

CONHECENDO MELHOR O hCG

Dr. Alvaro Petracco

Panorama
UIT 2010
Updates in Infertility Treatment



Plano da apresentação

1. Por que o interesse sobre o hCG?
2. Lh e hCG: semelhança molecular e fisiológica
3. LH bioativo: auxiliar na reprodução assistida
4. hCG: marcador de qualidade embrionária
5. hCG: múltiplos mecanismos de ação

→ **Moléculas de hCG fazem parte da bioatividade do LH em preparação biologicamente purificada de hMG**

HP-HMG é diferente do hMG

Conteúdo de LH e hCG

	Menopur®	Repronex®	Pergonal®	Humegon®	rFSH
LH (IU/L)	0.4	7.4	13.5	5.8	0
hCG (IU/L)	9.9	7.2	3.4	6.9	0

Resultado do perfil endócrino sobre a Reprodução Assistida



Diferenças no perfil endócrino



Importância da atividade LH durante a estimulação

Diversos estudos mostram que níveis inadequados de atividade LH está associado com:

Baixos índices de fertilização^{1,2}

Menor quantidade de embriões¹

Altos índices de aborto espontâneo³

1. Fleming et al. Hum Reprod 1998; 13 (7): 1788–1792
2. Humaidan et al. Hum Reprod 2002; 17 (8): 2016–2021
3. Westergaard et al. Hum Reprod 2000; 15 (5): 1003–1008

Importância da atividade LH

- **LH é fundamental para o desenvolvimento folicular e maturação oocitária¹**
- Pode haver iatrogenia na falta de LH ²
- hCG modifica o ambiente endócrino/ paracrino da maturação oocitária³
- hCG tem impacto sobre o resultado e segurança^{4,5}

1. Scanlon & Sanders. Essentials of Anatomy and Physiology 1999; FA Davis Company, Philadelphia, PA, USA
2. Layman. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36 (2): 283–296
3. Smits et al. Hum Reprod 2007; 22 (3): 676–687
4. Platteau et al. Hum Reprod 2006; 21 (7): 1798–1804
5. Platteau et al. Fert Steril 2004; 81 (5): 1401–1404

Importância da atividade LH

- LH é fundamental para o desenvolvimento folicular e maturação oocitária¹
- **Pode haver iatrogenia na falta de LH ²**
- hCG modifica o ambiente endócrino/ paracrino da maturação oocitária³
- hCG tem impacto sobre o resultado e segurança^{4,5}

1. Scanlon & Sanders. Essentials of Anatomy and Physiology 1999; FA Davis Company, Philadelphia, PA, USA
2. Layman. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36 (2): 283–296
3. Smits et al. Hum Reprod 2007; 22 (3): 676–687
4. Platteau et al. Hum Reprod 2006; 21 (7): 1798–1804
5. Platteau et al. Fert Steril 2004; 81 (5): 1401–1404

Importância da atividade LH

- LH é fundamental para o desenvolvimento folicular e maturação oocitária¹
- Pode haver iatrogenia na falta de LH ²
- **hCG modifica o ambiente endócrino/paracrino da maturação oocitária³**
- hCG tem impacto sobre o resultado e segurança^{4,5}

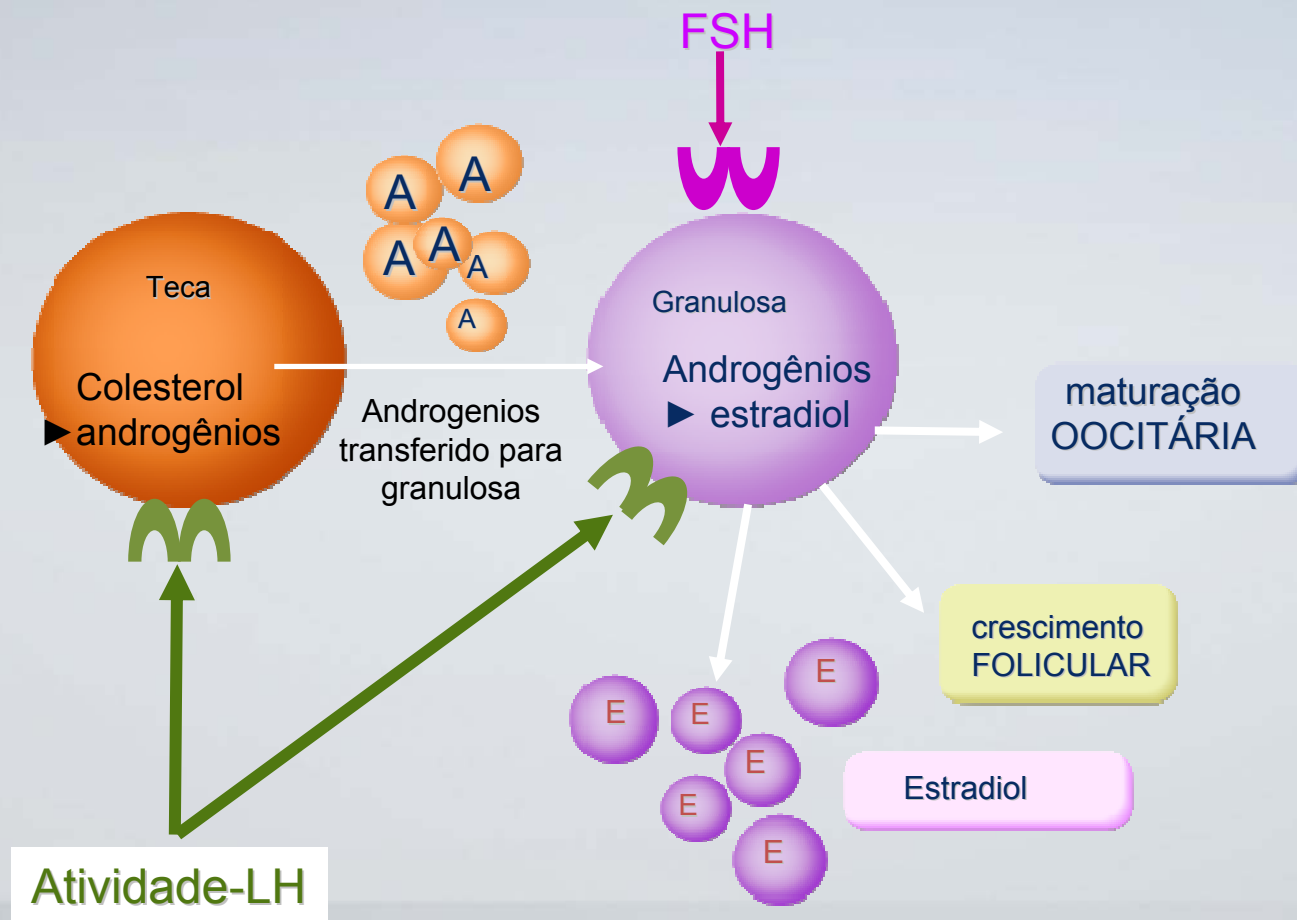
1. Scanlon & Sanders. Essentials of Anatomy and Physiology 1999; FA Davis Company, Philadelphia, PA, USA
2. Layman. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36 (2): 283–296
3. Smits et al. Hum Reprod 2007; 22 (3): 676–687
4. Platteau et al. Hum Reprod 2006; 21 (7): 1798–1804
5. Platteau et al. Fert Steril 2004; 81 (5): 1401–1404

Importância da atividade LH

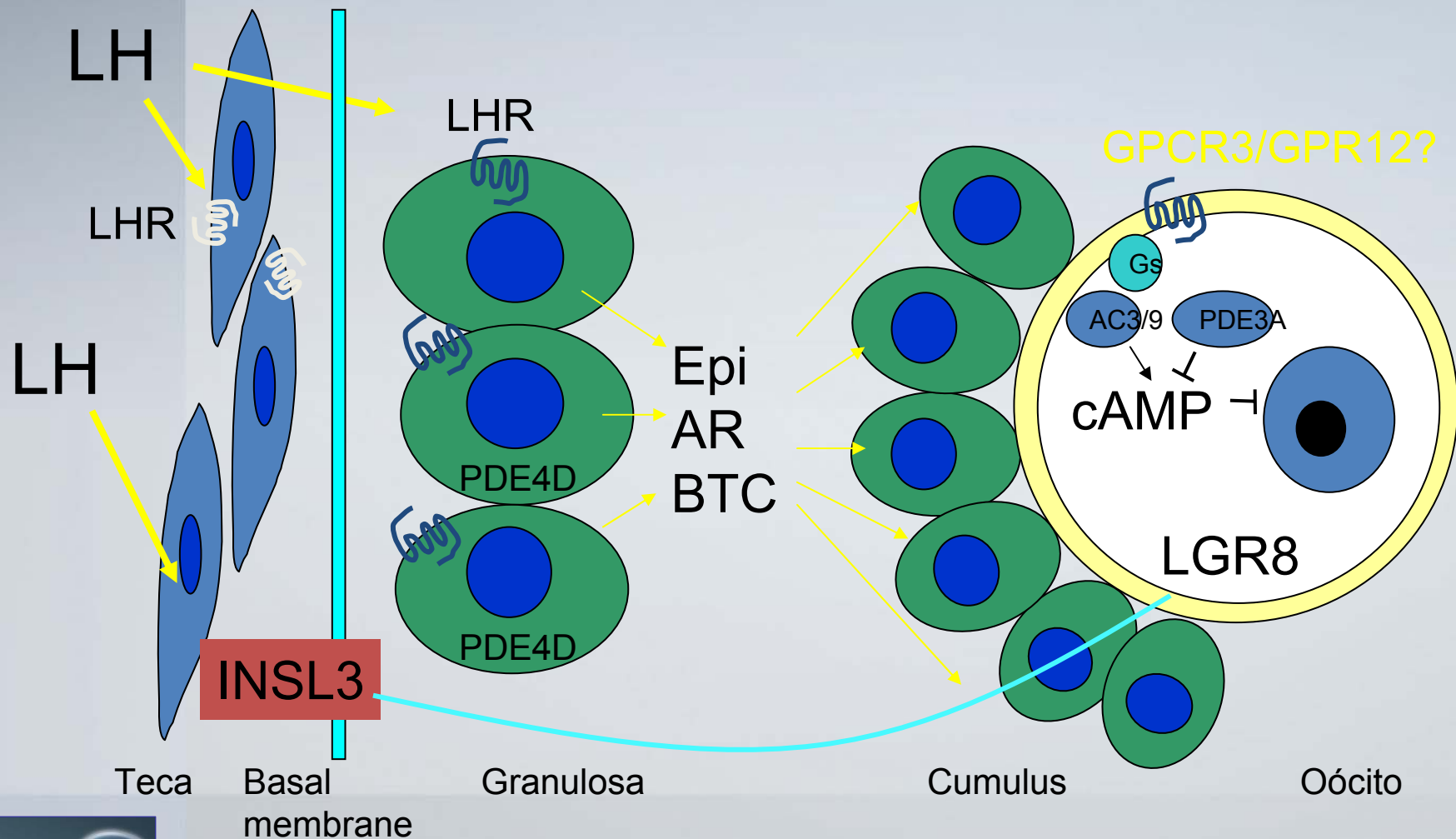
- LH é fundamental para o desenvolvimento folicular e maturação oocitária¹
- Pode haver iatrogenia na falta de LH ²
- hCG modifica o ambiente endócrino/ paracrino da maturação oocitária³
- **hCG tem impacto sobre o resultado e segurança^{4,5}**

1. Scanlon & Sanders. Essentials of Anatomy and Physiology 1999; FA Davis Company, Philadelphia, PA, USA
2. Layman. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36 (2): 283–296
3. Smitz et al. Hum Reprod 2007; 22 (3): 676–687
4. Platteau et al. Hum Reprod 2006; 21 (7): 1798–1804
5. Platteau et al. Fert Steril 2004; 81 (5): 1401–1404

Teoria das “Duas células – Duas Gonadotrofinas”



LH sinalizando o folículo antral

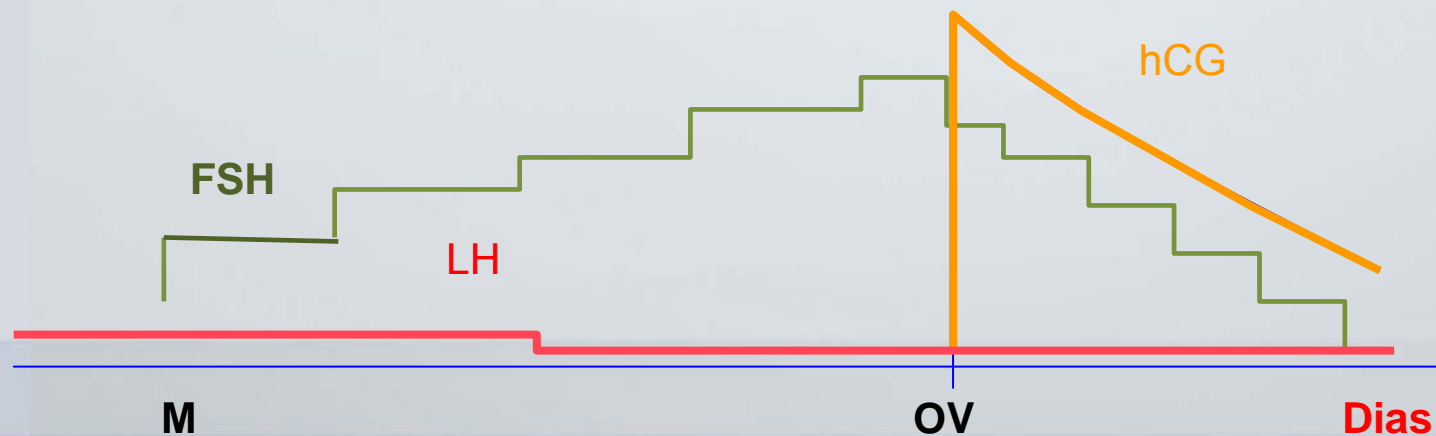


Ciclo natural vs ciclo estimulado

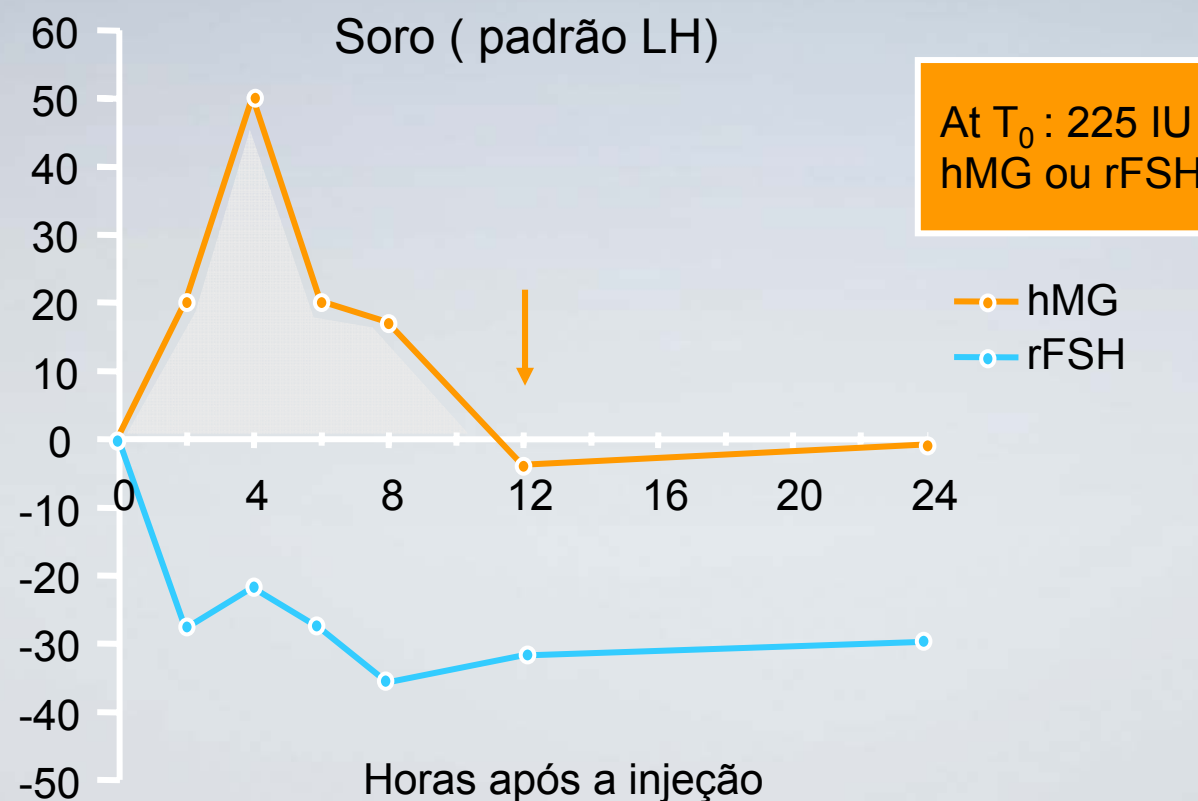
Ciclo Natural



Ciclo Estimulado (protocolo longo)

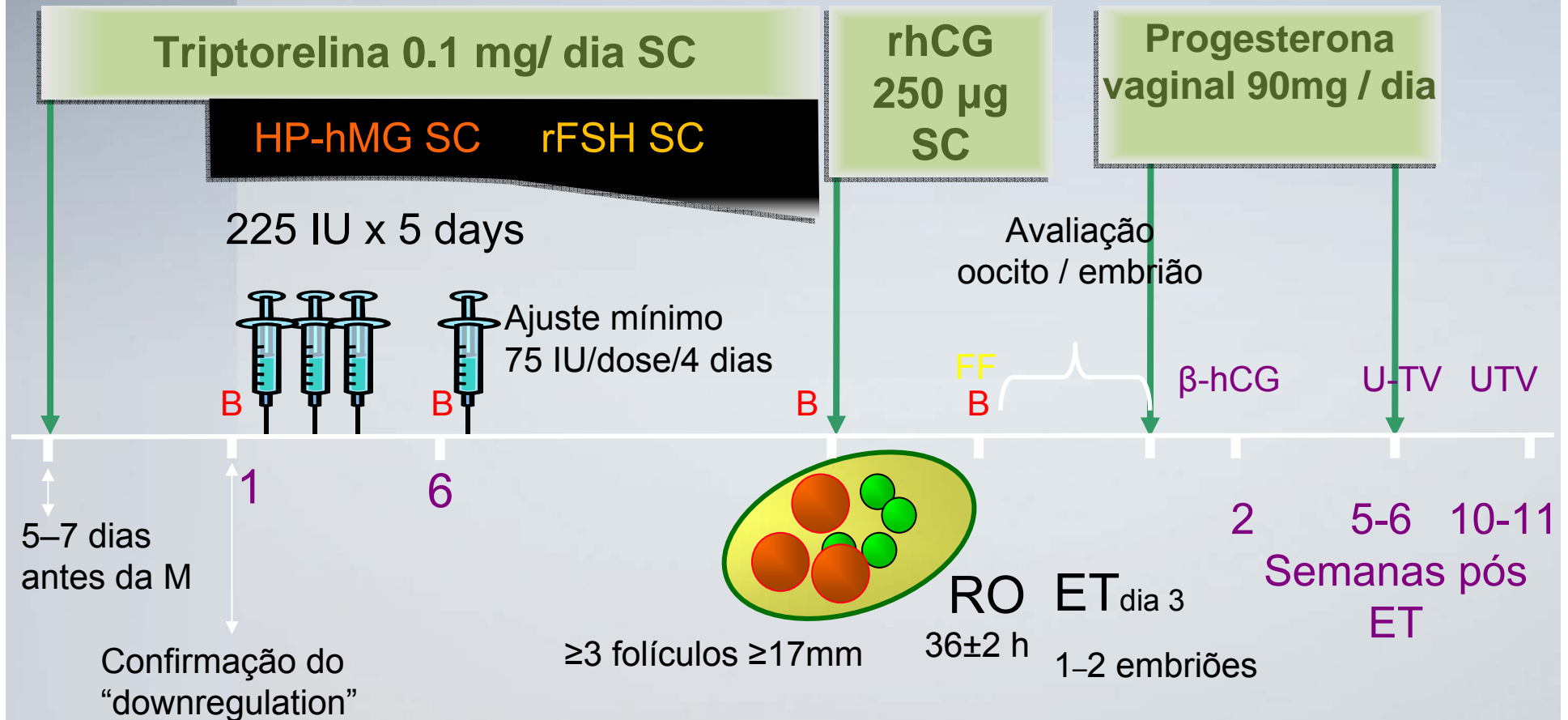


Cinética sorológica do LH após injeção

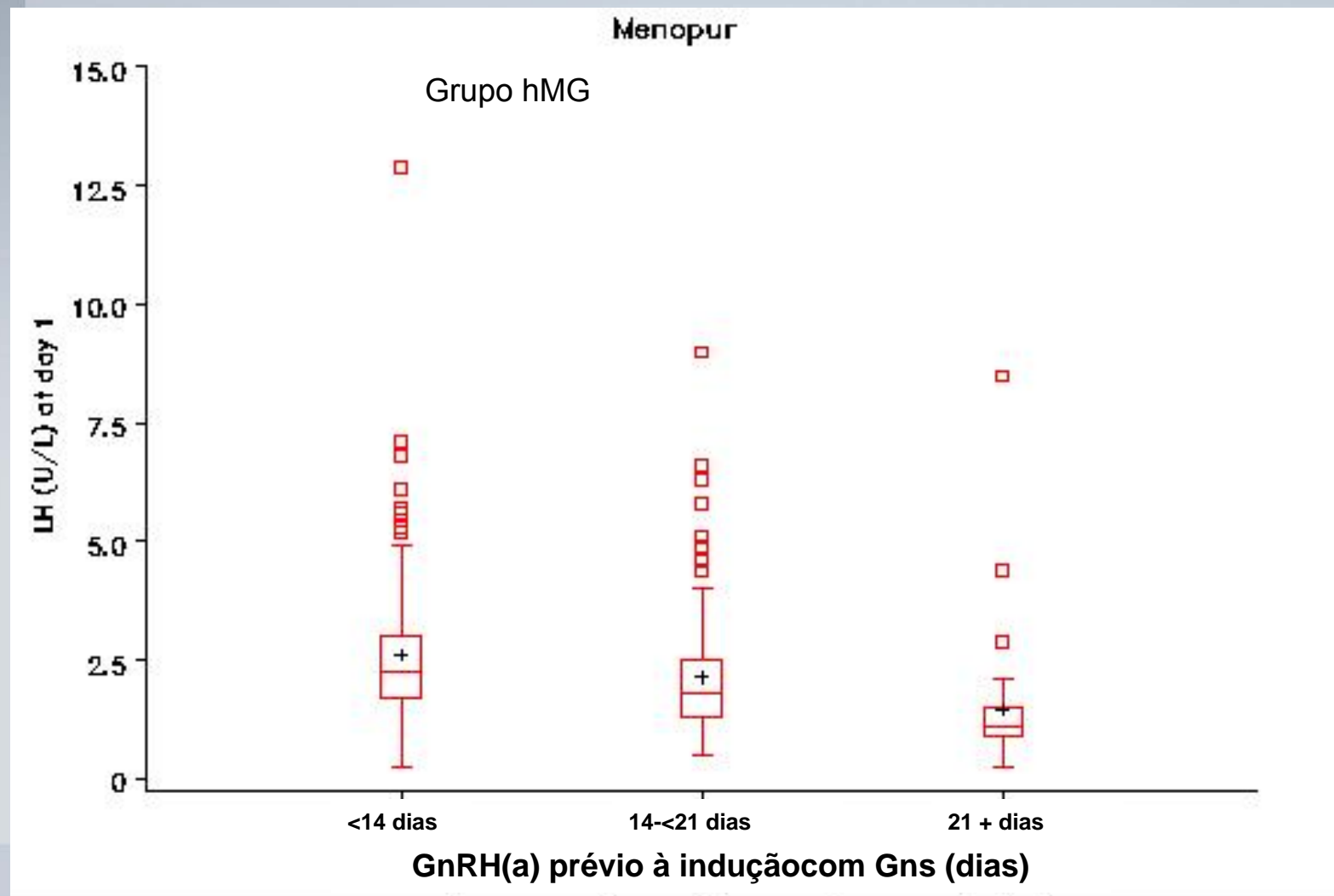


- Padrão do LH (cinética no soro)é diferente entre hMG and rFSH¹
- hCG promove atividade-LH mais estável que o LH

Estudo MERiT



Duração do “down-regulation” e perfil endócrino do LH

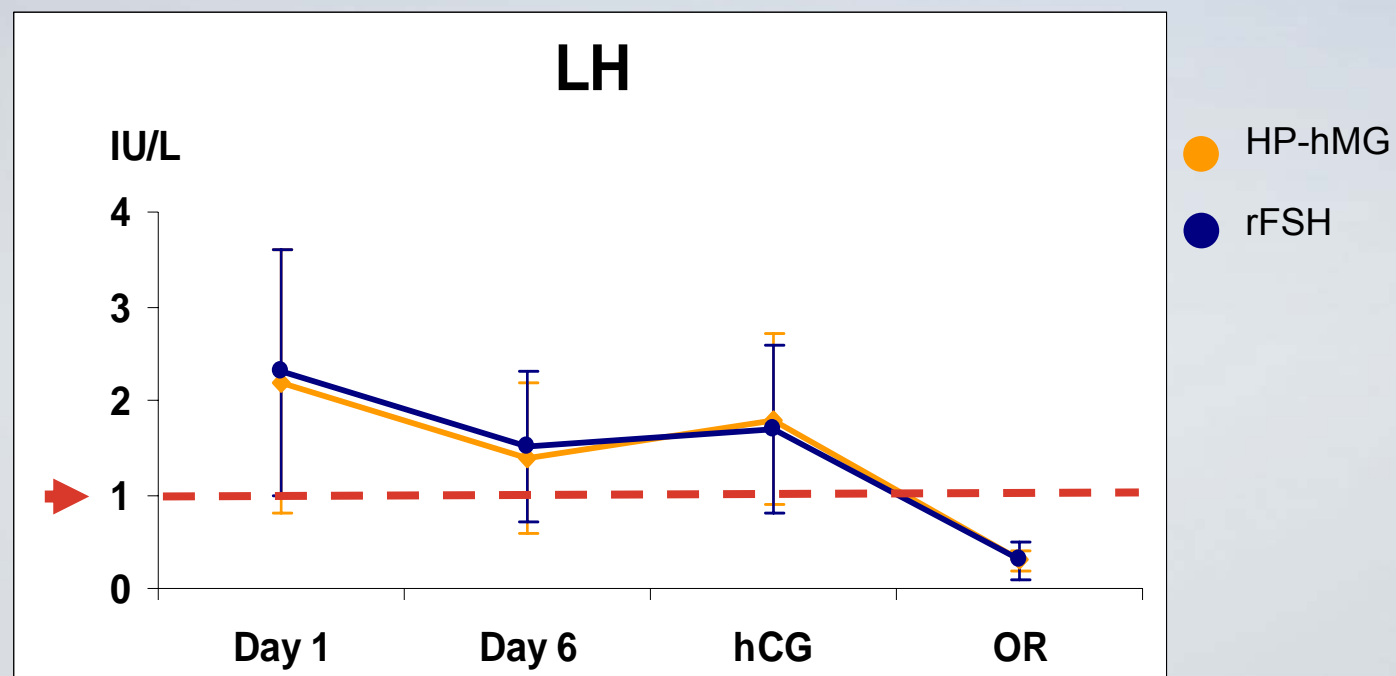


Índice de Gravidez e níveis de LH no dia 11

LH Dia 1 (IU/L)	HP-hMG N=363	rFSH N=368
0.0 – 1.5 (N=81)	24%	25%
1.5 – 2.0 (N=91)	29%	20%
2.0 – 3.0 (N=112)	25%	22%
>3.0 (N=79)	29%	22%

- Índice de Gravidez não é influenciado pelos níveis de LH no dia 1 da indução (estimulação)
- Confirma os achados da literatura – “medida única de LH não tem valor preditivo”

Padrão do LH circulante após administração de Gonadotrofinas¹



Clinical evidence – rLH and hCG

- Literature
- MERiT database

A adição de rLH ao rFSH não aumenta o número de nascidos vivos vs rFSH isolado

- Revisão Cochrane¹
- Alguns estudos:
 - Não há evidência de melhor resultado com rLH + rFSH versus rFSH isolado
 - Más respondedoras podem ser beneficiar com a co-administração de rLH
 - Tratamento com rLH diminui aborto precoce
 - Indução com rLH associado aumenta o custo em 45%

Estimulação com HP-hMG resulta em melhor resultado clínico comparado com rFSH4,5

- EISG^{1,2}
- MERiT³
- Análise combinada⁴
 - Melhor resultado clínico com HP-hMG vs rFSH
 - Gravidez “ongoing” (27% vs 21%; $p<0.05$)
 - Nascidos vivos (26% vs 21%; $p<0.05$)
- Nova meta-análise⁵

1. European and Israeli Study Group on HP-hMG versus rFSH. Fertil Steril 2002; 78 (3): 520–528

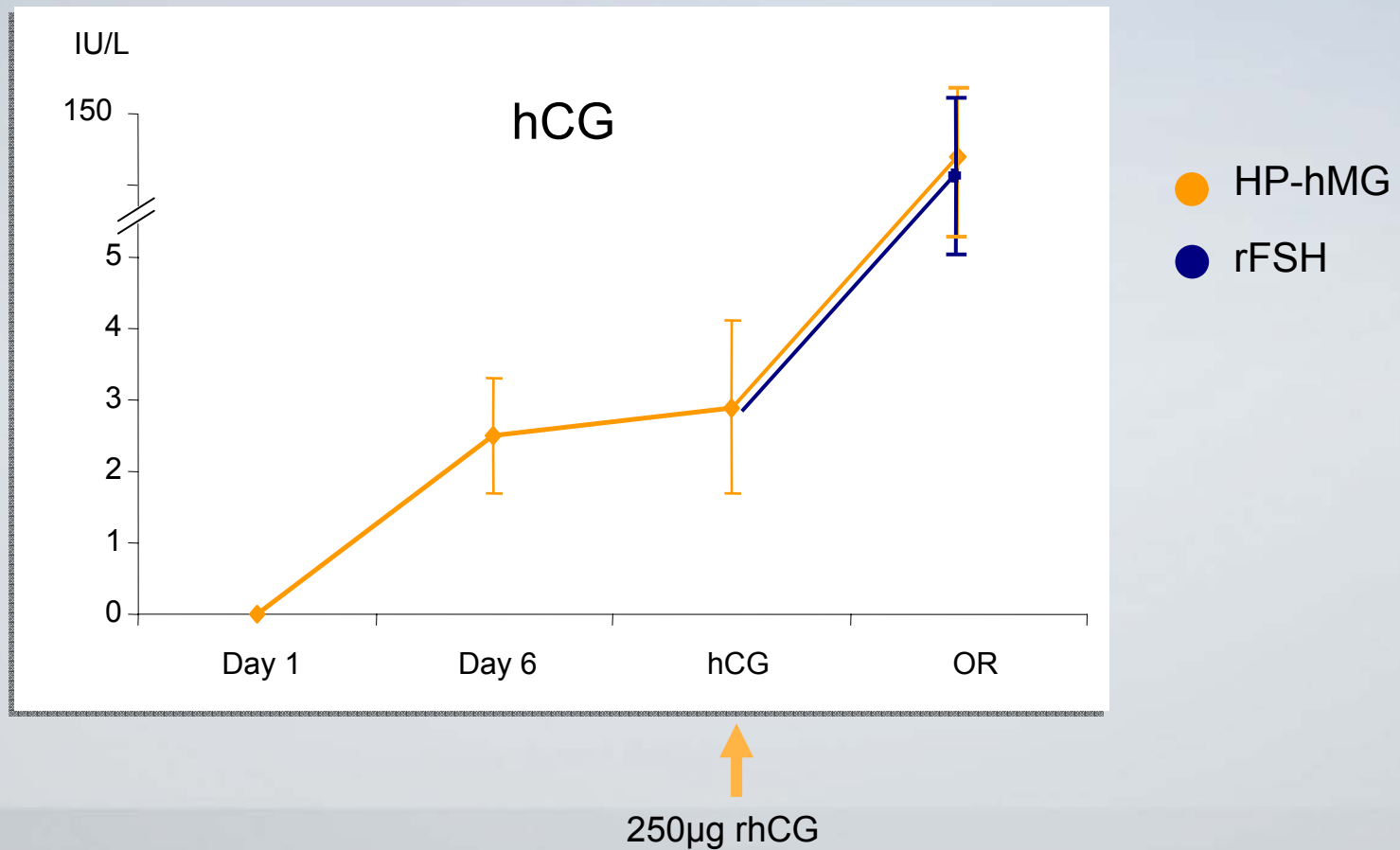
2. Platteau et al. Fert Steril 2004; 81 (5): 1401–1404

3. Andersen et al. Hum Reprod 2006; 21 (12): 3217–3227

4. Sørensen et al. Hum Reprod 2006; 21 (Suppl 1): i124

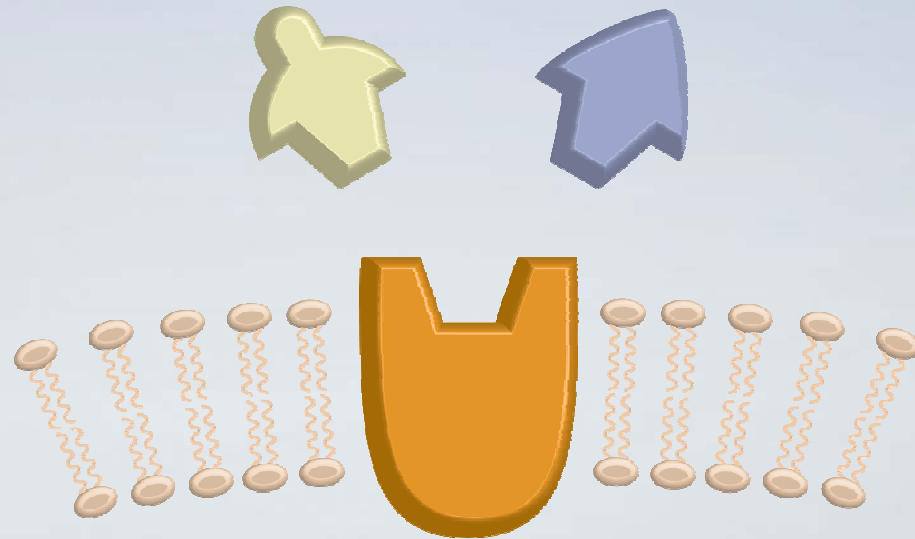
5. Afnan. Oral communication at the 23rd Annual Meeting of the ESHRE (abstract O-098), Lyon, France, 3 July 2007

Administração precoce de hCG com HP-hMG



LH e hCG atuam no mesmo receptor, mas...

- Comparando com LH, o hCG apresenta¹⁻⁴:
 - Maior estabilidade
 - Vida média 6-8 vezes maior
- Diferença na composição molecular
 - Interação h-receptor específico
 - Diferença em bioatividade⁵



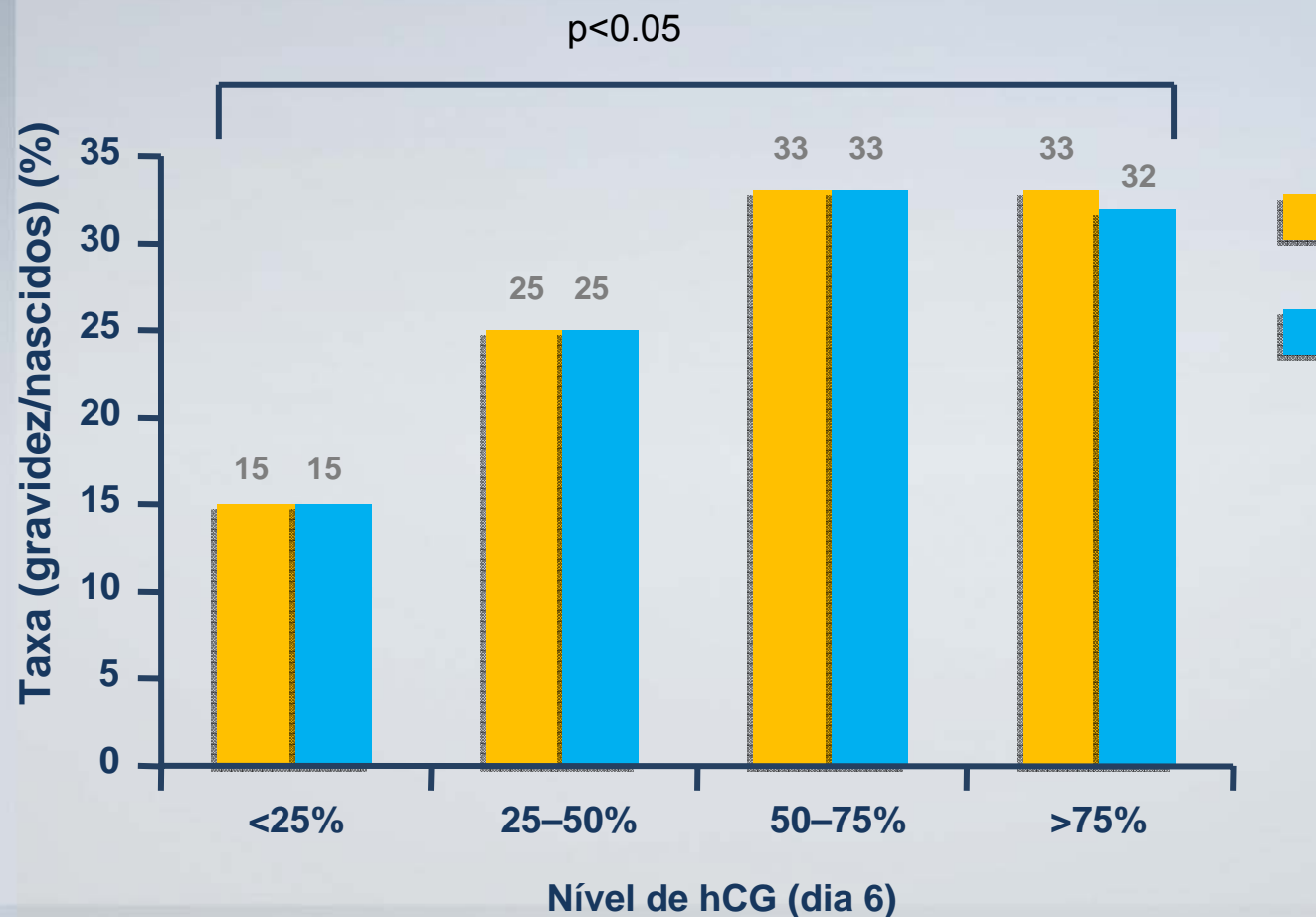
1. Ross. Am J Obstet Gynecol 1977; 129 (7): 795–808
2. Damewood et al. Fertil Steril 1989; 52 (3): 398–400
3. Yen et al. J Clin Endocrinol Metab 1968; 28 (12): 1763–1767
4. Stokman et al. Fertil Steril 1993; 60 (1): 175–178
5. Roess et al. Biochem Biophys Acta 1997; 1357 (1): 98–106

Diferença molecular entre o hCG e o LH might lead a diferente interação de ligação com o receptor

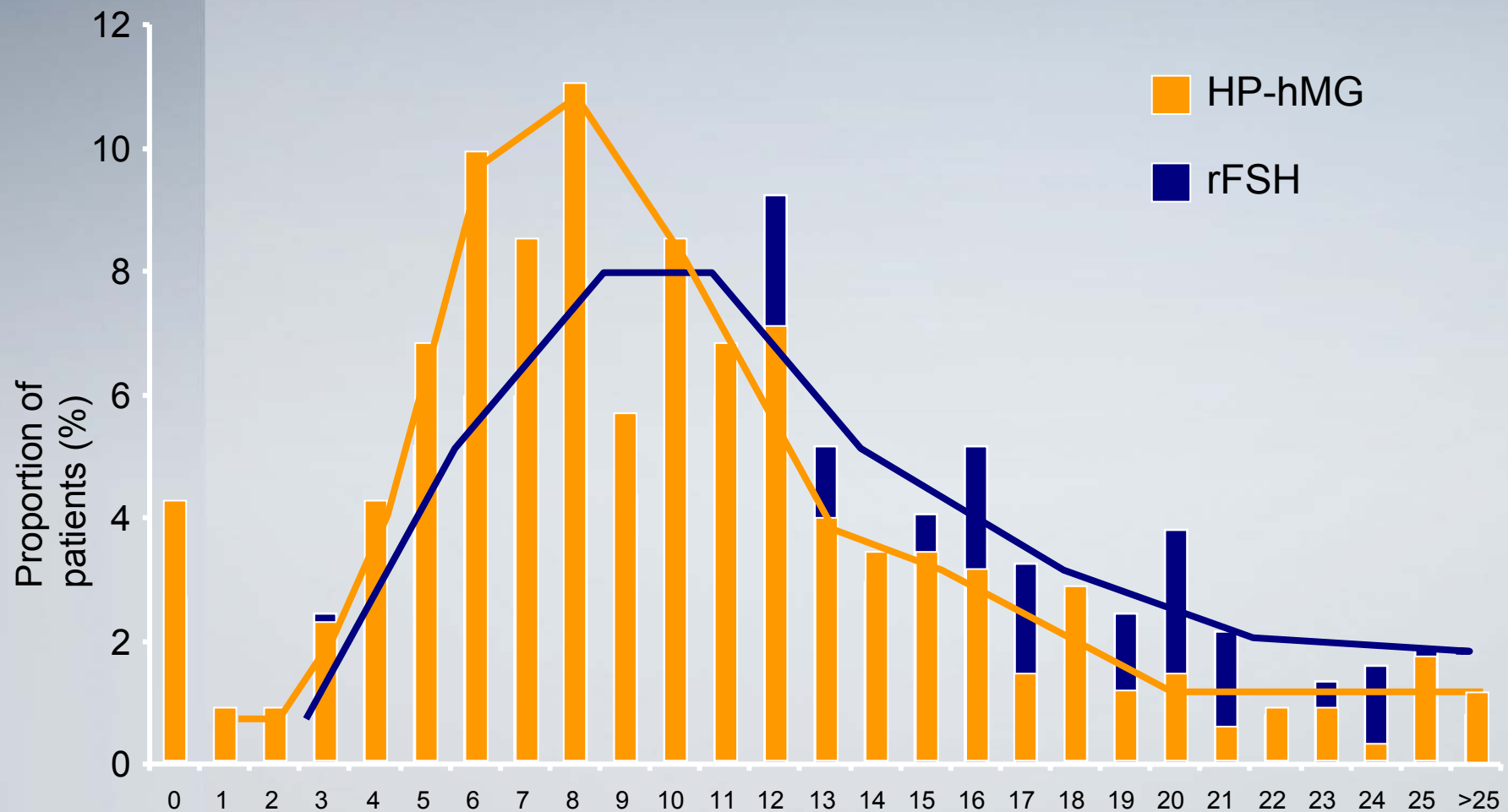
- Sitios de ligação da lecitina na membrana celular podem se ligar a molécula de carbohidrato do hCG¹
- Alguns estudos in vitro mostram ação diferente do hCG vs LH nas células de Leydig e células luetínicas
 - Síntese e secreção maior e mais prolongada de esteróides¹⁻⁵

1. Roess et al. Biochem Biophys Acta 1997; 1357 (1): 98–106
2. Segaloff et al. Endocrinology 1981; 108 (2): 632–638
3. Bourdage et al. Proc Soc Exp Biol Med 1984; 175 (4): 483–486
4. Molskness et al. Biol Reprod 1991; 45 (2): 273–281
5. Zeleznik. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95 (18): 11002–11007

Aumento dos níveis de hCG determina aumento dos resultados clínicos^{1,2}



Número de oóцитos recuperados



Perfil endócrino dia 6

Hormônios	hCG no dia 6			
	<25% (N=87)	25–50% (N=88)	50–75% (N=90)	>75% (N=90)
FSH (IU/L)	12.5 ± 2.1	15.2 ± 2.0	16.6 ± 2.8	19.2 ± 2.8
LH (IU/L)	1.4 ± 0.9	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.7
Estradiol (nmol/L)	0.6 ± 0.7	0.8 ± 0.7	1.0 ± 1.0	1.3 ± 1.0
Androstenediona (nmol/L)	5.6 ± 2.1	5.8 ± 2.2	6.1 ± 2.8	6.4 ± 2.4
Testosterona total (nmol/L)	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.4
SHBG (nmol/L)	45 ± 19	52 ± 21	58 ± 24	63 ± 22
Índice de androgênio livre	2.5 ± 1.8	1.9 ± 1.1	1.8 ± 1.7	1.6 ± 1.0
Progesterona (nmol/L)	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.6	1.5 ± 0.5

HP-hMG determina crescimento folicular mais seletivo

- Relacionado ao balanço ANDROGENIO / ESTROGENIO ?¹
 - Androgenio aumentam o AMP-c induzido pelo FSH
- Induz a interrupção da proliferação da granulosa
- Parada do crescimento folicular
- Estrogenio pode induzir via estrogênio Receptor β , a supressão dos efeitos sobre o receptor androgênico²

Pode ser que os folículos que sobrevivem ao desafio androgênico determina melhor qualidade embrionária?

Efeito do hCG (Uso de HP – hMG)

- Três estudos mostram relação entre níveis de hCG e taxa de gravidez:
 - Dia 6
 - Dia do hCG (descarga)
 - Observações são independentes da concentração de LH
 - Hipótese sobre ação do hCG
 - Folículo?
 - Endométrio?
 - Múltipla?

CONCLUSÕES:

hCG determina maior taxa de nascimento independente de

- Idade
- Níveis de LH

A quantidade de hCG presente no HP-hMG não prejudica o “Teto de LH”

Perfil do LH no Estudo MERIT

Perfil do LH

1. Pós dessensibilização

Perfil do LH

2. Durante a estimulação com Gonadotrofinas

Efeito da estimulação ovariana sobre o LH endógeno (Supressão latrogênica)

Semelhanças e diferenças entre hCG e LH

- **hCG tem vida maior que o LH**
 - 24 – 33 para hCG
 - 10 – 12 para o LH
- **Resposta diferente sobre receptor**
 - Resposta conforme a dose de LH e LCG
 - hCG causa mais resposta ao MAPK Que o LH
 - hLH induz efeito sensibilizador sobre o receptor

Semelhanças e diferenças entre hCG e LH

- Dimeros glicoproteicos
- Cadeia α = 99 aminoácidos comuns
- Cadeia β = 1^{os} aminoácidos são iguais
 - 34 aminoácidos são diferentes no “C” terminal
 - hCG tem 145 aminoácidos
 - Diferentes sítios de glicosilação
 - 6 sítios para o hCG vs para o LH
 - Ambos se ligam ao mesmo receptor (LH/CG-R)

Origem do hCG no HP-hMG

- Produção HIPOFISÁRIA de HCG em mulheres pré-pós menopáusicas^{1,2}
- hCG hipofisário e hCG urinário, são muito semelhantes³:
 - Analise sequencial do aminoácido
 - Aspectometria de massa

Estudo MERIT: Níveis de progesterona antes da injeção de hCG¹

Progesterona > 4 nmol/L no dia do hCG

	HP – hMG		rFSH	
	P ≤ 4	P > 4	P ≤ 4	P > 4
Incidência n (%)	305 (83)	41 (11)	268 (73)	85 (23)
Oócitos n	9.7	12.9	11.0	14.1
Taxa de Implantação %	24	19	23	11

Estudo MERIT:

Níveis de progesterona antes da injeção de hCG¹

Progesterona > 4 nmol/L no dia do hCG

	HP – hMG		rFSH	
	P ≤ 4	P > 4	P ≤ 4	P > 4
Incidência, n (%)	305 (83)	41 (11)	268 (73)	85 (23)

- **Efeito do hCG**

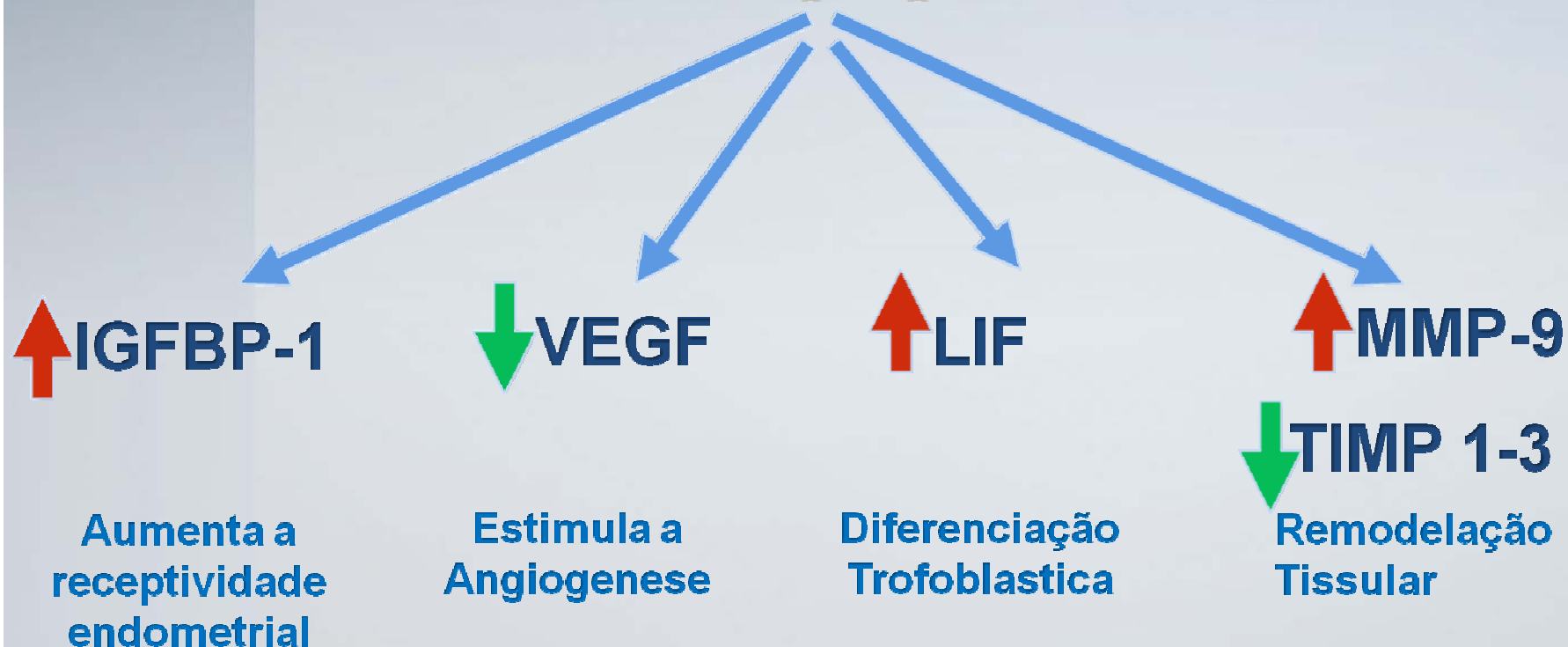
- **Endócrino**
- **Parácrino**

hLH / CG-R

- Receptor muito sensível a mutações determinando a retenção intra-celular
- Mutações são dissiminasadas por todo o gene
- As mutações determinam prejuízo na formação do AMP-C
- Mulheres inférteis com Lh elevado: FO subclinica, Anovulação crônica
- Mutação do LH/CG-R representa somente 10% do total dos receptores

Efeito sobre a implantação

hCG



Ação direta do hCG no útero

- Tipo de hCG é importante:
Efeitos diferentes entre o rhCG e hCG
- hCG é um mediador no “diálogo” entre o útero e o embrião
Via receptor TGF- β

Ação do hCG

Curto Prazo: estimula a invasão Trofoblastica

Longo prazo: inibe a invasão Trofoblastica

*** modulação, síntese e secreção MMS e TIMP**

Efeitos do hCG

- Diferentes Isoformas de hCG
 - Isoformas de hCG Ativa outros receptores além
 - ação citocina-like
 - papel imuno regulador
- Sinalização via pós receptor
- hCG hiperglicositado tem ação para o início da gravidez
 - Presença de forma ácida pode atuar via receptor TGF- β
 - Ação promotora da invasão trofoblástica¹
 - hCG – hiperglicositado é 6 – 7 vezes mais potente que o hCG
- Pode haver ligação do hCG em sítios escondidos no FSH-R?²
- Nos casos de mutação do FSH-R³

O uso de hCG na fase folicular (???) melhora a qualidade oocitária?

→ Estudo MERIT mostra menos folículos em
rFSH/hCG mas melhores embriões

	HP-hMG	rFSH
Oócitos recuperados	10.0 ± 5.4	11.8 ± 5.7
Clivagem precoce	1.6 ± 2.2	1.7 ± 2.3
Clivagem precoce / Oócitos recuperado	17.3%	14.9%
Embriões TOP	1.1 ± 1.6	1.1 ± 1.6
Embriões TOP / Oócito recuperado	11.3%	9.0%

A utilização de hCG na fase folicular???pode melhorar a qualidade embrionária?

- Adequado número de folículos maduros quando utiliza hCG
- Corte molecular homogêneo
- A suplementação de atividade LH acelera o crescimento folicular
- O uso de LH é efetivo na estimulação monofolicular (uso ...)
- Protocolos com LH aumentam o número de embriões diplóides e embriões “TOP”.

The action androgen on granulosa cells

Gonadotrophin-sensitive stages

Gonadotrophin-dependent stages

Androgen sensitive

Small follicle

Meduim follicle

Large follicle

A

FSH

Aromatase

IGF-1

Induces E2

AR activation

ER activation



Panorama
UIT 2010
Updates in Infertility Treatment

