, ang. *antiovarian antibodies*), w tym przeciwciała skierowane przeciwko antygenom osłonki przejrzystej oocyty (AZA, ang. *anti-zonal antibodies*). Ponadto rozród mogą zakłócać przeciwciała antyfosfolipidowe (APA, ang. *anti-phospholipid antibodies*), przeciwtarczycowe (ATA, ang. *anti-thyroid antibodies*), przeciwnuklearne (ANA, ang. *anti-nuclear antibodies*), przeciwożyskowe i in. [9, 36, 38, 54–62]. Miejscowa bądź systemowa obecność wymienionych przeciwciał może zaburzać procesy rozrodcze zarówno na poziomie przed-, jak i pozapłodnieniowym. W zależności od swoistości działania immunoglobulin,

ich izotypu oraz poziomu w poszczególnych przedziałach funkcjonalnych układu rozrodczego, może dochodzić do zakłócenia rozwoju męskich i żeńskich komórek płciowych, ich wzajemnego rozpoznawania się oraz fuzji. Ponadto przeciwciała przeciw gametom oraz inne autoprzeciwciała mogą utrudniać lub uniemożliwiać podziały komórkowe zarodka, formowanie blastocysty/trofoblastu, implantację zarodka, tworzenie łożyska, czy też prawidłowe funkcjonowanie gospodarki hormonalnej kontrolującej wzrost embrionu [10, 26, 28, 54].

IMMUNOLOGIA JAJNIKA

Jajnik nie ma wyraźnie morfologicznie wyodrębnionej bariery tkankowej oddzielającej go od czynników układu odpornościowego, jak to ma miejsce w gonadzie męskiej w postaci ścisłych połączeń zamykających tworzonych między wypustkami komórek Sertolego [18]. Komórkę jajową oddziela od warstwy komórek ziarnistych siatkowaty układ włókien glikoproteinowych osłonki przejrzystej (łac. *zona pellucida*), który poprzez połączenia szczelinowe typu *gap junction* umożliwia komunikację oocyty z warstwą ziarnistą w celu wymiany metabolitów. W rezultacie płyn pęcherzykowy, w związku z brakiem naczyń krwionośnych w warstwie ziarnistej, zawiera substancje przechodzące przez błonę podstawną na zasadzie ultrafiltracji, w tym immunoglobuliny, elektrolity, gonadotropiny, prolaktynę, podczas gdy proteoglikany oraz zależne od FSH estrogeny stanowią produkt własnej syntezy komórek ziarnistych [39]. Jajnik jest zatem organem semiuprzywilejowanym immunologicznie.

Próby poznania i zrozumienia mechanizmów dotyczących autoimmunizacji struktur tkanki jajnika były i są możliwe dzięki badaniom prowadzonym przede wszystkim na modelach zwierzęcych [17, 20, 40, 45, 69]. Udowodniono, że przeciwciała przeciwjajnikowe/przeciwwoocytarne w znacznym stopniu zaburzają endokrynną i germinalną funkcję gonady żeńskiej, co ma bezpośredni wpływ na obniżenie zdolności rozrodczych, a w ostateczności może prowadzić do niepłodności.

AOA są wysoce heterogenną grupą przeciwciał skierowaną przeciwko strukturom ooplazmy, antygenom osłonki przejrzystej oocyty, komponentom komórek ziarnistych, tekalnych oraz luteinowych [36]. Obecność swoiście reagujących przeciwciał stwierdza się w surowicy i/lub w płynie pęcherzykowym, przy czym ich miano w płynie pęcherzykowym zwykle odzwierciedla stężenie immunoglobulin we krwi [47]. Badania na modelach zwierzęcych potwierdziły występowanie recyrkulujących autoprzeciwciał skierowanych przeciwko ooplazmie i osłonce przejrzystej w świetle pęcherzyków wzrastających, natomiast wykazały ich brak w pęcherzykach rdzennych (primordialnych) [68]. W warunkach fizjologicznych w świetle pęcherzyków atretycznych (zanikowych) często obserwuje się liczne jednojądrzaste komórki naciekające [18], natomiast w korze jajnika limfocyty lokalizowane się bardzo rzadko [70]. Przyjmuje się, że mechanizm przypuszczalnej immunosupresji (m.in. hamowanie infiltracji limfocytów do jajnika) działa w jego obrębie za pomocą substancji czynnych wydzielanych przez komórki śródmiąższowe gonady, a także przez same oocyty i/lub otaczające je komórki [16].

Za pomocą modelowych badań na myszach wykazano (Lou i wsp., 2000), że autoprzeciwciała wytworzone na skutek immunizacji antygenem ZP3 osłonki przejrzystej, pełnią pośrednią rolę w indukcji reakcji zapalnej w obrębie jajnika, natomiast efekt cytotoksyczny wobec funkcjonalnych pęcherzyków jajnikowych wywoływany jest przez naciekające tkankę prozapalne limfocyty T [45, 69]. W momencie, gdy przeciwciała anty-ZP wiążą się do natywnych determinant glikoproteiny ZP we wzrastających i dojrzałych pęcherzykach jajnikowych, dochodzi do migracji leukocytów z tkanki śródmiąższowej gonady (z pęcherzyków atretycznych), ich infiltracji do warstwy komórek ziarnistych, penetracji osłonki przejrzystej i niszczenia oocytu. Mechanizm ten tłumaczy się faktem, że autoprzeciwciała anty-ZP mogą zakłócać komunikację odbywającą się pomiędzy oocytem a komórkami ziarnistymi poprzez liczne połączenia szczelinowe znajdujące się w macierzy ZP, co powoduje, że zmienione komórki ziarniste rekrutują do pęcherzyków jajnikowych (na zasadzie chemotaksji) szerokie spektrum komórek zapalnych [45, 46].

Jakkolwiek próbuje się udowodnić aktywny udział czynników układu odpornościowego w dysfunkcji żeńskiej gonady, stosunkowo niewiele wiadomo na temat przyczyn tego zjawiska. Wśród zespołów chorobowych jajników, związanych z czynnikami immunologicznymi i potencjalnie obniżającymi płodność, wyróżnić można zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników oraz zespół policystycznych jajników. Oddzielnym zagadnieniem, często kwestionowanym, wydaje się być autoimmunizacja przeciwko strukturom jajnika w odpowiedzi na powtarzane zabiegi zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang. *in vitro fertilization*).

ZESPÓŁ PRZEDWCZESNEGO WYGASANIA CZYNNOŚCI JAJNIKÓW

Przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF, ang. *premature ovarian failure*) to pierwotna postać niewydolności jajnikowej, która występuje u kobiet poniżej 40 roku życia. Zespół ten określa się również przedwczesną menopauzą, która według danych szacunkowych dotyka 1% kobiet poniżej 40 roku życia oraz 0,1% kobiet przed 30 rokiem życia [12]. Pacjentki z POF cierpią na niepłodność wywołaną zaburzeniami endokrynnej i gametogenicznej funkcji jajników. Zespół ten uważano za chorobę nieodwracalną, istnieją jednak doniesienia o przejściowym zespole wygasania czynności jajników ze spontaniczną remisją i ciążami u pacjentek, u których biopsja gonady wykazała brak pęcherzyków primordialnych [4, 61].

POF jest heterogennym schorzeniem o bardzo złożonej patogenezie. Charakteryzuje się triadą objawów: zaburzeniem/brakiem miesiączkowania, zmniejszonym stężeniem estradiolu w surowicy krwi, zwiększonym stężeniem gonadotropin przysadkowych [47]. Cechuje się również złożoną etiologią. Wśród przyczyn POF wymienia się czynniki: genetyczny, enzymatyczny, infekcyjny, jatrogenny [41]. Potwierdzono inwazyjny wpływ chemo- i radioterapii na pęcherzyki jajnikowe, wskutek czego może dojść do ich

uszkodzenia lub przyspieszonej atrezji [41]. Efekt ten można interpretować mechanicznym uwolnieniem antygenów jajnikowych wywołującym systemową i/lub lokalną odpowiedź immunologiczną [74]. Najczęściej jednak nie można dokładnie ustalić podłoża choroby, mówi się wtedy o idiopatycznym zespole przedwczesnego wygasania czynności jajników [22, 41].

Ogólnie przyjęty jest pogląd, że kobieta rodzi się ze ściśle określoną pulą pęcherzyków primordialnych, która w okresie pokwitania wynosi ok. 400 000 [5]. W każdym cyklu zapłodnieniu ulega najczęściej tylko jedna wysoce wyselekcjonowana komórka jajowa. Proces atrezji pęcherzyków, który odbywa się w drodze apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki), ma na celu ograniczenie liczby komórek jajowych dostępnych do zapłodnienia. W stanach patologicznych nasilenie procesu atrezji może w sposób dramatyczny wpłynąć na obniżenie liczby pęcherzyków i znacznie przyspieszyć wyczerpanie ich całej puli [14].

Wyróżnia się dwie histopatologiczne formy zespołu: bezpęcherzykową oraz pęcherzykową [42]. Bezpęcherzykowa odmiana POF charakteryzuje się całkowitym brakiem pęcherzyków jajnikowych oraz permanentną utratą funkcji gonady. Występuje ona często w przypadku dyzgenezy gonad, rozrodczaka (ang. *dysgerminoma*) i hermafrodytyzmu [33]. Co więcej obserwuje się ją u kobiet z aberracjami chromosomowymi (o kariotypach 46, XX/47, XXX oraz 45, XO/46, XX). Natomiast w formie pęcherzykowej stwierdza się występowanie pęcherzyków wzrastających, co znacznie zwiększa szansę na spontaniczne lub indukowane przywrócenie funkcji jajników. Obecność licznych pierwotnych i niedojrzałych pęcherzyków jest cechą zespołu niewrażliwego jajnika (ROS, ang. *resistant ovary syndrome*). Sugeruje się, że zarówno pęcherzykowa, jak i bezpęcherzykowa forma zespołu POF może być wywołana autoimmunizacją żeńskiej gonady [33].

Badania ostatnich lat przemawiają za autoimmunologiczną etiologią przedwczesnego wygasania czynności jajników [3, 13, 23, 32, 33, 56]. Kierunek badań nadały obserwacje częstego współistnienia POF z chorobami z autoagresji, takimi jak: choroba Hashimoto, toczeń trzewny, choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy, cukrzyca insulinozależna, stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów czy trombocytopenia [3, 23, 53]. Spośród wszystkich autoimmunologicznych chorób powiązanych z POF, schorzenia tarczycy są najczęstsze i występują u 12–33% pacjentek [3, 23].

Immunologiczne tło choroby potwierdzano współistnieniem autoprzeciwciał wielogruczołowych (tarczyca, nadnercza, trzustka) [48], przeciwciał interferujących z receptorem dla gonadotropin [15, 52], a przede wszystkim przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym komponentom komórkowym tkanki jajnika [22, 48, 53, 74]. Uważa się, że obecność różnych przeciwciał może być rezultatem tendencji chorób autoimmunologicznych do poliklonalnej aktywacji komórek układu odpornościowego [48].

Częstość występowania przeciwciał przeciwjajnikowych w surowicach krwi kobiet z zespołem POF waha się od 20 do 69% [13, 15, 53, 74] w zależności od pochodzenia materiału antygenowego (zwierzęcy lub ludzki), zastosowanej metody wykrywania (immunofluorescencja, test immunoenzymatyczny ELISA) oraz badanej populacji pacjentów. Wheatcroft i wsp. porównali efekty zastosowania technik: ELISA, pośredniej immunofluorescencji i immunoblotowania w detekcji przeciwciał przeciwjajnikowych [73]. W przypadku pierwszych dwóch testów uzyskane wyniki znacznie się od siebie

różniły. Natomiast w reakcji immunoblotowania, przy zastosowaniu dwóch różnych frakcji tkanki jajnikowej, nie otrzymano zgodnego układu prążków [73].

Przeciwciała przeciwjajnikowe/przeciwoocytarne są przyjętym markerem zespołu POF, jakkolwiek ich bezpośredni wpływ na funkcjonowanie jajnika, jak i patogenezę niepłodności pozostaje nadal niewyjaśniony. Sugeruje się, że przeciwciała te mogą być raczej konsekwencją, a nie powodem choroby [48]. Luborsky i wsp. sugerują, że przeciwciała przeciwjajnikowe wpływają negatywnie nie tyle na sam etap zapłodnienia lub implantacji zarodka, co na funkcjonowanie pęcherzyków jajnikowych [49]. Postulują oni, że AOA uczestniczą w stopniowej, zależnej od komplementu destrukcji pęcherzyków wzrastających, co w ostateczności prowadzi do zaburzeń, a nawet zaniku funkcji gonady żeńskiej. Wcześniejsze badania Moncayo i wsp. zdają się potwierdzać tę hipotezę [56]. Wykazali oni, że przeciwciała skierowane przeciwko receptorom LH/hCG, obecnym w ciałku żółtym (ang. *corpus luteum*), wpływają cytotoksycznie na komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych powodując obniżenie syntezy progesteronu. Źródła literaturowe potwierdzają występowanie przeciwciał przeciwko osłonce przejrzystej oocyta (ZP, ang. *zona pellucida*), które, jak się uważa, mogą zakłócać rozwój pęcherzyków jajnikowych prowadząc do zmniejszenia ich liczby i zahamowania miesiączkowania [33].

Badania przeprowadzone przez zespół Luborsky i wsp. dowiodły występowanie przeciwciał przeciwjajnikowych u 33–61% pacjentek z niepłodnością idiopatyczną, która, jak zasugerowano, może stanowić wczesne stadium autoimmunologicznego limfocytarnego zapalenia jajników, które jest dobrze poznaną przyczyną ich przedwczesnej niewydolności [48]. Podobnie jak w przypadku innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym (cukrzyca typu I, zapalenie tarczycy) przeciwciała przeciwjajnikowe, pojawiające się na długo przed wystąpieniem pierwszych klinicznych symptomów, mogą wskazywać na zaburzenia funkcji rozrodczych prowadzące do niepłodności [49, 73].

Autoimmunologiczne podłoże zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników potwierdzają doniesienia o nieprawidłowościach również w komórkowej odpowiedzi immunologicznej. U pacjentek z POF obserwuje się podwyższony poziom recyrkulujących we krwi subpopulacji limfocytów CD4+/CD8+ [23, 33, 47] oraz limfocytów B [34], zwiększoną ekspresję receptorów dla interleukiny-2 (IL-2R) [59] oraz cząsteczek MHC II na komórkach ziarnistych [31], a także wzmocnioną aktywność układu dopełniacza [72]. Równocześnie stwierdza się redukcję ilości, jak i aktywności komórek NK (ang. *natural killer*) [34] oraz czynnika TNF- α [58]. Ponadto wysokie miano przeciwciał przeciwjajnikowych oraz obecność limfocytów T, B i komórek NK wykazuje się w płynie pęcherzykowym [11].

Nadal nie wystarczająco wiele wiadomo na temat autoantygenów jajnikowych rozpoznawanych przez swoiste autoprzeciwciała i komórki układu odpornościowego. Jednak sugeruje się, że odpowiedź immunologiczna może być skierowana zarówno przeciwko komponentom somatycznym pęcherzyków jajnikowych (głównie komórki ziarniste i tekalne), jak i germinalnym (oocyt, osłonka przejrzysta) [23].

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Zespół policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovarian syndrome*) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń endokrynologicznych rozpoznawanych u kobiet w wieku rozrodczym oraz najczęstszą przyczyną niepłodności spowodowaną brakiem owulacji [1, 37]. Najistotniejszymi kryteriami rozpoznania PCOS są: hiperandrogenizm, brak owulacji oraz obecność powiększonych, wielotorbielowatych jajników w obrazie USG [35]. U kobiet z zespołem PCOS stwierdza się szeroką gamę objawów klinicznych o różnym stopniu nasilenia [6], wśród których występują: nieprawidłowości miesiączkowania, hirsutyzm, trądzik, łysienie [30]. Otyłość jest zjawiskiem powszechnym, pojawia się u 35 do 50% kobiet z PCOS, ale nie jest regułą [25].

Kryterium rozpoznawania policystycznych jajników to obecność obustronnie powiększonych gonad z przerostem komórek zrębu jajnika. Pęcherzyki, w liczbie 10 i więcej, ułożone są obwodowo, a ich średnica wynosi 2–10 mm [24]. O rozpoznaniu zespołu PCOS decyduje przede wszystkim podwyższony poziom androgenów w surowicy krwi (pochodzenia jajnikowego lub nadnerczowego), a zwłaszcza znaczne podwyższenie poziomu LH nad FSH, co jest najczęstszym powodem zahamowania folikulogenezy [7]. Niepłodność zależy w głównej mierze od nieprawidłowych cykli i jest główną dolegliwością u około 40% kobiet z zespołem policystycznych jajników.

Prawdopodobnym czynnikiem, który wywołuje hiperandrogenizm, zarówno jajnikowy, jak i nadnerczowy, może być pierwotnie występująca nieprawidłowa regulacja działania cytochromu P450-17 α , który katalizuje konwersję progesteronu w 17 α -hydroksyprogesteron, a następnie w androstendion. Nieprawidłowa regulacja metabolizmu androgenów jest prawdopodobnie zależna od podwyższonego poziomu hormonu luteinizującego (LH) [64]. Biosynteza androgenów w jajniku regulowana jest przez LH, a także prawdopodobnie przez insulinę. Uważa się, że hiperinsulinemia może być następstwem hiperandrogenizmu w wyniku wzmożonej sekrecji insuliny, zaburzeń transportu insuliny do wątroby lub defektu działania tkankowego [24]. Zaobserwowanie oporności na insulinę i hiperinsulinemii u około 80% otyłych kobiet i 30–40% kobiet z zespołem PCOS o normalnej wadze, przyczyniło się do dalszego zrozumienia patogenezy PCOS, a także udokumentowania, że zespół ten, poza zaburzeniami reprodukcyjnymi, wiąże się również z poważnymi zaburzeniami metabolicznymi [35].

Istnieją doniesienia sugerujące współzależność występowania zespołu policystycznych jajników i autoimmunizacji wobec struktur żeńskiej gonady. Lonsdale i wsp. potwierdzili występowanie heterogennych przeciwciał (przeciwjajnikowych) oraz infiltrację limfocytów do tkanki jajnika u pacjentek z PCOS [44]. Van Gelderen i Gomes dos Santos wykazali obecność przeciwciał przeciwjajnikowych skierowanych przeciwko komórkom ziarnistym pęcherzyków jajnikowych u 50% badanych kobiet z zespołem PCOS [71]. Na podstawie wyników badań, które wykazały częstość występowania swoistych AOA u pacjentek z zespołem policystycznych jajników w 44%, zespół Fenichel wysunął hipotezę, że produkcja przeciwciał przeciwjajnikowych może być związana z reakcją zapalną, która wywołuje nadmierne wytwarzanie cytokin oraz jest związana z

nadekspresją antygenów klasy II zgodności tkankowej [21]. Sugeruje się również, że intensywna produkcja cytokin może powodować nieprawidłowości w procesach metabolicznych, które są charakterystyczne dla zespołu PCOS [2].

Natomiast Rojansky i wsp. dowiedli braku przeciwciał przeciwjajnikowych u 30/31 pacjentek z zespołem policystycznych jajników [63]. Znaczenie AOA w zespole PCOS podważyli również Luborsky i wsp., gdyż nie wykazali oni znaczącej różnicy w częstości występowania przeciwciał przeciwjajnikowych w populacji badanej i kontrolnej [65]. Reimand i wsp. potwierdzili występowanie w surowicach u pacjentek z PCOS niespecyficznych, heterogennych przeciwciał (ang. *organ-non-specific autoantibodies*), natomiast nie zaobserwowali pozytywnych reakcji wobec tkanki jajnika [62].

Nie ma zgodności, co do immunologicznej etiologii zespołu policystycznych jajników. Przypuszcza się, że reakcje autoimmunologiczne mogą być wynikiem poliklonalnej, aberrantnej odpowiedzi odpornościowej organizmu. Sugeruje się również, że autoimmunizacja może być konsekwencją, a nie powodem zespołu PCOS [51].

PRZECIWCIAŁA PRZECIWIJAJNIKOWE A POWTARZANE ZABIEGI ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO

Wskazania do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia i transferu zarodka (IVF-ET, ang. *in vitro fertilization and embryo transfer*) obejmują prawie wszystkie czynniki etiologiczne niepłodności [8]. Leczenie metodą IVF w pierwszym etapie polega na stymulacji wzrostu licznych pęcherzyków Graafa, najczęściej za pomocą analogów GnRH (gonadoliberyny) i gonadotropin, a następnie pobraniu komórek jajowych poprzez aspirację pęcherzyków jajnikowych.

Istnieją doniesienia sugerujące, że ponawiane próby zapłodnienia *in vitro* mogą prowadzić do wywołania lub przyspieszenia wystąpienia swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko tkance jajnika i powstania przeciwciał przeciwjajnikowych/przeciwoocytarnych [29]. Wykazano wpływ powtarzanych zabiegów IVF, u kobiet po jednej i kilku próbach pozaustrojowego zapłodnienia, na wytwarzanie przeciwciał przeciwjajnikowych [55]. Stwierdzono występowanie w surowicach badanych kobiet wysokiego miana AOA wszystkich klas immunoglobulin z przewagą IgG i IgA, skierowanych przeciwko komponentom pęcherzyków jajnikowych [29]. Przypuszcza się, że silna hormonoterapia i punkcja jajników mogą powodować uwalnianie znacznych ilości, prawdopodobnie zmienionych antygenów jajnikowych, zdolnych do wywołania swoistej reakcji immunologicznej [57]. Sugeruje się nawet, że sama hiperstymulacja może spowodować syntezę przeciwciał przeciwjajnikowych [8]. Efekt taki zaobserwowano po przeprowadzonym zabiegu inseminacji poprzedzonym hormonalną stymulacją jajników [48].

Barbarino-Monnier i wsp. twierdzą, że AOA klasy IgA, obecne w otoczeniu jajnika po hiperstymulacji mogą wpływać na zmiany w obrębie oocyty, natomiast recyrkulujące przeciwciała klasy IgG mogą interferować w dojrzewaniu komórek germinalnych [8]. Znany jest związek między niskim wskaźnikiem uzyskiwanych ciąż a obecnością u kobiet przeciwciał przeciwjajnikowych/przeciwoocytarnych, nie wiadomo jednak, jaki jest dokładny mechanizm działania tych przeciwciał [27, 28, 50].

W celu wykazania wpływu AOA na zabiegi IVF/ET Horejsi i wsp. przeanalizowali próbki płynu pęcherzykowego pochodzące od 90 kobiet poddanych wcześniej zabiegom pozaustrojowego zapłodnienia [36]. Stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko ooplazmie (OO), osłonce przejrzystej (ZP), komponentom komórek ziarnistych (MG), tekalnych (TI) i luteinowych (LC). Wysunięto dalszy wniosek, że przeciwciała skierowane przeciwko ooplazmie mają ogólnie negatywny wpływ na późniejszą ciążę, zaś przeciwciała anty-ZP znacznie obniżają wskaźnik zapłodnienia pozyskanych podczas zabiegu IVF oocytów. Przeciwciała anty-TI oraz anty-LC mogą też zaburzać fazę lutealną ważną dla implantacji zarodka. Wykazano, że w grupie kobiet po nieudanej procedurze zapłodnienia pozaustrojowego największe znaczenie miały przeciwciała skierowane przeciwko komórkom ziarnistym. Twierdzi się, że wiązanie się tych przeciwciał do pęcherzyków jajnikowych może dawać wadliwy sygnał dla procesu zapłodnienia [36].

Inne badania dowodzą, że za niepowodzenie leczenia niepłodności metodą IVF w największym stopniu odpowiada obecność przeciwciał skierowanych przeciwko osłonce przejrzystej oocytu [54]. Jakkolwiek standardowa technika zapłodnienia *in vitro* (IVF) może w tych warunkach zawodzić, znacznie lepsze rokowanie uzyskuje się za pomocą metody ICSI (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), która polega na bezpośredniej iniekcji plemnika do cytoplazmy komórki jajowej [54].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia procesów rozrodczych u ludzi mogą prowadzić do znacznego obniżenia zdolności koncepcji, a w ostateczności spowodować niepłodność. W stanach patologicznych może dochodzić do powstawania u kobiet (i/lub u mężczyzn) odpowiedzi auto- i izoimmunologicznej wobec antygenów plemnikowych oraz występowania u kobiet uczulenia w stosunku do własnej gonady. W celu zrozumienia mechanizmów wywołujących niepłodność na podłożu immunologicznym próbuje się identyfikować istotne dla procesu zapłodnienia determinanty antygenowe. O ile dosyć dobrze znane są immunoreaktywne antygeny powierzchniowe gamety męskiej, o tyle stosunkowo niewiele wiadomo na temat komponentów tkanki jajnika, biorących aktywny udział w indukcji syntezy swoistych przeciwciał. Fakt ten wynika ze złożoności budowy i funkcji żeńskiej gonady, na którą składają się elementy somatyczne, w postaci m.in. komórek ziarnistych, tekalnych i luteinowych, oraz germinalne (komórki jajowe). Ponadto jajnik stanowi organ semi-uprzywilejowany immunologicznie, w którym zachodzą ciągłe i dynamiczne rearanżacje mające na celu wyselekcjonowanie prawidłowej, zdolnej do zapłodnienia komórki jajowej. W przeciwieństwie do plemnika nie jest znany mechanizm autoimmunizacji żeńskiej gonady. Niewątpliwie wnikliwa analiza proteomu plemnika, jak i jajnika pozwoliłaby na zidentyfikowanie nowych antygenów pełniących istotne funkcje w fizjologii rozrodu. Ponadto umożliwiłaby zrozumienie mechanizmów wywołujących niektóre zespoły chorobowe jajników, a co najważniejsze dostarczyłaby cennego narzędzia diagnostycznego w określaniu przyczyn zaburzeń płodności [60].

LITERATURA

- [1] ADAMS J, POLSON DD, FRANKS S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Brit Med J* 1986; **293**: 355–359.
- [2] AHMED AFM, FATEEN B, EZZET A, RAMADAN A, BADAWY H, EL-TOBGE A. Polycystic ovary syndrome as an autoimmune disease: a new concept. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 48.
- [3] ALPER MM, GARNER PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985; **66**: 27–30.
- [4] ALPER MM, JOLLY EE, GARNER PR. Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; **67**: 59–62.
- [5] BAKER TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc Roy Soc (Biol)* 1963; **158**: 417–433.
- [6] BALEN A, MICHELMORE K. What is polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 2002; **17**: 2219–2227.
- [7] BALEN AH, CONWAY GS, KALTSAS G, TECHATRASAK K, MANNING PJ, WEST C, JACOBS HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; **10**: 2107–2111.
- [8] BARBARINO-MONNIER P, GOBERT B, GUILLET-ROSSO F, BENE M, LANDES P, FAURE G. Antiovarian antibodies, repeated attempts, and outcome of *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1991; **56**: 928–932.
- [9] BIRDSALL MA, LOCKWOOD GM, LEDGER WL, JOHNSON PM, CHAMLEY LW. Antiphospholipid antibodies in women having *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1996; **11**: 1185–1189.
- [10] CHOUDHURY SR, KNAPP LA. Human reproductive failure I: Immunological factors. *Hum Reprod Update* 2000; **7**: 113–134.
- [11] CHRISTIANSEN OB. Immunological causes of ovarian infertility and repeated implantation failure – two aspects of the same problem? *Hum Reprod* 1997; **12**: 638–639.
- [12] COULAM CB, ADAMSON SC, ANNEGERS JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; **67**: 604–606.
- [13] COULAM CB, RYAN RJ. Prevalence of circulating antibodies directed toward ovaries among women with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; **9**: 23–24.
- [14] COULAM CB, STERN J. Immunology of ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1991; **25**: 169–174.
- [15] DAMEWOOD MD, ZACUR HA, HOFFMAN GJ, ROCK JA. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; **68**: 850–854.
- [16] DUNBAR BS. Role of ovarian antigens in fertility and infertility. [W] Kurpisz M., Fernandez N. [red] Immunology of Human Reproduction. BIOS Scientific Publishers Limited 1995: 115–132.
- [17] DUNBAR BS, LO C, STEVENS V. Effect of immunization with purified porcine zona pellucida proteins on ovarian function in baboons. *Fertil Steril* 1989; **52**: 311–318.
- [18] DUNBAR BS, PRASAD S, CARINO C, SKINNER SM. The ovary as an immune target. *J Soc Gynecol Investig* 2001; **8**: 43–48.
- [19] EDMONDS DK, LINDSAY KI, MILLER JF. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; **38**: 447–453.
- [20] ERLEBACHER A, ZHANG D, PARLOW AF, GLIMCHER LH. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss induced by activation of the innate immune system. *J Clin Invest* 2004; **114**: 39–48.
- [21] FENICHEL P, GOBERT B, CARRE Y, BARBARINO-MONNIER P, HIERONIMUS S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet* 1999; **353**: 2210.
- [22] FENICHEL P, SOSSET C, BARBARINO-MONNIER P, GOBERT B, HIERONIMUS S, BENE MC, HARTER M. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997; **12**: 2623–2628.
- [23] FORGES T, MONNIER-BARBARINO P, FAURE GC, BENE MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004; **10**: 163–175.
- [24] FRANKS S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; **333**: 853–861.
- [25] GAMBINERI A, PELUSI C, VICENNATI V. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 883–896.
- [26] GEVA E, AMIT A, LERNER-GEVA L, LESSING JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril* 1997; **67**: 599–611.
- [27] GEVA E, FAIT G, LERNER-GEVA L, LESSING JB, SWARTZ T, WOLMANI, DANIEL Y, AMIT A. The possible role of antiovarian antibodies in repeated *in vitro* fertilization failures. *Am J Reprod Immunol* 1999; **42**: 292–296.
- [28] GEVA E, VARDINON N, LESSING JB, LERNER-GEVA L, AZEM F, YOVEL I, BURKE M, YUST I, GRUNFELD R, AMIT A. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an *in-vitro* fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996; **11**: 1627–1631.

- [29] GOBERT B, BARBARINO-MONNIER P, GUILLET-RUSSO F, BENE MC, FAURE GC. Ovary antibodies after IVF. *Lancet* 1990; **335**: 723.
- [30] HART R, HICKEY M, FRANKS S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; **18**: 671–683.
- [31] HILL JA, WELCH WR, FARIS HM, ANDERSON DJ. Induction of class II major histocompatibility complex antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma: a potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 534–540.
- [32] HO PC, TANG WK, FU KH, FAN MC, LAWTON JWM. Immunologic studies in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988; **71**: 622–626.
- [33] HOEK A, SCHOEMAKER J, DREXHAGE HA. Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; **18**: 107–134.
- [34] HOEK A, VAN KASTEREN Y, DE HAAN-MEULMAN M, SCHOEMAKER J, DREXHAGE HA. Dysfunction of monocytes and dendritic cells in patients with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1993; **30**: 207–217.
- [35] HOMBURG R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; **1**: 109.
- [36] HOREJSI J, MARTINEK J, NOVAKOWA D, MADAR J, BRANDEJSKA M. Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program. *Ann NY Acad Sci* 2000; **900**: 351–356.
- [37] HULL MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; **1**: 235–245.
- [38] IJIMA T, TADA H, HIDAKA Y, MITSUDA N, MURATA Y, AMINO N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; **90**: 364–369.
- [39] JAKOWICKI JA. Jajnik. [W] Kurpisz M. [red] Molekularne podstawy rozrodczości człowieka i innych ssaków. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne 2002: 115–126.
- [40] KAIDER BD, COULAM CB, ROUSSEV RG. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies *in vitro*. *Hum Reprod* 1999; **14**: 2556–2561.
- [41] KALANTARIDOU SN, DAVIS SR, NELSON LM. Premature Ovarian Failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; **27**: 989–1007.
- [42] KINCH RAH, PLUNKETT ER, SMOUT MS, CARR DH. Primary ovarian failure: a clinicopathological and cytogenetic study. *Am J Obstet Gynecol* 1965; **91**: 630–641.
- [43] LOCKWOOD CJ. Prediction of pregnancy loss. *Lancet* 2000; **355**: 1292–1293.
- [44] LONSDALE R, ROBERTS P, TROWELL J. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991; **19**: 77–81.
- [45] LOU Y, PARK K, AGERSBORG S, ALARD P, TUNG K. Retargeting T cell-mediated inflammation: a new perspective on autoantibody action. *J Immunol* 2000; **164**: 5251–5257.
- [46] LOU Y, TUNG K. T cell peptide of a self-protein elicits autoantibody to the protein antigen. *J Immunol* 1993; **151**: 5790–5799.
- [47] LUBORSKY J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Women's Health Gend Based Med* 2002; **11**: 585–599.
- [48] LUBORSKY J, LLANES B, DAVIES S, BINOR Z, RADWANSKA E, PONG R. Ovarian Autoimmunity: Greater Frequency of Autoantibodies in Premature Menopause and Unexplained Infertility Than in the General Population. *Clin Immunol* 1999; **90**: 368–374.
- [49] LUBORSKY J, LLANES B, ROUSSEV R, COULAM C. Ovarian antibodies, FSH and inhibin B: independent markers associated with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2000; **15**: 1046–1051.
- [50] LUBORSKY J, PONG R. Pregnancy outcome and ovarian antibodies in infertility patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Am J Reprod Immunol* 2000; **44**: 261–265.
- [51] LUBORSKY JL, SHATAVI S, ADAMCZYK P, CHIONG C, LLANES B, LAFNITZEGGER J, SOLTES B, McGOVERN P, SANTORO N. Polycystic ovary syndrome and ovarian autoimmunity – assessment of ovarian antibodies by EIA. *J Reprod Immunol* 1999; **42**: 79–84.
- [52] LUBORSKY JL, THIRUPATHI P, RIVNAY B, ROUSSEV R, COULAM C, RADWANSKA E. Evidence for different aetiologies of low estradiol response to FSH: age-related accelerated luteinization of follicles or presence of ovarian antibodies? *Hum Reprod* 2002; **17**: 2641–2649.
- [53] LUBORSKY JL, VISINTINI I, BOYERS S, ASARI T, CALDWELL B, DECHERNEY A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**: 69–75.
- [54] MARDESIC T, ULCOVA-GALOVA Z, HUTTELOVA R, MULLER P, VOBORIL J, MIKOVA M, HULVERT J. The influence of different types of antibodies on *in vitro* fertilization results. *Am J Reprod Immunol* 2000; **43**: 1–5.

- [55] MEYER WR, LAVY G, DeCHERNEY A, VISINTIN I, ECONOMY K, LUBORSKY J. Evidence of gonadal and gonadotropin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotropin. *Obstet Gynecol* 1990; **75**: 795–799.
- [56] MONCAYO H, MONCAYO R, BENZ R, WOLF A, LAURITZEN CH. Ovarian Failure and Autoimmunity. Detection of Autoantibodies Directed against Both the Unoccupied Luteinizing Hormone/Human Chorionic Gonadotropin Receptor and the Hormone-receptor Complex of Bovine *Corpus Luteum*. *J Clin Invest* 1989; **84**: 1857–1865.
- [57] MONCAYO R, MONCAYO H, DAPUNT O. Immunological risks of IVF. *Lancet* 1990; **335**: 180.
- [58] NAZ RK, THURSTON D, SANTORO N. Circulating tumor necrosis factor (TNF)-alpha in normally cycling women and patients with premature ovarian failure and polycystic ovaries. *Am J Reprod Immunol* 1995; **34**: 170–175.
- [59] NELSON LM, KIMZEY LM, MERRIAM GR, FLEISHER TA. Increased peripheral T lymphocyte activation in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1991; **55**: 1082–1087.
- [60] PETRICIOIN III EF, ARDEKANI AM, HITT BA, LEVINE PJ, FUSARO VA, STEINBERG SM, MILLS GB, SIMONE C, FISHMAN DA, KOHN EC, LIOTTA LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; **359**: 572–577.
- [61] REBAR RW, CONNOLLY HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; **53**: 804–810.
- [62] REIMAND K, TALJA I, METSKULA K, KADASTIC U, MATT K, UIBO R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol* 2001; **51**: 167–176.
- [63] ROJANSKY N, ROLL D, MEIROW D. Polycystic ovary syndrome. An autoimmune disease? *J Reprod Med* 1997; **42**: 325–328.
- [64] ROSENFELD RL, BARNES RB, CARA JF, LUCKY AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; **53**: 785–791.
- [65] ROWE PJ, COMHAIRE FH, HARGREAVE TB, MELLOWS HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. World Health Organization, 1993.
- [66] SALMON JE. A noninflammatory pathway for pregnancy loss: innate immune inactivation. *J Clin Invest* 2004; **114**: 15–17.
- [67] SANOCKA D, KURPISZ M. Infertility in Poland – present status, reasons and prognosis as a reflection of Central and Eastern Europe problems with reproduction. *Med Sci Monit* 2003; **9**: 16–20.
- [68] TAGUCHI O, NISHIZUKA Y, SAKAKURA T, KOJIMA A. Autoimmune oophoritis in thymectomized mice: Detection of circulating antibodies against oocytes. *Clin Exp Immunol* 1980; **40**: 540–553.
- [69] TUNG KSK, GARZA KM, LOU Y, BAGAVANT H. Autoimmune ovarian disease: mechanism of induction and prevention. *J Soc Gynecol Invest* 2001; **8**: 49–51.
- [70] USHIOGOE K, IRAHARA M, FUKUMUCHI M, KAMADA M, AONO T. Production and regulation of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat ovulation. *Biol Reprod* 2000; **63**: 121–126.
- [71] VAN GELDEREN C, GOMES DOS SANTOS M. Polycystic ovarian syndrome. Evidence for an autoimmune mechanism in some cases. *J Reprod Med* 1993; **38**: 381–386.
- [72] WHEATCROFT NJ, ROGERS CA, METCALFE RA, LENTON EA, COOKE ID, WEETMAN AP. Is subclinical ovarian failure an autoimmune disease? *Hum Reprod* 1997; **12**: 244–249.
- [73] WHEATCROFT NJ, SALT C, MILFORD-WARD A, COOKE ID, WEETMAN AP. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997; **12**: 2617–2622.
- [74] WHEATCROFT NJ, TOOGOOD AA, LI TC, COOKE ID, WEETMAN AP. Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure. *Clin Exp Immunol* 1994; **96**: 122–128.

Redaktor prowadzący – Jerzy Kawiak

Otrzymano: 12.05.2005 r.

Przyjęto: 08.06.2005 r.

ul. Strzeszyńska 32, 61-606 Poznań

kurpimac@man.poznan.pl