

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

ΣΟΦΙΑ ΜΑΣΤΡΟΔΗΜΑ-ΠΟΛΥΧΡΟΝΙΟΥ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ: “ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	
ABSTRACT.....	
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.1.ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	
1.1.1. Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	
1.1.2 ΤΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ.....	
1.1.3. ΤΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ.....	
1.2. Η ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΗΛΕΟΣ.....	
1.2.1. Η ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ.....	
1.2.2. Η ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ.....	
1.3. Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΗΛΕΟΣ.....	
1.3.1. Ο ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ (ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΩΟΘΗΚΕΣ)	
1.3.1.1. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ.....	
1.3.1.2. ΥΠΟΦΥΣΗ.....	
1.3.1.3. ΩΟΘΗΚΗ.....	
1.4. Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΥΛΑΚΙΩΝ.....	
1.4.1. ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΓΕΝΝΕΣΗ.....	
1.4.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ.....	
1.4.3. ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ – ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ.....	
1.4.4. ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ.....	
1.5. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ-ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ-ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ.....	
1.5.1. ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	
1.5.2. Η ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ.....	
1.5.2.1. ΤΟ «ΠΑΡΑΘΥΡΟ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ» - Η ΥΠΟΔΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ.....	
1.5.2.2. Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ.....	
1.5.3. Η ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ.....	
1.5.3.1. Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ.....	
1.5.3.2. ΟΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΔΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗΣ.....	
1.5.3.3. Η ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	
3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	
3.1. ΟΙ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ.....	
3.1.1. Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	
3.1.2. ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	

3.1.3. Η ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΘ'ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	
3.2. ΟΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	
3.2.1. Η ΦΥΣΙΚΗ – ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ.....	
3.2.2. Η ΕΙΔΙΚΗ – ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ.....	
3.2.2.1. ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ.....	
3.2.3. ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	
3.2.3.1. Η «ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ» ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ.....	
3.2.3.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Τ-ΒΟΗΘΗΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ.....	
3.2.4. Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΗΤΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	
3.2.5. ΤΟ ΜΕΙΖΟΝ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ (MCH I ΚΑΙ II) ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ.....	
3.2.5.1. Ο ΛΟΓΟΣ Th1/Th2 ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ.....	
3.2.5.2. Η ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ Τ-ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ (Treg cells) Η' ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	
3.2.5.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ «ΦΥΣΙΚΩΝ-ΦΟΝΕΩΝ» ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ.....	
3.3. ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΩΝ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	
3.3.1. ΟΙ ΑΛΛΟΑΝΟΣΕΣ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ.....	
3.3.2. ΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ.....	
3.4. Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ.....	
3.4.1. ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ.....	
3.4.2. ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ.....	
3.4.2.1. Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΑΠΟ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΤΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	
3.4.3. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ.....	
3.4.4. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ.....	
3.4.5. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	
3.4.5.1. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-1 (IL-1) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	
3.4.5.2. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-2 (IL-2) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	
3.4.5.3. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-4 (IL-4) ΚΑΙ Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-5 (IL-5) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ...	
3.4.5.4. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 (IL-6) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	
3.4.5.5. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-8 (IL-8) ΚΑΙ Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-10 (IL-10) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ...	
3.4.5.6. Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ TNF ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	
3.4.6. Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-22 (IL-22) ΣΤΟ ΦΘΑΡΤΟ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΙΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ.....	
3.5. ΟΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	
3.5.1. ΟΙ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ IL-1, IL-6, IL-10, IL-17 ΚΑΙ IL-18...	
3.5.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ Th17/Treg ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ IL-35 ΣΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτόματη έκτρωση ή αποβολή αποτελεί μια από τις συνηθέστερες επιπλοκές της κύησης και συμβαίνει στο 10-15% των γυναικών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, αυτόματη αποβολή θεωρείται η απώλεια εμβρύου < 500 γρ. με ηλικία κύησης < 20 εβδομάδων. Το 0,5-2% των γυναικών παρουσιάζει καθ' ἑξιν αποβολές ή αυτόματες επαναλαμβανόμενες αποβολές, οι οποίες ορίζονται ως τρεις ή περισσότερες αποτυχημένες κλινικά διαγνωσμένες κύσεις. Παρά τις σημαντικές προόδους στον τομέα της γυναικολογίας και της επιστήμης της εξωσωματικής γονιμοποίησης, κατά τα τελευταία χρόνια, η αιτιολογία τους θεωρείται ακόμη και σήμερα αδιευκρίνιστη.

Όπως είναι ευρέως γνωστό, η ανοσιακή απάντηση και ιδιαίτερα η παραγωγή κυτταροκινών ποικίλει από άτομο σε άτομο. Το γεγονός αυτό οφείλεται εν μέρει στο γενετικό πολυμορφισμό της γονιδιακής τους έκφρασης.

Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, οι κυτταροκίνες που ευνοούν την επιβίωση του εμβρύου, είναι κατά κύριο λόγο: Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) και Th3 (TGF-1β) τύπου, ενώ η αποτυχία της εγκυμοσύνης, σχετίζεται με την επικράτηση κυτταροκινών Th1 τύπου (IL-2, TNF-α, IL-12), είτε Th17 (IL-17) τύπου. Συνεπώς, γνωρίζοντας πως για συγκεκριμένες κυτταροκίνες, υπάρχουν συγκεκριμένοι λειτουργικοί πολυμορφισμοί, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι δυνατόν να χαρακτηρίζονται από γενετική προδιάθεση 'υπερέκφρασης' των Th1 τύπου κυτταροκινών.

Σκοπός της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, είναι να παραθέσει τόσο τα ήδη γνωστά δεδομένα που συνθέτουν το σκηνικό των αυτόματων αποβολών όσο και τα τελευταία αποτελέσματα πειραματικών μελετών.

Αυτά σχετίζονται κυρίως με το κατά πόσο επιβλαβής ή όχι είναι η ύπαρξη ή η απώλεια ορισμένων ιντερλευκινών κατά την κύηση, επίσης με το φαινόμενο των πολυμορφισμών γονιδίων ορισμένων ιντερλευκινών τύπου Th1 και Th2, το οποίο επηρεάζει τις περισσότερες φορές αρνητικά την ομαλή έκβαση μιας κύησης, με το να παρουσιάσει την IL-35, ως ιντερλευκίνη σχετικώς απαραίτητη για τη διατήρηση της κύησης και τέλος με το να καθιερώσει σαν βασική προϋπόθεση για τη διατήρηση της μιας εγκυμοσύνης, όχι μόνο τον ήδη γνωστό λόγο Th1<Th2 αλλά και τη σχέση Th17/Treg κυττάρων.

ABSTRACT

Automatic miscarriages or abortion is one of the most common complications of pregnancy and occurs in 10-15% of women. According to the World Health Organization, automatic miscarriage is considered to be a fetal loss <500 grams. with <20 weeks of gestational age. About 0.5-2% of women suffer from miscarriages or recurrent miscarriages, defined as three or more failed clinically diagnosed pregnancies. Despite significant advances in the field of gynecology and in vitro fertilization science, their etiology is still unclear nowadays.

As is well known, the immune response and particularly the production of cytokines, varies from person to person. This is partly due to the genetic polymorphism of their gene expression.

According to the latest data, fetal survival cytokines, are predominantly Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) and Th3 (TGF- β), whereas pregnancy failure with the prevalence of Th1 type cytokines (IL-2, TNF- α , IL-12), or Th17 (IL-17). Therefore, knowing that for specific cytokines, there are specific functional polymorphisms, it has been suggested that women with sudden miscarriages may be characterized by a genetic predisposition of 'cytotoxin-type Th1 overexpression'.

The purpose of this diploma thesis is to quote both the already known data that compose the scene of automatic miscarriages and the latest results of experimental studies.

These are mainly related to how much harmful or not is the existence or loss of certain interleukins during pregnancy, also with the phenomena of genomic polymorphisms of certain Th1 and Th2 interleukins, which most often adversely affects the smooth outcome of a pregnancy, by presenting IL-35, as an interleukin essential to maintaining pregnancy and finally to establish as a basic prerequisite for maintaining a pregnancy not only the already known Th1 <Th2 ratio but also the Th17 / Treg cell relationship.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αρχικά, οφείλω να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα και καθηγήτριά μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα Αναπαραγωγική – Αναγεννητική Ιατρική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Υπήρξε άριστη καθηγήτριάς μου, με επισταμένη και προσεκτική επίβλεψη με στόχο την σωστή εκπόνηση της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

Αναμφισβήτητα, δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω με τη σειρά, τους Δρ. Λουτράδη Δημήτριο, Δρ. Καλλιανίδη Κωνσταντίνο και Δρ. Δρακάκη Πέτρο, αξιόλογους γυναικολόγους-μαιευτήρες του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών ‘Αλεξάνδρα’ καθώς και επιστημονικά υπεύθυνους του μεταπτυχιακού προγράμματος για την συνεχόμενη υποστήριξή τους καθ’ όλη τη διάρκεια των σπουδών μου εκεί.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους του οικογενειακού και φιλικού μου περιβάλλοντος.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

1.1.1. Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το γεννητικό σύστημα της γυναίκας αποτελείται από ένα σύνολο οργάνων, των οποίων η συντονισμένη λειτουργία, αποβλέπει κατά κύριο λόγο, στην εξυπηρέτηση της αναπαραγωγής. Τα γεννητικά όργανα της γυναίκας διακρίνονται σε εξωτερικά και εσωτερικά. Τα εξωτερικά αποτελούνται από το αιδοίο, ενώ τα εσωτερικά απαρτίζονται από τον κόλπο την μήτρα, τις σάλπιγγες και τις ωοθήκες. Μεταξύ τους χωρίζονται από **τον παρθενικό υμένα** ή τα υπολείμματά τους, **τα μύρτα**.

Το γυναικείο σύστημα αναπαραγωγής, έχει 4 βασικές λειτουργίες:

- Να παράγει ωοθηκικές ορμόνες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τα χαρακτηριστικά του γυναικείου φύλου και τις λειτουργίες της αναπαραγωγής.
- Να παράγει το ωάριο καθώς κι ένα ευνοϊκό περιβάλλον για να επέλθει η σύλληψη και να παραδώσει το ωάριο στη μήτρα.
- Να τρέφει και να συντηρεί το αναπτυσσόμενο γονιμοποιημένο ωάριο έως τον τοκετό.
- Να εκπληρώσει την παράδοση του προϊόντος της σύλληψης.

Η μήτρα και ο κόλπος, αιματώνονται κυρίως από τον πρόσθιο κλάδο της έσω λαγονίου αρτηρίας (*μητρίαία – κοιλική - θυρεοειδής αρτηρία*). Η μήτρα αιματώνεται από τις μητρίαίες αρτηρίες που επεκτείνονται από τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου και διακλαδίζονται στο ύψος του άνω τριτημορίου του τραχήλου.

Οι ωοθήκες αιματώνονται από τις ωοθηκικές αρτηρίες, οι οποίες αποτελούν κλάδους της αορτής. Ξεκινούν από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και κατέρχονται οπισθοπεριτοναϊκά. Περνούν μέσα σε μια περιτοναϊκή πτυχή από το οπίσθιο τοίχωμα της πυέλου πάνω από το χείλος της πυέλου προς κάθε ωοθήκη. Μεγάλοι τελικοί κλάδοι των ωοθηκικών αρτηριών, αιματώνουν τις σάλπιγγες και αναστομώνονται με τις μητρίαίες αρτηρίες στο κάτω χείλος των σαλπίγγων.

Τα όργανα της πυέλου νευρώνονται από τα πλέγματα των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νεύρων. Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες, προέρχονται από τα O₁ έως

και Ο₄ συμπαθητικά γάγγλια και περνούν από το αορτικό πλέγμα, κατερχόμενες προς το μητροκολπικό πλέγμα και την ωοθήκη. Το μητροκολπικό πλέγμα, βρίσκεται στο χαλαρό παρατραχηλικό ιστό, στο ύψος των ιερομητρικών πτυχών του περιτοναίου. Οι παρασυμπαθητικές ίνες προέρχονται από τα Ι₂ – Ι₄ ιερά νεύρα και μέσω του μητροκολπικού πλέγματος, νευρώνουν τα πυελικά όργανα.

Η συμπαθητική νεύρωση, προκαλεί τη χάλαση του μυομητρίου, ειδικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτή η δράση έχει φαρμακολογική περισσότερη, παρά λειτουργική σημασία. Οι αισθητικές ώσεις, μεταφέρονται με τα συμπαθητικά νεύρα κι έτσι η χειρουργική διατομή των νευρών αυτών, μπορεί να συμβάλλει στην ανακούφιση από το πυελικό άλγος.

1.1.2. ΤΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

Το αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας αποτελείται από τα εξωτερικά και τα εσωτερικά όργανα. Τα εξωτερικά/ορατά όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος περιλαμβάνουν:

- ο Το «**αιδοίο ή όρος της Αφροδίτης**», δηλαδή το δέρμα και ο ιστός που καλύπτουν το ηβικό οστό και το οποίο μετα-εφηβικά καλύπτεται από ηβικό τρίχωμα. Αποτελεί το σύνολο των γυναικείων γεννητικών οργάνων που βρίσκονται αποκλειστικά στο εξωτερικό μέρος του οργανισμού και είναι ορατά με γυμνό μάτι. Στην πραγματικότητα, είναι μια υποστρόγγυλη τριγωνική περιοχή, που η βάση της αντιστοιχεί στην ηβική αύλακα ή πτυχή και η κορυφή της προς τα κάτω καταλήγει στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Το δέρμα του έχει ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες και μέχρι την προηβική ηλικία, είναι άτριχο. Το αιδοίο, χαρακτηρίζεται από την άθροιση άφθονου υποδόριου ιστού, που διασχίζεται από ινώδεις δεσμίδες.

- ο Τα **μεγάλα χείλη του αιδοίου** τα οποία, είναι άτριχα κατά την παιδική ηλικία και μετά την εφηβεία καλύπτονται με ηβικό τρίχωμα, περιβάλλουν τα μικρά χείλη και τον κόλπο. Είναι δύο δερματικές υποστρόγγυλες πτυχές (*μηροβουβωνικές πτυχές*), που αποτελούν τα πλάγια όριά του. Στη μέση γραμμή εφάπτονται μεταξύ τους και σχηματίζουν την αιδοϊκή σχισμή. Αποτελούνται από δέρμα, λιπώδη και συνδετικό ιστό, ως και μερικές δεσμίδες από λείες μυϊκές ίνες. Το δέρμα τους είναι πλούσιο σε ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Στην μετάπτωσή τους, στο αιδοίο προς τα εμπρός και στο περίνεο προς τα πίσω, σχηματίζουν μεταξύ τους, τον πρόσθιο και οπίσθιο σύνδεσμό τους.

- ο Τα **μικρά χείλη** αποτελούν δύο μικρότερες δερματικές πτυχές, δίπλα στον κόλπο. Η αυξημένη ροή αίματος κατά τη σεξουαλική επαφή, τα διογκώνει. Αυτά τα λεπτότερα χείλη, συναντώνται για να φτιάξουν μια μερική καλύπτρα που ονομάζεται ακροποσθία και η οποία καλύπτει ένα μικροσκοπικό στυτικό όργανο, την κλειτορίδα. Αυτή η κατασκευή είναι μια μικρή, επιμήκης μάζα ιστού, νευρών και μυός, πλούσια τροφοδοτούμενη από αιμοφόρα αγγεία και καλυμμένη με βλεννώδη υμένα. Η εσωτερική επιφάνειά τους, ξεχωρίζει από τον παρθενικό υμένα με την νυμφουμενική αύλακα. Το δέρμα τους είναι πολύ λεπτό και μοιάζει με βλεννομένα, ενώ έχει μόνο σμηγματογόνους αδένες.

- Η **κλειτορίδα**, της οποίας η διέγερση και διόγκωση κατά τη σεξουαλική επαφή, οδηγεί στον «οργασμό». Αποτελείται από δύο σπαραγγώδη σώματα, που αρχίζουν από τους ηβοισχιακούς κλάδους των ηβικών οστών και ονομάζονται σκέλη. Το δεξιό και αριστερό σκέλος, στην πορεία τους προς τα εμπρός και πάνω συνενώνονται στη μέση γραμμή και σχηματίζουν το σώμα της κλειτορίδας, που καταλήγει σε μια πάχυνση, τη βάλανο. Το σώμα της κλειτορίδας έχει μήκος 3-4 εκ. και περιβάλλεται από περιτονία, που προς τα πάνω προσφύεται στην πρόσθια επιφάνεια της ηβικής σύμφυσης. Ραχιαία, η κλειτορίδα περιβάλλεται από την πόσθη, στις πτυχές της οποίας συγκρατείται συχνά, άφθονο σμήγμα, ενώ στην κάτω επιφάνειά της και κατά τη μέση γραμμή, βρίσκεται ο χαλινός της. Είναι νευροβριθές όργανο, σημαντικό για το αίσθημα της ηδονής κατά τη συνουσία και πολύ αγγειοβριθές, γι' αυτό και οι ρήξεις της κατά τον τοκετό, είναι επώδυνες και επιφέρουν άφθονη αιμορραγία.

- Ο **πρόδομος του αιδοίου** είναι η περιοχή του αιδοίου που ορίζεται μεταξύ των μικρών χειλέων του και εκτείνεται προς τα πάνω ως το χαλινό της κλειτορίδας και προς τα κάτω ως το χαλινό των μικρών χειλέων. Στην άνω περιοχή του προδόμου, εκβάλλει το έξω στόμιο της ουρήθρας, που περιβάλλεται από τους παραουρηθρικούς αδένες, ενώ οι εκφορητικοί πόροι των Bartholinείων αδένων εκβάλλουν στην εσωτερική επιφάνεια των μικρών χειλέων. Στην περιοχή αυτή, βρίσκεται και ο παρθενικός υμένας, που αποφράσσει μερικά μόνο την είσοδο του κόλπου.

- Οι **Bartholinείοι αδένες** έχουν μέγεθος και σχήμα φασολιού και βρίσκονται δεξιά και αριστερά από το σκαφοειδή βόθρο, στο βάθος του συνδετικού ιστού. Παράγουν βλέννα, που εκκρίνεται στον πρόδομο του κόλπου, με τον εκφορητικό τους πόρο, ο οποίος καταλήγει στην εσωτερική επιφάνεια των μικρών χειλέων, δίπλα στον παρθενικό υμένα.

- Οι **παραουρηθρικοί αδένες** είναι πολυάριθμες κρύπτες, που βρίσκονται συνήθως στην περιοχή που ορίζεται από την κλειτορίδα και το έξω στόμιο της ουρήθρας ή γύρω από την ουρήθρα. Οι δύο μεγαλύτεροι από τους αδένες αυτούς ονομάζονται αδένες του Skene.

- Η **ουρήθρα**, από το άνοιγμα της οποίας απορρίπτονται τα ούρα και ανατομικώς βρίσκεται κάτω από την κλειτορίδα.

- Ο **παρθενικός υμένας**, μια λεπτή βλεννώδης μεμβράνη στο άνοιγμα του κόλπου, που σπάει συνήθως κατά την πρώτη σεξουαλική επαφή της γυναίκας. Εμφανίζει ποικιλία, όσον αφορά το πάχος, την ελαστικότητα και τον αριθμό, το σχήμα και το μέγεθος των τρημάτων του.

1.1.3. ΤΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

- Ο **κόλπος ή κολεός** έχει μορφή σωλήνα μήκους 8-13 εκ., που συνδέει το στόμιο του κόλπου με τον τράχηλο. Η είσοδός του, βρίσκεται στον πρόδομο και καλύπτεται από τον παρθενικό υμένα, ενώ προς τα πάνω προσφύεται στον τράχηλο της μήτρας και σχηματίζει με την ενδοκολπική του μοίρα, μια κυκλική αύλακα, που ονομάζεται θόλος. Ο θόλος αυτός, χωρίζεται αυθαίρετα σε πρόσθιο, οπίσθιο και δύο

πλάγιους. Ο οπίσθιος θόλος, είναι πιο βαθύς από τους άλλους. Ο μακρύς άξονας των δύο άνω τριτημορίων του κόλπου, διαγράφει καμπυλωτή τροχιά προς τα εμπρός και άνω, ώστε να είναι σχεδόν παράλληλος με τη φορά του ιερού οστού. Στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου υπάρχουν στις άτοκες γυναίκες παχιές εγκάρσιες πτυχές, που στο σύνολό τους είναι παράλληλες μεταξύ τους, ώστε να σχηματίζουν τον πρόσθιο και οπίσθιο κολπικό στύλο.

Ο κόλπος αποτελείται από 3 χιτώνες: τον **ινώδη** εξωτερικά, που ξεχωρίζει τον κόλπο από την ουροδόχο κύστη μπροστά και το ορθό πίσω, το **μυϊκό** και το **βλεννογόνο**. Ο βλεννογόνος παρουσιάζει πτυχές που τεντώνουν στον τοκετό και αυξάνουν τη χωρητικότητα του κόλπου. Το επιθήλιο του κόλπου είναι πολύστιβο πλακώδες και καλύπτει επιπλέον και την ενδοκολπική μοίρα του τραχήλου, μέχρι το έξω μητρικό στόμιο, το πάχος εξαρτάται άμεσα από την επίδραση των ωοθητικών στεροειδών ορμονών και η αναγέννηση του κολπικού επιθηλίου, γίνεται από τη βασική στιβάδα. Κατά τη γενετησιακή ηλικία, διακρίνουμε 5 ζώνες στο κολπικό επιθήλιο, που κατά σειρά ωρίμανσης, από το βάθος προς την επιφάνεια είναι: η βασική, η παραβασική, η ενδιάμεση, η βαθιά επιφανειακή και η εντελώς επιφανειακή. Το επιθήλιο του κόλπου δεν έχει αδένες και η παρουσία των κολπικών υγρών προέρχεται από τους τραχηλικούς και βαρθολίνειους αδένες καθώς και από διήθηση λέμφου από το κολπικό τοίχωμα.

Λειτουργεί ως το όργανο της συνουσίας για τη γυναίκα. Στον τοκετό, συμμετέχει στο σχηματισμό του γεννητικού σωλήνα, από τον οποίο εξέρχεται το έμβρυο. Το έκκριμά του είναι όξινο από τη διάσπαση του γλυκογόνου του κολπικού επιθηλίου προς γαλακτικό οξύ από τα κολποβακτηρίδια του Doderlein που κατοικούν φυσιολογικά στον κόλπο. Επίσης, στο κολπικό έκκριμα βρίσκονται και διάφορα άλλα μικρόβια που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

ο Η **μήτρα**, αποτελεί ένα μυώδες όργανο, σε μέγεθος αχλαδιού, το οποίο έχει την ικανότητα να διαταθεί σε βαθμό τέτοιο, που να επιτρέπει τη φιλοξενία του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Βρίσκεται μεταξύ της ουροδόχου κύστεως και του ορθού. Είναι ένα κοίλο μυϊκό όργανο, ελαφρά αποπλατυσμένο προς τα εμπρός κι έχει μήκος 6-8 εκ., πάχος 2,5-3 εκ. και βάρος 42-70 g. Περιγραφικά, η μήτρα χωρίζεται σε τρία τμήματα: α) το ανώτερο, που ονομάζεται **πυθμένας**, β) το μεσαίο, που ονομάζεται **σώμα** και γ) το κατώτερο, που ονομάζεται **τράχηλος**. Ο πυθμένας της μήτρας προς τα δεξιά και αριστερά καταλήγει σε μια γωνία, που ονομάζεται **κέρας**. Σε κάθε κέρασ βρίσκονται, κατά σειρά από εμπρός προς τα πίσω, η αρχή του στρογγυλού συνδέσμου της μήτρας, το μητρικό άκρο του ωαγωγού και ο ίδιος σύνδεσμος της ωοθήκης.

Το **σώμα της μήτρας** περιγραφικά έχει πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια και δύο χείλη, αριστερό και δεξιό. Το σώμα και ο πυθμένας της μήτρας περικλείουν την ενδομητρική κοιλότητα, που έχει σχήμα τριγωνικό με βάση προς τον πυθμένα και την κορυφή προς τον τράχηλο. Στην περιοχή όπου ενώνεται το σώμα με τον τράχηλο της μήτρας, δηλαδή τον ισθμό, σχηματίζεται μια γωνία 90° ανοικτή προς τα εμπρός.

Ο **τράχηλος της μήτρας** έχει κυλινδρική μορφολογία και χωρίζεται από την πρόσφυση του κόλπου σε δύο ίσα περίπου μέρη, το ενδοκολπικό και το υπερκολπικό. Το μήκος του τραχήλου αντιστοιχεί στο 1/3 ολόκληρου του μήκους της μήτρας. Περικλείει

μια ατρακτόμορφη κοιλότητα, την ενδοτραχηλική, που αποτελεί την προς τα κάτω συνέχεια της ενδομητρικής. Η ενδοτραχηλική κοιλότητα έχει δύο στόμια, το εσωτερικό προς τα πάνω και το εξωτερικό προς τα κάτω, δηλαδή τον κόλπο. Στην άτοκη γυναίκα, η ενδοτραχηλική κοιλότητα έχει μήκος 3 εκ. και διάμετρο 0,7 εκ. περίπου, ενώ σε γυναίκες που έχουν γεννήσει είναι μεγαλύτερη. Το εξωτερικό στόμιο είναι κυκλικό στις άτοκες, ενώ σε γυναίκες που έχουν γεννήσει είναι οριζόντιο.

Το τοίχωμα του πυθμένα και του σώματος της μήτρας έχει πάχος 0,8 εκ. και αποτελείται από 3 χιτώνες: α) τον ορογόνο από έξω, δηλαδή το περιτόναιο, β) το μυϊκό στη μέση και γ) το βλεννογόνο ή ενδομήτριο από μέσα.

Ο ορογόνος καλύπτει όλη τη μήτρα, εκτός από τα πλάγια χείλη της, την πρόσθια επιφάνεια του υπερκοιλιακού τμήματος του τραχήλου και το ενδοκοιλιακό του τμήμα. Κάτω από το ορογόνο υπάρχει συνδετικός ιστός, που τον χωρίζει από τον μυϊκό χιτώνα.

Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από ατρακτόμορφες λείες μυϊκές ίνες μήκους 50μm, που διακρίνονται σε 3 στρώματα: το εξωτερικό στρώμα αποτελείται από μακρές ίνες, που πορεύονται κάθετα και εγκάρσια από τον πυθμένα στον τράχηλο. Το μεσαίο στρώμα αποτελείται από εγκάρσιες αγκυλωτές ίνες, που περιβάλλουν τα αγγεία και βρίσκονται μόνο στο στρώμα της μήτρας. Το τελευταίο αυτό στρώμα, περιέχει τους βηματοδότες, που ρυθμίζουν τη συσταλτική λειτουργία της μήτρας.

Ο βλεννογόνος της μήτρας ή **ενδομήτριο**, καλύπτει το εσωτερικό όλης της ενδομητρικής κοιλότητας και έρχεται σε άμεση επαφή με το μυομήτριο, χωρίς την παρεμβολή υποβλεννογονίου ιστού. Το ενδομήτριο αποτελείται από επιθήλιο, αδένες και στρώμα, ενώ τα χαρακτηριστικά του αλλάζουν υπό την επίδραση των ορμονών: *κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, μεγαλώνει και δημιουργεί αγγεία, για να προετοιμαστεί για την ενδεχόμενη υποδοχή ενός γονιμοποιημένου ωαρίου. Εάν αυτό δεν πραγματοποιηθεί, αποκολλάται και απομακρύνεται προς τα έξω. Έτσι δημιουργείται η έμμηνος ρύση.*

Στο ενδομήτριο, από άποψη περιγραφική, κατά την ακμή της δεύτερης φάσης του γεννητικού κύκλου διακρίνονται 4 ζώνες: η **ζώνη I** περιλαμβάνει το επιθήλιο, που έρχεται σε επαφή με την ενδομητρική κοιλότητα και κάτω από αυτό υπάρχει μια λεπτή στιβάδα από στρώμα. Η **ζώνη II**, έχει περισσότερο στρώμα παρά αδένες, που είναι ευθείς και κάθετοι προς την επιφάνεια. Η **ζώνη III**, έχει πολυπληθείς αδένες με ανώμαλο σχήμα και προσεκβολές. Η **ζώνη IV**, αποτελείται από στρώμα. Οι **ζώνες I, II και III**, αποτελούν τη λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου, που διακρίνεται στη συμπαγή (**ζώνες I και II**) και στη σπογγώδη (**ζώνη III**), ενώ η ζώνη IV είναι η βασική στιβάδα του ενδομητρίου. Η ενδοκοιλιακή μοίρα του τραχήλου καλύπτεται από το πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο του κόλπου μέχρι το έξω τραχηλικό στόμιο της μήτρας. Αντίθετα, η ενδοτραχηλική κοιλότητα καλύπτεται από υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο με σπάνια κροσσωτά κύτταρα σε ένα στοίχο. Το πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου στην επιφανειακή του στιβάδα δεν κερατινοποιείται, όπως στον κόλπο.

Σκοπός της ύπαρξης της μήτρας είναι, να προετοιμάζεται σε κάθε κύκλο για να υποδεχτεί το κύημα, το προφυλάσσει, το αναπτύσσει για 40 εβδομάδες και μετά το εκβάλλει στον τοκετό προς τον εξωτερικό κόσμο.

- ο Οι **σάλπιγγες ή ωαγωγοί**, συνδέουν τη μήτρα με τις δύο ωοθήκες. Αρχίζουν από τα κέρατα της μήτρας και φθάνουν στα πλάγια τοιχώματα της μικρής πυέλου. Έχουν 12 εκ. περίπου.

Από περιγραφική άποψη διακρίνεται το *διάμεσο*, το *ισθμικό*, το *λυκηθικό* και το *κωδωνικό* τμήμα, καθώς επίσης και δύο στόμια, το *μητρικό* και το *κωδωνικό*. Το κωδωνικό τμήμα καταλήγει σε 10-15 κροσσούς, που είναι ελεύθεροι, εκτός από ένα, το μεγαλύτερο, που βρίσκεται σε επαφή με την ωοθήκη και ονομάζεται ωοθηκικός κροσσός. Το τοίχωμα του ωαγωγού αποτελείται από ορογόνο, μυϊκό χιτώνα και βλεννογόνο. Ο ορογόνος καλύπτει τις σάλπιγγες από τα εμπρός, πάνω και πίσω, ενώ η κάτω επιφάνεια αντιστοιχεί στην πρόσφυση του μεσοσαλπιγγίου και μένει ακάλυπτη. Το μυϊκό τοίχωμα των σαλπίγγων σχηματίζεται από λείες μυϊκές ίνες, που σχηματίζουν δύο στιβάδες, την εξωτερική από μακρές και την εσωτερική από κυκλικές ίνες. Ο βλεννογόνος τους (*ενδοσαλπίγγιο*), αποτελείται από ένα στοίχο επιθηλίου, που χωρίζεται από το μυϊκό τοίχωμα με την παρεμβολή χορίου. Το επιθήλιο του ενδοσαλπιγγίου αποτελείται από 3 ειδών κύτταρα: **κροσσωτά, εμβόλιμα ή πασσαλοειδή και εκκριτικά**.

Η αποστολή των σαλπίγγων είναι να αιχμαλωτίσουν το ωάριο που απελευθερώνεται από την ωοθήκη κατά την ωορρηξία και να το μεταφέρουν με περισταλτικές κινήσεις προς τη μήτρα, με την πιθανότητα στη διαδρομή να γονιμοποιηθεί από σπερματοζωάρια που ακολουθούν την αντίθετη κατεύθυνση.

- ο Οι **ωοθήκες**, παράγουν ορμόνες και ωάρια. Τα δύο αυτά όργανα αποτελούν τα «*εργοστάσια παραγωγής των θηλυκών γαμετών (ωάρια)*» κι έχουν αβγοειδές σχήμα, διαμέτρου 2,5 εκ. Χωρίς τις ωοθήκες, δεν υφίσταται η έννοια του ωοθηκικού κύκλου (*εμμηνορρυσιακός κύκλος*) και φυσικά της αναπαραγωγής.

Η φλοιώδης ουσία που περιέχει το ωοθηκικό παρέγχυμα, που στα κορίτσια κατά τη γέννηση υπολογίζεται ότι αποτελείται από 1000000 ωοκύτταρα. Από τα ωοκύτταρα αυτά παραμένουν μόνο 5000 με 10000 από αυτά μετά την εμμηνόπαυση. Τα ωοκύτταρα ή ωάρια περιβάλλονται αρχικά από ένα στοίχο συνδετικής προέλευσης κυττάρων και ο σχηματισμός αυτός ονομάζεται πρωτογενές ωοθυλάκιο. Στη συνέχεια, όταν αυτά αρχίζουν να ωριμάζουν, αποκτούν μέσα από τον προηγούμενο στοίχο, μια νέα στιβάδα από κοκκώδη κύτταρα και τότε ονομάζονται δευτερογενή. Αυτά, σε πιο προχωρημένο στάδιο αποκτούν περισσότερους στοίχους κυττάρων και κοιλότητα, έτσι που να παρουσιάζουν χαρακτηριστική ανάπτυξη και τότε λέγονται τριτογενή ωοθυλάκια. Σε επόμενο στάδιο που μπορεί να διαρκέσει ώρες ή και ημέρες, σχηματίζονται τα ώριμα ωοθυλάκια.

Στη φλοιώδη στιβάδα βρίσκονται ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ωρίμανσης καθώς και τα υπολείμματα ενός ή περισσοτέρων ‘ραγέντων’ ή όχι ωοθυλακίων σε διάφορα στάδια εξέλιξης, δηλαδή: **ωχρό σωματίο, ώριμα άτρητα ωοθυλάκια και λευκά σωματίδια**.

Στις πύλες των ωοθηκών, δηλαδή στα σημεία όπου εισέρχονται τα αγγεία και τα νεύρα των ωοθηκών, υπάρχουν διάσπαρτοι κυτταρικοί σχηματισμοί που αποτελούνται από κύτταρα αντίστοιχα των Leydig, τα οποία βρίσκονται στους όρχεις.

Σκοπός της ύπαρξης των ωοθηκών έγκειται αφενός στην παραγωγή ωαρίων για τη διαδικασία της αναπαραγωγής, αφετέρου στην έκκριση ορμονών (*οιστρογόνων και προγεστερόνης*) στο αίμα για τη ρύθμιση του κύκλου [1].

1.2. Η ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΗΛΕΟΣ

1.2.1. Η ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ

Χρωμοσωμικό ή γενετικό φύλο είναι αυτό που προσδιορίζεται κατά την γονιμοποίηση του ωαρίου. Η διαμόρφωση του φαινοτυπικού φύλου καθορίζεται από πολύπλοκους γενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην διαφοροποίηση των αρχέγονων γονάδων και στη λειτουργική τους δραστηριότητα. Για παράδειγμα, η ωοθηκική λειτουργία δεν είναι απαραίτητη για το θηλυκό φαινότυπο, ενώ αντίθετα η λειτουργία του όρχεος είναι απαραίτητη για τον αρρενα φαινότυπο [2]. Αν δεν υπάρξει παρέμβαση των ανδρογόνων, τα γεννητικά όργανα και ο ουρογεννητικός κόλπος θα εξελιχθούν προς τον τύπο του θήλεος.

Τα τρία πρωτογενή βλαστικά δέρματα (*ενδόδερμα, μεσόδερμα και εξώδερμα*) δίνουν γένεση σε όλους τους ιστούς και τα όργανα του εμβρύου. Από το εμβρυϊκό ενδιάμεσο μεσόδερμα αναπτύσσονται: ο **πρόνεφρος, μεσόνεφρος και μετάνεφρος**. Ο πρόνεφρος υποστρέφεται γρήγορα, ο μετάνεφρος δίνει γένεση στο νεφρό. Η ουρογεννητική ακρολοφία αναπτύσσεται στη μέση πλευρά κάθε μεσονέφρου κατά την 5η εβδομάδα της κύησης. Από την 4η εβδομάδα τα γεννητικά κύτταρα αναπτύσσονται στο ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου (*λεκιθικού σάκου*) και αργότερα μεταναστεύουν με αμοιβαδοειδείς κινήσεις στο επιθήλιο της ουρογεννητικής ακρολοφίας και ενσωματώνονται με αυτό. Η αδιαφοροποίητη γονάδα (*κοινή και στα δύο φύλα*) αποτελείται από **αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, μεσέγχυμα του ουρογεννητικού επάρματος και υποστηρικτικά κύτταρα** και μπορεί να διαφοροποιηθεί είτε προς **ωοθήκη** είτε προς **όρχι**. Τα υποστηρικτικά κύτταρα θα εξελιχθούν, είτε προς **κοκκιώδη κύτταρα** στην ωοθήκη, είτε προς τα **κύτταρα του Sertoli** στον όρχι και τα μεσεγχυματικά (εκκριτικά) κύτταρα είτε, προς τα **κύτταρα της θήκης** στην ωοθήκη, είτε προς τα **κύτταρα του Leydig** στον όρχι.

Η διαφοροποίηση της αρχέγονης γονάδας προς όρχι αρχίζει μετά την 6^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Αναγκαία προϋπόθεση για την διαφοροποίηση σε όρχι είναι κυρίως η παρουσία του **γονιδίου SRY** (*sex-related gene, Y chromosome*) το οποίο, περιέχεται στο **βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος Y (Yp11.31)**, καθώς και άλλων γονιδίων (όπως το **SOX9**)[3].

Το γονίδιο **SRY** καταστέλλει το **DAX1** και κατά αυτόν τον τρόπο ενεργοποιείται το **SOX9**, το οποίο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη των κυττάρων Sertoli και την διαφοροποίηση της γονάδας σε όρχι. Αρχικά, εμφανίζονται τα κύτταρα Sertoli και μετά τα κύτταρα Leydig [4].

Κατά το πέρας της 7ης εβδομάδας, εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli ο ανασταλτικός παράγοντας της εξέλιξης των **παραμεσонеφρικών πόρων ή πόρων του Müller** (*Müllerian inhibiting factor*) ο οποίος δρά τοπικά αναστέλλοντας την εξέλιξη τους. Η διαφοροποίηση των **μεσонеφρικών πόρων ή πόρων Wolf**, ακολουθεί αμέσως μετά την υποστροφή των **πόρων του Müller** και ενεργοποιείται από την παρουσία της τεστοστερόνης, η οποία παράγεται από τα κυττάρα Leydig.

Από την 8η εβδομάδα η επίδραση των ανδρογόνων και ιδιαίτερα της διϋδροτεστοστερόνης, προκαλεί διαμόρφωση των έξω γεννητικών οργάνων σε πέος και όσχεο. Η διαδικασία συμπληρώνεται μεταξύ 12-14 εβδομάδας, αλλά συνεχίζεται μέχρι την γέννηση. Αν η γονάδα εξελιχθεί προς ωθήκη, τότε φλοιώδεις χορδές επεκτείνονται από το γεννητικό επιθήλιο στο υποκείμενο παρέγχυμα και αρχέγονα γεννητικά κύτταρα εγκλωβίζονται μέσα σε αυτές, σχηματίζοντας το πρωτογενή ωοθυλάκιο.

Η ενεργητική μίτωση στα ωογόνια, πραγματοποιείται καθώς μεταναστεύουν προς την ουρογεννητική ακρολοφία, παράγοντας χιλιάδες αρχέγονα πρωτογενή κύτταρα. Στη συνέχεια τα ωογόνια αυτά, αρχίζουν την 1η μειωτική διαίρεση και γίνονται πρωτογενή ωοθυλάκια. Η μειωτική διαίρεση σταματά στην πρόφαση και ολοκληρώνεται είτε με πρόωρη ατρησία είτε με ωορρηξία 12-50 χρόνια αργότερα, δηλαδή από την εμμηναρχή έως την εμμηνόπαυση.

Στην φάση της μειωτικής διαίρεσης σταματά ο πολλαπλασιασμός των πρωτογενών ωοθυλακίων, κατά την γέννηση έχουν απομείνει 700.000-900.000 και κατά την ήβη 400.000 [5]. Κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας μόνο 400 περίπου ωοθυλάκια διατίθενται για ωορρηξία, ενώ τα υπόλοιπα χάνονται με την διαδικασία της ατρησίας. Γονίδια που παρεμβαίνουν στην διαφοροποίηση των γονάδων στο θήλυ άτομο. Τα γονίδια **WT1** (*Wilms' tumor suppressor 1*) και **NR5A1**, το προϊόν του οποίου είναι ο στεροειδικός παράγων 1 (*steroidogenic factor 1 -SF1*), παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση της ουρογεννητικής ακρολοφίας στον μεσόνεφρο και στα δύο φύλα στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης των γονάδων (2). Ο παράγων **SF1**, είναι μεταγραφικός παράγων (*transcription factor*), ο οποίος ανήκει στους παράγοντες που ενώνονται με πυρηνικούς υποδοχείς, εκφράζεται στις γονάδες, στα επινεφρίδια και στους ιστούς που τα ελέγχουν (*υποθάλαμος, πρόσθιος λοβός υπόφυσης*).

Επί απουσίας **χρωμοσώματος Y ή SRY** η αδιαφοροποίητη γονάδα, εξελίσσεται προς ωθήκη με επακόλουθη ολοκλήρωση των έσω και έξω γεννητικών οργάνων προς θήλυ φύλο. Φαίνεται όμως, σε αντίθεση με αυτά που πίστευαν στον παρελθόν, ότι υπάρχει και μια σειρά γονιδίων, τα οποία παρεμβαίνουν ενεργητικά σ' αυτή την διαδικασία και ενισχύουν την ανάπτυξη των πόρων του Müller, αναστέλλοντας όμως την ανάπτυξη του ορχικού ιστού (1). Τα γονίδια που σχετίζονται με την διαφοροποίηση των ωοθηκών είναι λιγότερα συγκριτικά με αυτά που επηρεάζουν την διαφοροποίηση των όρχεων, τουλάχιστον με βάση τις έως τώρα γνώσεις. Τα κυριότερα είναι το γονίδιο **WNT4** και το γονίδιο **FOXL2**. Το γονίδιο **WNT4** (*wingless-related mouse mammary tumor virus integrated site 4*) επηρεάζει την διαφοροποίηση των γονάδων και των νεφρών και στα δύο φύλα. Πιθανόν να προάγει την διαφοροποίηση του θήλεος (*συμβάλλοντας στην ανάπτυξη των πόρων του Müller*) και αναστέλλει την διαφοροποίηση του αρρενο (αναστέλλοντας

την ανάπτυξη των κυττάρων του Leydig). Επιπλέον, το γονίδιο WNT4 αναστέλλει την λειτουργία γονιδίων τα οποία είναι σημαντικά για την παραγωγή των ανδρογόνων και την σύνθεση της τεστοστερόνης (όπως τα γονίδια της 17α υδροξυλάσης και της 3β - OH - στεροειδικής δεϋδρογενάσης), και έτσι πιθανόν εξηγείται η παρατηρούμενη υπερανδρογοναιμία στο σύνδρομο έλλειψης της πρωτεΐνης **WNT4** [6]. Βρέθηκε ότι ο παράγων **FOXL2** (*forkhead transcription factor*) είναι κρίσιμος για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων στην ωοθήκη και πιθανόν να αναστέλλει την ανάπτυξη του όρχεος στο θήλυ έμβρυο [7] Μεταλλάξεις στο γονίδιο **FOXL2** οδηγούν σε διαταραχές του σχηματισμού των οφθαλμών και ωοθηκική ανεπάρκεια (*blefarophimosis syndrome*)[8].

1.2.2. Η ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Έως την 9^η – 10^η εβδομάδα της εμβρυικής ανάπτυξης, η όψη των έξω γεννητικών οργάνων είναι όμοια και στα δύο φύλα. Όπως ακριβώς συμβαίνει με τις γονάδες και τους γεννητικούς πόρους, τα έξω γεννητικά όργανα, προέρχονται από κοινές καταβολές στα δύο φύλα: **το γεννητικό φύμα** (*genital tubercle*), **τις ουρογεννητικές ή ουρηθραίες πτυχές** (*urogenital folds*) και **τα γεννητικά ή χειλεοσχαικά ογκώματα** (*genital swellings*). Το κεφαλικό άκρο των παραμεσονεφρικών πόρων (*πόροι του Müller*) εκβάλλει ανοικτά στη σπλαγχνική ή περιτοναϊκή κοιλότητα, μοιάζει με χωνί και απ' αυτό θα σχηματιστούν οι κροσσοί των ωαγωγών. Η κεντρική μοίρα του πόρου θα σχηματίσει το κύριο τμήμα των ωαγωγών. Τέλος, τα ουραία τμήματα των δύο παραμεσονεφρικών πόρων ενώνονται στη μέση γραμμή (*οριζόντια συνένωση, 7^η -9^η εβδομάδα*). Σ' αυτή τη φάση τα ενωμένα αυτά ουραία τμήματα, χωρίζονται από ένα διάφραγμα που συνήθως απορροφάται περίπου στην 20^η εβδομάδα. Έτσι, σχηματίζεται ένας μονήρης αυλός σε σχήμα Y, ο οποίος ονομάζεται αρχέγονος μητροκολεϊκός σωλήνας (*uterovaginal primordium*) και από τον οποίο θα προκύψει η μήτρα και τα ανώτερα δύο τριτημόρια του κόλπου. Το κατώτερο άκρο των ενωμένων παραμεσονεφρικών πόρων ενώνεται με το κεφαλικό άκρο του ουρογεννητικού κόλπου (*κάθετη συνένωση, 8^η εβδομάδα*) από τον οποίο χωρίζεται με έναν λεπτό υμένα, τον παρθενικό υμένα [9]. Παραδοσιακά, θεωρείται ότι η συγχώνευση των παραμεσονεφρικών πόρων, ξεκινάει από το ουραίο άκρο τους και επεκτείνεται προς τα άνω. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχώνευσή τους γίνεται κατά τμήματα, ταυτόχρονα και προς τις δύο κατευθύνσεις.

Αφού πραγματοποιηθεί η συγχώνευση των παραμεσονεφρικών πόρων, η ουρογεννητική ακρολοφία μετασχηματίζεται σε μια εγκάρσια πυελική πτυχή με ευρεία βάση, η οποία εκτείνεται από την έξω επιφάνεια των συνενωμένων πόρων προς τα τοιχώματα της πυέλου και ονομάζεται πλατύς σύνδεσμος της μήτρας. Ο τράχηλος φαίνεται να ξεχωρίζει από το σώμα της μήτρας γύρω στη 10η εβδομάδα, και από τον κόλπο μετά τη 12^η εβδομάδα. Το ενδομήτριο (*βλεννογόνος*), το μυομήτριο (*μυϊκός χιτώνας*) και το περιμήτριο (*ορογόμος*), διαφοροποιούνται γύρω στη 12^η εβδομάδα, οπότε και η μήτρα αποκτά το χαρακτηριστικό σχήμα αχλαδιού. Το τοίχωμά της είναι ήδη πολύ παχύ. Υπάρχουν κάποιες θεωρίες που λένε, ότι ο τράχηλος αναπτύσσεται μεν από τον παραμεσονεφρικό πόρο, αλλά ο βλεννογόμος του προέρχεται από τον ουρογεννητικό

κόλπο. Πάντως, μετά την 22^η εβδομάδα έχουν σχηματιστεί οι δύο ωαγωγοί, το σώμα και ο τράχηλος της μήτρας, καθώς και τα ανώτερα δύο τριτημόρια του κόλπου.

Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα σχηματίζονται κατά τον 2^ο εμβρυϊκό μήνα. Από τον ουρογεννητικό κόλπο προέρχεται το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου και ο πρόδομος του κολεού. Από το γεννητικό φύμα προκύπτει η κλειτορίδα, από τις ουρογεννητικές πτυχές τα μικρά χείλη του αιδοίου και από τα γεννητικά ογκώματα τα μεγάλα χείλη του αιδοίου [10].

1.3. Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΗΛΕΟΣ

1.3.1. Ο ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ (ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ – ΥΠΟΦΥΣΗ – ΩΟΘΗΚΕΣ)

Ο έλεγχος του αναπαραγωγικού άξονα αρχίζει από τον υποθάλαμο με την περιοδική παλμική απελευθέρωση της *γοναδοεκλυτίνης (GnRH)*. Σε απάντηση στην GnRH, η υπόφυση εκκρίνει *γοναδοτροπίνες (FSH και LH)* στη κυκλοφορία του αίματος. Στη συνέχεια, οι ορμόνες αυτές, προκαλούν την παραγωγή από τις γονάδες διαφόρων στεροειδών ορμονών, όπως: *οιστραδιόλη, προγεστερόνη, ανδροστενδιόνη* και *τεστοστερόνη* καθώς και πεπτιδικών ορμονών όπως: *inhibin, activin* και *insulin-like growth factor-I*. Το σύνολο των ορμονών αυτών έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαμόρφωσης του φύλου, των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου όπως και της αναπαραγωγής: την *ωοθυλακιορρηξία* και τη *σπερματογένεση*. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η *κισπεπτίνη (kisspeptin)*, που κωδικοποιείται από το γονίδιο **Kiss1**, και ο υποδοχέας αυτής **GPR54**, είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση της GnRH και τη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων [11] [15] [16].

1.3.1.1. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

Ο υποθάλαμος είναι ένα μέρος του εγκεφάλου που περιέχει ένα αριθμό μικρών πυρήνων με μια ποικιλία λειτουργιών. Βρίσκεται κάτω από το θάλαμο του εγκεφάλου, ακριβώς πάνω από την υπόφυση. Στον άνθρωπο έχει περίπου το μέγεθος ενός αμύγδαλου. Η σημαντικότερη λειτουργία του υποθαλάμου είναι να συνδέει το νευρικό με το ενδοκρινικό σύστημα μέσω της υπόφυσης, του αδένα που ελέγχει τις λειτουργίες των περισσότερων ενδοκρινών αδένων. Η λειτουργία του υποθαλάμου είναι βασικά να μετατρέπει τα νευρικά σήματα που δέχεται από τον εγκέφαλο σε ορμονικά. Στη τεχνολογία, τέτοιοι μετατροπείς (converters) χρησιμοποιούνται ευρέα για να μετατρέπουν ηλεκτρικό (ψηφιακό) σήμα σε αναλογικό για να βλέπουμε εικόνες και να ακούμε ήχους. Ο υποθάλαμος εκκρίνει ουσίες ορμονικής φύσεως, που ονομάζονται υποθαλαμικοί εκλυτικοί ή ανασταλτικοί παράγοντες, οι οποίες μεταφέρονται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση) και ρυθμίζουν τη λειτουργία της. Η μεταφορά γίνεται μέσω

ενός αγγειακού δικτύου κατά μήκος του μίσχου της υπόφυσης, του πυλαίου συστήματος, χωρίς να μπαίνουν στην γενική κυκλοφορία [12].

Οι ορμόνες αυτές είναι:

- Η ορμόνη που διεγείρει την έκκριση της **αυξητικής ορμόνης (GH)** από την **αδενοϋπόφυση (GHRH, Growth Hormone Releasing Hormone)**.
- Η **σωματοστατίνη** που αναστέλλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) από την αδενοϋπόφυση. Η σωματοστατίνη παράγεται επίσης από τα κύτταρα D του παγκρέατος και ασκεί ανασταλτική επίδραση στην έκκριση παγκρεατικών και γαστρεντερικών ορμονών.
- Η ορμόνη που διεγείρει την έκκριση της **θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH)** και παράδοξα της προλακτίνης από την αδενοϋπόφυση (**TRH, Thyrotropin Releasing Hormone**).
- Η ορμόνη που διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών (**FSH** και **LH**) από την αδενοϋπόφυση (**GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone**).
- Η ορμόνη που διεγείρει την έκκριση της **φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH)** από την αδενοϋπόφυση (**CRH, Corticotropin Releasing Hormone**)
- Η **ντοπαμίνη (Dopamine)** που αναστέλλει την έκκριση *προλακτίνης (PRL)* από την αδενοϋπόφυση.

Ο υποθάλαμος συνθέτει σε νευρικά κύτταρα και άλλες ορμόνες που τις μεταφέρει στον οπίσθιο λοβός της υπόφυσης (*νευροϋπόφυση*) απ' όπου και εκκρίνονται. Η μεταφορά γίνεται μέσω της υποθαλαμο-υποφυσιακής οδού που αποτελείται από νευράξονες. Ο νευράξονας είναι νευρική ίνα, δηλαδή μια επιμήκης λεπτή προέκταση ενός νευρικού κυττάρου, που μεταφέρει μακριά από το σώμα του νευρικού κυττάρου του υποθαλάμου αυτές τις ορμόνες [13].

Οι ορμόνες αυτές είναι:

- Η **ωκυτοκίνη**, η οποία προάγει τις συσπάσεις της μήτρας κατά τον τοκετό και βοηθά στο θηλασμό, αποκαλείται πολλές φορές και ορμόνη της αγάπης ή της στοργής, και
- Η **αντιδιουρητική ορμόνη (ADH, Antidiuretic Hormone** ή αλλιώς **βαζοπρεσσίνη**), η οποία περιορίζει την αποβολή νερού από τους νεφρούς.

1.3.1.2. ΥΠΟΦΥΣΗ

Η υπόφυση είναι ένας μικρός ενδοκρινής αδένας στο μέγεθος 'μπιζελιού' ο οποίος, ελέγχει τη λειτουργία των περισσότερων αδένων. Βρίσκεται σε μια εσοχή της βάσης του κρανίου, το *τουρκικό εφίπιο*. Η υπόφυση χωρίζεται στον *πρόσθιο* και *οπίσθιο λοβό*, ενώ ο ενδιάμεσος λοβός έχει ατροφήσει στον άνθρωπο. Και οι δύο λοβοί της υπόφυσης βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο του υποθαλάμου. Η υπόφυση συνδέεται με τον υποθάλαμο μέσω του *μίσχου της υπόφυσης*. Αποκαλείται "κυβερνήτης αδένας", γιατί ελέγχει τη λειτουργία πολλών αδένων για να αυξήσουν ή ελαττώσουν τη δική τους ορμονική έκκριση. Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης ονομάζεται και *αδενοϋπόφυση*. Τα

αδενικά κύτταρα του προσθίου λοβού παράγουν ένα πλήθος ορμονών, που ελέγχουν σημαντικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος.

Οι ορμόνες αυτές είναι :

- Η **αυξητική ή σωματοτρόπος ορμόνη (GH, Growth Hormone)** που προάγει την ανάπτυξη του σώματος.
- Η **θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη (TSH, Thyroid-Stimulating Hormone)** που διεγείρει το θυρεοειδή αδένα για παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών.
- Η **ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH, Follicle-Stimulating Hormone)**, η οποία στη γυναίκα προάγει την ωρίμανση των ωοθυλακίων, ενώ στον άνδρα προάγει την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων.
- Η **ωχρινοποιητική ορμόνη (LH, Luteinizing Hormone)**, η οποία στην γυναίκα προάγει την ωοθυλακιορρηξία και την έκκριση οιστρογόνων από τις ωοθήκες, ενώ στον άνδρα προάγει την έκκριση τεστοστερόνης από τους όρχεις. Οι ορμόνες FSH και LH καλούνται γοναδοτροπίνες.
- Η **φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη ή αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη ή κορτικοτροπίνη (ACTH, AdrenoCorticoTropic Hormone)** που διεγείρει τα επινεφρίδια για την παραγωγή κορτιζόλης, αλδοστερόνης και ανδρογόνων. Η ACTH προέρχεται από τη διάσπαση της προοπιομελανοκορτίνης (**POMC**).
- Η **προλακτίνη (PRL, Prolactin)** που προάγει τη παραγωγή γάλακτος από τους γαλακτοφόρους αδένες του μαστού.

Μέσω ενός αγγειακού δικτύου κατά μήκος του μίσχου της υπόφυσης, του πυλαίου συστήματος, ορμονικές ουσίες από τον υποθάλαμο μεταφέρονται στην αδenoϋπόφυση και επηρεάζουν τη λειτουργία της. Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης ονομάζεται και νευροϋπόφυση. Δεν αποτελείται από αδενικά κύτταρα, αλλά αποτελεί στην ουσία προέκταση νευρικών κυττάρων του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Οι κυριότερες διαταραχές της λειτουργίας της υπόφυσης είναι: η αυξημένη ή ελαττωμένη έκκριση μιας ή περισσότερων ορμονών, οι φλεγμονές και τα αδενώματα.

1.3.1.3. ΩΟΘΗΚΗ

Το ωοθυλάκιο αποτελεί την βασική λειτουργική μονάδα της ωοθήκης. Το πρωτογενές ωοθυλάκιο αποτελείται από ένα πλήρως ανεπτυγμένο ωάριο γύρω από το οποίο, υπάρχει η **διαφανής ζώνη**, από μία ή δύο στοιβάδες κυβοειδών κοκκωδών κυττάρων και από μία βασική μεμβράνη γύρω από τα κοκκώδη κύτταρα που ονομάζεται **μεμβράνη κοκκωδών κυττάρων**. Η περαιτέρω ανάπτυξη του πρωτογενούς ωοθυλακίου οδηγεί στην ανάπτυξη του δευτερογενούς ωοθυλακίου. Στο ωοθυλάκιο αυτό τα κοκκώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε δύο υποπληθυσμούς: 1) *στα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας, που ευρίσκονται έσωθεν της βασικής μεμβράνης* και 2) *στα κύτταρα της έσω και έξω θήκης του ωοθυλακίου*. Στα κύτταρα της έσω θήκης, που εμφανίζουν επιθηλιοειδή διαφοροποίηση, εμφανίζονται υποδοχείς της LH, ενώ στα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας εμφανίζονται υποδοχείς της FSH. Περαιτέρω

ανάπτυξη έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία στο κέντρο του ωοθυλακίου μιας κοιλότητας που ονομάζεται άντρο του ωοθυλακίου. Το άντρο περιέχει το ωοθυλακικό υγρό, το οποίο διαχωρίζει τα κύτταρα που περιβάλλουν το ωοκύτταρο από τα υπόλοιπα κοκκώδη κύτταρα σχηματίζοντας τον ωοφόρο δίσκο και τον ακτινωτό στέφανο. Από τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, σε κάθε κύκλο, ξεχωρίζει **ένα** και αποτελεί το **επικρατούν ωοθυλάκιο**.

Οι παράγοντες που καθορίζουν ποια ωοθυλάκια θα συνεχίσουν να αναπτύσσονται, ώστε να μπορέσουν να καταστούν κυρίαρχα, δεν είναι γνωστοί. Πιθανολογείται ότι στην διαδικασία αυτή εμπλέκονται ορισμένα γονίδια που υπάρχουν στα κοκκώδη κύτταρα ή στα ωοκύτταρα. Η πρώτη φάση της εξέλιξης των ωοθυλακίων αρχίζει από το δευτερογενές ωοθυλάκιο και ολοκληρώνεται με την εμφάνιση του **άντρου του ωοθυλακίου**. Στο επόμενο στάδιο επιλέγεται μία υποομάδα ωοθυλακίων, τα οποία είναι περισσότερο ώριμα βιοχημικά και απαντούν καλύτερα στις γοναδοτροπίνες. Από την ομάδα αυτή ξεχωρίζει ένα ωοθυλάκιο που έχει την μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα για την FSH με αποτέλεσμα να μπορεί να παράγει μεγαλύτερα ποσά οιστρογόνων. Το ωοθυλάκιο αυτό αποτελεί το επικρατούν ωοθυλάκιο, το οποίο στο τελευταίο στάδιο της ανάπτυξης του, που είναι η παραγωγική φάση του επομένου κύκλου, συνεχίζει να αναπτύσσεται και οδηγείται στην **ωοθυλακιορρηξία**. Η παραγωγή ορμονών από την ωοθήκη εξαρτάται κυρίως από την επίδραση της FSH και της LH. Οι γοναδοτροπίνες επιδρούν σε ειδικούς υποδοχείς που ευρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Συγκεκριμένα, η **LH** επιδρά στα κύτταρα της έσω θήκης και προκαλεί την παραγωγή ανδρογόνων (τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης). Τα ανδρογόνα στην συνέχεια φέρονται στα κοκκώδη κύτταρα, στα οποία υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς της FSH. Η δράση της **FSH** στα κύτταρα αυτά προάγει την παραγωγή και την ενεργοποίηση του ενζύμου **αρωματάση**, το οποίο με την σειρά του προκαλεί την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε **οιστρογόνα** και κυρίως σε **οιστραδιόλη**.

Τα παραγόμενα στο ωοθυλάκιο οιστρογόνα ασκώντας την μιτωτική τους δράση στα κοκκώδη κύτταρα προκαλούν τον πολλαπλασιασμό τους. Έτσι, αυξάνονται οι υποδοχείς της FSH, όχι όμως μόνο λόγω της αύξησης των κοκκωδών κυττάρων, αλλά επειδή η ίδια η FSH σε συνεργασία με τα οιστρογόνα, προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των υποδοχέων της στην επιφάνεια των κοκκωδών κυττάρων. Αυτό έχει ως συνέπεια την εντονότερη αρωματοποίηση των παραγομένων από τα κύτταρα της θήκης ανδρογόνων και επομένως την παραγωγή όλο και μεγαλύτερων ποσοτήτων οιστρογόνων, που με την σειρά τους προκαλούν περισσότερες διαιρέσεις των κοκκωδών κυττάρων. Αυτή η συνεργασία των κυττάρων της θήκης και των κοκκωδών κυττάρων στην παραγωγή των οιστρογόνων είναι γνωστή ως: **θεωρία των δύο κυττάρων**.

Τέλος, τα οιστρογόνα, σε συνδυασμό με την FSH, προκαλούν την εμφάνιση στα κοκκώδη κύτταρα υποδοχέων LH, ώστε να μπορέσουν αυτά να απαντήσουν στην προωοθυλακιορρηκτική αύξηση της LH.

Εκτός από την τοπική τους δράση στην ωοθήκη, τα οιστρογόνα έχουν και κεντρική δράση στην υπόφυση. Συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα σε συνεργασία με την **ινχιμίνη**, μία μη στεροειδή ουσία που παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων, ασκούν αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της FSH από την υπόφυση, προκαλώντας έτσι

την ελάττωση της. Έτσι, το ωοθυλάκιο, που στην αρχή του κύκλου είναι περισσότερο ώριμο βιοχημικά και παράγει μεγαλύτερα ποσά οιστρογόνων, αφενός αυξάνει την δεσμευτική του ικανότητα για την FSH, ώστε να μπορέσει να αναπτυχθεί και να καταστεί το επικρατούν ωοθυλάκιο, αφετέρου μέσω της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης στην υπόφυση προκαλεί την ελάττωση της παραγόμενης FSH. Με την ελάττωση της FSH σταματά η υποστήριξη της στα λιγότερα ανεπτυγμένα ωοθυλάκια, διακόπτεται η παραγωγή οιστρογόνων σε αυτά και παύει τόσο ο πολλαπλασιασμός των κοκκωδών κυττάρων όσο και η λειτουργία τους. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι να οδηγούνται τα ωοθυλάκια αυτά σε ατρησία και εκφύλιση [14].

Όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων φθάσουν στην μέγιστη τιμή τους και παραμείνουν σε αυτά για 14-24 ώρες, η δράση που ασκούν στον υποθάλαμο και στην υπόφυση από αρνητική γίνεται θετική, με συνέπεια την μαζική έκκριση της LH. Το αποτέλεσμα αυτής είναι η τελική ωρίμανση του ωαρίου και η πρόκληση *ωοθυλακιορρηξίας*.

1.4. Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΛΑΚΙΩΝ

1.4.1. ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΓΕΝΕΣΗ

Ωοθυλακιογένεση, αποτελεί μία από τις πλέον πολύπλοκες διεργασίες όπου τα περισσότερα μονοπάτια της μας είναι άγνωστα. Γεγονός είναι ότι η διεργασία αυτή της συνεχούς εξέλιξης ξεκινά από την εφηβεία και τελειώνει με την εμμηνόπαυση, λόγω εξάντλησης πλέον του αποθέματος των αρχέγονων ωοθυλακίων. Είναι το φυσικό εκείνο μοντέλο που καταδεικνύει όλη την πολυπλοκότητα της ανάπτυξης και εξέλιξης αρχέγονων κυττάρων σε ώριμα και απόλυτα διαφοροποιημένα κυτταρικά συστήματα. Η ανάπτυξη αυτή γίνεται μέσα στο μικροπεριβάλλον των γονάδων, ξεκινώντας από το *αρχέγονο γοναδικό κύτταρο* και φτάνοντας στο *ώριμο ωοθυλάκιο*.

Ήδη από την 3^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής τα αρχέγονα γονοκύτταρα, προερχόμενα από το ενδόδερμα του λεκιθικού σάκου, μεταναστεύουν με αμοιβαδοειδείς κινήσεις προς την γενετική γέφυρα, από όπου θα αναπτυχθεί η εμβρυική γονάδα [17]. Τα αρχέγονα αυτά γονοκύτταρα πολλαπλασιαζόμενα, ακολουθούν αλληπάλληλες μιτωτικές διαιρέσεις και την 20^η εβδομάδα κύησης ο αριθμός τους έχει φτάσει στα $6 \times 10^6 - 7 \times 10^6$ οπότε με μηχανισμούς, άγνωστους και πάλι, σταματά η περαιτέρω αριθμητική τους αύξηση [18].

Από την φάση αυτή και μετά ακολουθούν τρία φαινόμενα που είναι:

1. Τα αρχέγονα αυτά ωογόνια θα καλυφθούν εξωτερικά από σωματικά κύτταρα, που είναι και ο πρώτος στοιχός των αρχέγονων κοκκωδών κυττάρων (προ-

κοκκώδη), καταλήγοντας έτσι στον σχηματισμό των αρχέγονων ωοθυλακίων (**primordial follicles**). Τα κύτταρα αυτά προσελκύονται από το γενετικό επιθήλιο προς την γενετική γέφυρα, υπό την επίδραση παραγόντων όπως: γονίδια του **kit/L**, των **TGF-β** και τα μονοπάτια που ακολουθεί η ενεργοποίηση τους καθώς και ο μεταγραφικός παράγοντας **FIGLa**, που θα αναφερθούν στη συνέχεια. προς το τέλος της εμβρυικής ζωής δεν υπάρχουν πλέον ‘ γυμνά’ αρχέγονα ωοκύτταρα αλλά μόνον αρχέγονα ωοθυλάκια.

2. Τα ωοκύτταρα έχουν ήδη αρχίσει να μπαίνουν στο στάδιο της 1^{ης} μειωτικής τους διαίρεσης, η οποία όμως δεν ολοκληρώνεται και τα ωοκύτταρα παραμένουν καθηλωμένα στην πρώτη φάση αυτής (**πρόφαση**). Η ολοκλήρωση της μειωτικής

αυτής διαίρεσης, θα προχωρήσει πολύ αργότερα υπό την επίδραση της ωορρηκτικής εκκριτικής αιχμής της LH [11], [12].

3. Από την 20^η εβδομάδα και μετά ακολουθεί, με εντονότατο ρυθμό, απώλεια με **αποπτωτικό θάνατο** των αρχέγονων ωοθυλακίων με αποτέλεσμα κατά την γένεση του θήλεος βρέφους να έχει χαθεί τουλάχιστον το 80% των ωοθυλακίων και να έχουν απομείνει περίπου 1×10^6 . Η απώλεια αυτή συνεχίζεται μέχρι και την εφηβεία και από αυτά ο αριθμός που θα εξελιχθεί για να φτάσει στην ωορρηξία κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής υπολογίζεται ότι είναι <1% του συνόλου, (400-500 ωοθυλάκια).

Ο λόγος αυτού του αυξημένου ρυθμού αποπτωτικού θανάτου των ωοθυλακίων δεν είναι γνωστός. Όμως στο ωογόνιο, που είναι και ο βασικός ρυθμιστής της περαιτέρω πορείας του αρχέγονου ωοθυλακίου, εκφράζονται πολλαπλά γονίδια καθοριστικά για την εξέλιξη του ωοθυλακίου. Μεταξύ των γονιδίων αυτών είναι και εκείνα που φαίνεται ότι καθορίζουν την επιβίωση - θάνατο του αρχέγονου ωοθυλακίου όπως το σύστημα των **B cell lymphoma/leukemia** γονιδίων (**bcl 2**), η ομάδα των **BAX**, το σύστημα των **Wnt** [19] – **signaling** και **β-catenins**, το σύστημα των **caspases**, **BMP 4 (bone morphogenic proteins 4)**, ο μεταγραφικός παράγοντας **FIGLa (factor in the Germ line α)**, που εκφράζεται από το μέσον της κύησης και μετά με το αρχέγονο ωοθυλάκιο, διάφορα γονίδια αυξητικών παραγόντων και πρωτεϊνών μεταγραφικών παραγόντων καθώς και παραγόντων ενδοκυττάριας μεταβίβασης μηνυμάτων [20].

Η δραστηριοποίηση ή η κατάργηση κάποιων συστημάτων από τα προαναφερθέντα δημιουργεί διαταραχή της ισορροπίας της ζυγαριάς ‘ επιβίωση - θάνατος’ των αρχέγονων ωοθυλακίων, οδηγώντας προς την κατεύθυνση της αυξημένης απώλειας.

Η ωοθήκη περιέχει διαφορετικού εξελικτικού σταδίου ωοθυλάκια. Κατά την εξελικτική αυτή διαδικασία υπάρχουν συνεχείς αλληλοεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του ωοθυλακίου (**ωοκύτταρο, κοκκώδη κύτταρα και κύτταρα θήκης**), και εκείνων του στρώματος, με **παρα/αυτο/intra** κρινικά κυκλώματα που αναπτύσσονται δια μέσου ενδο-ωοθυλακικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί, προέρχονται από τα ίδια τα κύτταρα και διαφοροποιούνται συνεχώς, ανάλογα με τα εξελικτικά στάδια τους ωοθυλακίου, δημιουργώντας το κατάλληλο υπόστρωμα για το αμέσως επόμενο στάδιο εξέλιξης.

Οι διάφορες μορφές των ωοθυλακίων είναι:

➤ Το **αρχέγονο (primordial follicle)** που αποτελείται από το αρχέγονο ωοκύτταρο και περιβάλλεται από ένα στοίχο πεπλατυσμένων (προ - κοκκωδών) κυττάρων.

Τα ωοθυλάκια αυτά αποτελούν την *δεξαμενή του αναπαραγωγικού δυναμικού της ωοθήκης*, και βρίσκονται σε φάση ηρεμίας, ανενεργή στο έξω τμήμα της φλοιώδους μοίρας της ωοθήκης.

➤ Το *πρωτογενές*, το οποίο προέρχεται μετά την ενεργοποίηση του αρχεγόνου και χαρακτηρίζεται από την διαφοροποίηση των κοκκωδών κυττάρων σε κυβοειδή. Για την ολοκλήρωση του εξελικτικού αυτού σταδίου απαιτείται χρονικό διάστημα περίπου 150 ημερών.

➤ Το *εξελισσόμενο δευτερογενές ωοθυλάκιο*, χωρίς την ανάπτυξη ακόμη άντρου, είναι η εξελικτική φάση του προηγούμενου χαρακτηριζόμενη από πολλαπλασιασμό των κοκκωδών κυττάρων, με δημιουργία τριών κυτταρικών στοίχων, αύξηση του συνολικού μεγέθους του ωοθυλακίου και την παρουσία των πρώτων κυττάρων της θήκης από τα μεσεγχυματικά κύτταρα. Η εξέλιξη του σταδίου αυτού διαρκεί >120 μέρες.

➤ Το *αρχικό με άντρο*, που προέρχεται από εξέλιξη του προηγούμενου, και ήδη το πολλαπλασιαστικό δυναμικό τόσο των κοκκωδών όσο και των κυττάρων της θήκης έχει αρχίσει να αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς. Μέχρι το στάδιο αυτό η εξέλιξη των ωοθυλακίων είναι ανεξάρτητη των γοναδοτροφινών.

➤ Το *ώριμο με άντρο ωοθυλάκιο* είναι η μορφή εκείνη που προκύπτει κάτω από συνθήκες εντονότατων πολλαπλασιαστικών και διαφοροποιητικών διεργασιών, κάτω από την επίδραση των γοναδοτροφινών – στεροειδών και σε διάστημα δυο - τριών μηνών δημιουργεί τα *ώριμα ωοθυλάκια* από την δεξαμενή των οποίων και υπό την επίδραση της FSH θα ξεκινήσει η ‘στρατολόγηση’ του κύματος που θα εξελιχτεί μέσα σ’ ένα κύκλο προς την ωορρηξία.

1.4.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ

Οι ενδοωοθηκικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και εξελικτική πορεία των ωοθυλακίων είναι πολυάριθμοι, αλλά θα γίνει αναφορά σε ορισμένους από αυτούς, οι οποίοι θεωρούνται οι σημαντικότεροι με τα σημερινά δεδομένα:

○ **FIGL α (Factor In Germ Cell Line α)** γονίδιο μεταγραφικών παραγόντων το οποίο, εκφράζεται κατά την εμβρυική περίοδο αλλά και αργότερα από το αρχέγονο ωογόνιο και θεωρείται βασικός ρυθμιστής της ωοθυλακιογένεσης του αρχικού σταδίου. Δημιουργώντας έτερο η ομοδιμερή σύμπλοκα με άλλα μόρια, εκφράζουν γονίδια, τα οποία ρυθμίζουν την σύνθεση των πρωτεϊνών της διαφανούς ζώνης (*πρωτεογλυκάνες*) [21]. Με την δημιουργία της διαφανούς ζώνης, επιτυγχάνεται η δημιουργία του ιδανικού μικροπεριβαλλόντος, μέσα στο οποίο το ωογόνιο προστατεύεται και με αυτό τον τρόπο, εξασφαλίζεται η περαιτέρω επιβίωση - ωρίμανση του προς ώριο.

○ Γονίδια των ομάδων **NOBOX (New Born Ovary Homeobox) – SOHLH1 (Spermatogenesis-Oogenesis Helix-Loop-Helix1)** οι οποίες, περιλαμβάνουν

μεταγραφικούς παράγοντες που συντίθενται στο αρχέγονο ωογόνιο και επάγουν την έκφραση των σημαντικότερων γονιδίων όπως: **kit-L**, **GDF-9**, **Bmp15**. Έλλειψη της έκφρασης των μεταγραφικών αυτών παραγόντων καταλήγουν στην εικόνα αναστολής της εξέλιξης της ωοθυλακιογένεσης από το στάδιο του αρχέγονου σε εκείνο του πρωτογενούς και απώλειας των ωοκυττάρων.

- **Σύστημα kit – R και kit – Ligand (stem cell factor, steel factor, multipotential growth factor)**. Το kit–R είναι βασικότατο για την ωοθυλακιογένεση, εκφραζόμενο σε όλα τα στάδια της, από την έναρξη της ενεργοποίησης του αρχέγονου ωοθυλακίου μέχρι και του ωχρού σωματίου, [22] ενώ στα αρχικά - αρχέγονα στάδια φαίνεται ότι επάγεται από το προαναφερθέν σύστημα FIGLa3. Ο *συνδέτης* (Ligand), για τον υποδοχέα, παράγεται από τα προκοκκώδη κύτταρα εκφράζεται τόσο στο ωοκύτταρο όπως και στα κύτταρα της θήκης που θα αναπτυχθούν αργότερα. Θεωρείται βασικός παράγοντας για την επιβίωση και εξέλιξη των αρχέγονων ωοθυλακίων και την ανάπτυξη του ωοκυττάρου που φτάνει το μέγιστο μέγεθος του στην φάση του προ-άντρου.

Η τυχόν εξάλειψη του συστήματος αυτού ή η ανάπτυξη μεταλλαγμένων μοντέλων οδηγούν σε υπογονιμότητα με μείωση του αριθμού των αρχέγονων ωοκυττάρων και αναστολή της ωοθυλακιογένεσης στο στάδιο του πρωτογενούς ωοθυλακίου.

- Ο παράγοντας **FOX O3 (fork – head box O3)** και **FOXL2** είναι μεταγραφικός παράγοντας εμπλέκεται στην καταστολή της εξέλιξης των αρχέγονων ωοθυλακίων και τη διατήρηση τους σε φάση ηρεμίας. Με την έλλειψη της έκφρασης του παράγοντα αυτού, παρατηρείται τάχιστα ανάπτυξη εξελισσόμενων ωοθυλακίων, που οδηγεί σε απώλεια των αρχέγονων ωοθυλακίων και την πλήρη εξάντλησή τους.

1.4.3. ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ – ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ

Στεροειδογένεση, ονομάζουμε τη δημιουργία στεροειδών ορμονών δηλαδή *ανδρογόνων, προγεστερόνης, οιστρογόνων, κορτιζόνης και αλδοστερόνης*. Η κύρια πρόδρομη ουσία για τη στεροειδογένεση είναι η **χοληστερόλη** που προέρχεται από το οξικό οξύ.

Οι αδένες όπου επιτελείται η στεροειδογένεση είναι: **οι ωοθήκες** (ωοθυλάκιο, ωχρό σωματίο), **οι όρχεις, τα επινεφρίδια** και **ο πλακούντας**. Έτσι:

- **στο ωοθυλάκιο** παράγονται κυρίως, *οιστρογόνα*
- **στο ωχρό σωματίο** *προγεστερόνη*,
- **στους όρχεις** *ανδρογόνα*,
- **στα επινεφρίδια** *κορτιζόνη και αλδοστερόνη*
- και τέλος **στον πλακούντα** *οιστρογόνα και προγεστερόνη*.

Το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση όλων των στεροειδών ορμονών, είναι η μετατροπή της *χοληστερόλης* σε *πρεγνενολόνη*. Η διεργασία αυτή εξαρτάται από τη μεταφορά της χοληστερόλης από την εξωτερική στην εσωτερική στιβάδα του μιτοχονδρίου και πραγματοποιείται από τη *ρυθμιστική πρωτεΐνη οξείας φάσης της στεροειδογένεσης (StaR)* [23].

Η πρεγνενολόνη υφίσταται μετατροπή δύο βημάτων προς 17-β κετοστεροειδική δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA) → Δ⁵ στεροειδική οδό. Η μετατροπή αυτή επιτυγχάνεται με το ένζυμο κυτόχρωμα **P450c17a**. Η δράση του εν λόγω ενζύμου είναι διττής φύσεως, τόσο της 17 – υδροξυλάσης όσο και 17,20 λυάσης [24]. Η προγεστερόνη με τη σειρά της υφίσταται παράλληλη μετατροπή σε ανδροστενδιόνη. Η 17-υδροξυλίωση της προγεστερόνης επιτυγχάνεται από το ένζυμο **P450c17a**.

Στα επινεφρίδια η 17-υδροξυπρογεστερόνη βρίσκεται σε σημαντικό σημείο, στο οποίο η σύνθεση της κορτιζόλης και των ορμονών του φύλου, μπορεί να αποκλίνει ανάλογα με το εάν η 17-υδροξυπρογεστερόνη υφίσταται **21-υδροξυλίωση** (μονοπάτι κορτιζόλης) ή **17,20-λύση** (μονοπάτι 17-κετοστεροειδών). Η μετατροπή των 17-κετοστεροειδών σε 17β-υδροξυστεροειδή από τη 17β-υδροξυστεροειδική δευδρογενάση (**17β**), είναι απαραίτητη για τη παραγωγή των ισχυρών στεροειδών του φύλου, δηλαδή της τεστοστερόνης (T) και της οιστραδιόλης (E₂).

Στην ωοθήκη η ανδροστενδιόνη, αποτελεί σημαντική πρόδρομη ουσία, τόσο για τη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης (με τη βοήθεια του ενζύμου 17β), όσο και για τη βιοσύνθεση των οιστρογόνων (με τη βοήθεια του ενζύμου αρωματάση) [25].

Η LH δρα στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου που βρίσκονται κοντά στη βασική μεμβράνη και προκαλεί στεροειδογένεση προς την κατεύθυνση μόνο των ανδρογόνων.

Η FSH δρα στα κοκκιώδη κύτταρα, τα οποία μετατρέπουν τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα λόγω ενεργοποίησης του συστήματος της αρωματοποίησης (παρουσία της αρωματάσης). Τα κοκκιώδη κύτταρα χωρίζονται από τα κύτταρα της θήκης από τη βασική μεμβράνη. Κατά την περίοδο της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, υποδοχείς FSH υπάρχουν μόνο στα κοκκιώδη κύτταρα, ενώ υποδοχείς LH μόνο στα κύτταρα της θήκης. Τα οιστρογόνα (κυρίως η 17-β οιστραδιόλη), ασκώντας τη μιτωτική τους δράση, προκαλούν πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων και αύξηση των υποδοχέων της FSH στην επιφάνειά τους.

Αυτό έχει ως συνέπεια την εντονότερη αρωματοποίηση των παραγομένων από τα κύτταρα της θήκης ανδρογόνων και επομένως την παραγωγή όλο και μεγαλύτερων ποσοτήτων οιστρογόνων , που με τη σειρά τους προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων. Αυτή η συνεργασία των κυττάρων της θήκης και των κοκκιωδών κυττάρων στην παραγωγή οιστρογόνων είναι γνωστή ως «**θεωρία των δύο κυττάρων-δυναμοδοτροπινών**».

Όταν εμφανίζεται το ωοθυλάκιο τις πρώτες μέρες της παραγωγικής φάσης, εκκρίνονται αυξημένες ποσότητες ανδροστενδιόνης και οιστραδιόλης, ανάμεσα στις οποίες κυριαρχεί η οιστραδιόλη. Η έκκριση της LH, με αποτέλεσμα την έκκριση ανδρογόνων δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην μακράς αγκύλης αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση από τις μέτριες μεταβολές στις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και οιστραδιόλης στο πλάσμα, που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ωοθυλακιορρηκτικού κύκλου [25].

Όταν η διέγερση από την LH αυξάνεται, αρχίζει η ‘ομόλογη απευαισθητοποίηση’ στην απάντηση στην LH. Η υπερδιέγερση από την LH με χρονοεξαρτώμενο και δόσοεξαρτώμενο τρόπο, προκαλεί αρχικά προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων της LH και αποκοπή των πλάγιων αλύσεων της χοληστερόλης και στη συνέχεια, προς τα κάτω ρύθμιση της δραστηριότητας της 17,20-λυάσης. Τέλος, η υπερδιέγερση από την LH, προκαλεί προς τα κάτω ρύθμιση και της 17-υδροξυλάσης.

Κατά την πορεία της διαδικασίας αυτής, η αναλογία 17-υδροξυπρογεστερόνης προς ανδρογόνα, αυξάνεται όταν η LH φτάνει στο υψηλότερο σημείο της εκκριτικής αιχμής [26].

Ο συντονισμός της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης και η λειτουργία των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας, φαίνεται ότι εξαρτάται καθοριστικά από τη ρύθμιση των δραστηριοτήτων των ενζύμων 17-υδροξυλάσης και 17,20-λυάσης από συγκεκριμένους αυτοκρινικούς, παρακρινικούς καθώς και ορμονικούς παράγοντες. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες εξαρτώνται από την LH και μερικοί άλλοι από την FSH. Οι διαδικασίες που είναι υπεύθυνες για την προς τα κάτω ρύθμιση των δραστηριοτήτων της 17-υδροξυλάσης και της 17,20-λυάσης, ως απάντηση στην LH, αντισταθμίζονται από διαδικασίες που ενεργοποιούν αυτές τις δραστηριότητες [24]. Τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα, φαίνεται ότι είναι αρνητικοί ρυθμιστές της ανδρογονικής απάντησης στην LH, ενδεχομένως με μηχανισμούς που εξαρτώνται ή και όχι από τους υποδοχείς. Το σύστημα του παρόμοιου με την ινσουλίνη, αυξητικού παράγοντα στην ωοθήκη, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ωοθηκικής απάντησης στην LH.

Οι παρόμοιοι με την ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες (**IGF-I και IGF-II**), έχει φανεί σε πειραματόζωα, ότι αυξάνουν τα επίπεδα του m RNA του ενζύμου αποκοπής της πλάγιας αλύσου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ικανότητας της LH να προάγει τα επίπεδα του m RNA του κυτοχρώματος P450c17a. Εξάλλου, η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή των ανδρογόνων, η οποία διεγείρεται από την LH, διαμέσου διαφόρων δυνητικών μηχανισμών. Η ινσουλίνη μπορεί να δρα διαμέσου του δικού της υποδοχέα, του υποδοχέα του IGF-I, άτυπων υποδοχέων του IGF-I ή υβριδικού υποδοχέα, ο οποίος περιέχει συνδυασμό των α- και β- υπομονάδων και των δύο υποδοχέων.

Η ινσουλίνη ή ο IGF-I προκαλούν διαφυγή από την ομόλογη απευαισθητοποίηση στην LH. Επιπλέον, η ανασταλτίνη διεγείρει την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων [27], ενώ τα ανδρογόνα διεγείρουν την ωοθηκική παραγωγή ανασταλτίνης [28],[29]. Αντίθετα, η ακτιβίνη ανταγωνίζεται τη δράση της ανασταλτίνης [30]. Πολλά άλλα ωοθηκικά πεπτίδια είναι ικανά να ρυθμίσουν την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης [24]. Στους διεγέρτες της παραγωγής ανδρογόνων συμπεριλαμβάνονται: η προσταγλανδίνη και η αγγειοτενσίνη, ενώ στους αναστολείς ο υποθαλαμικός εκλυτικός παράγοντας της ACTH (**CRH**), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (**TGF-β**), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (**EGF**), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (**TNF**) και οι κυτοκίνες.

1.4.4. ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Σε κάθε φυσιολογικό γεννητικό κύκλο συμβαίνει μια κυκλική παραγωγή ορμονών με σκοπό την ωοθυλακιορρηξία και την προετοιμασία του ενδομητρίου για την υποδοχή και εμφύτευση του πιθανού εμβρύου. Ο εμμηνορυσιακός κύκλος επαναλαμβάνεται κάθε 28 περίπου ημέρες από την εφηβεία έως την εμμηνόπαυση. Κατά τον κύκλο, ο οποίος εξαρτάται από την υπόφυση, παρατηρούνται μεταβολές τόσο στις ωοθήκες (*ωρίμανση ωοθυλακίου, ωοθυλακιορρηξία, σχηματισμός ωχρού σωματίου*), όσο και στο ενδομήτριο (*πολλαπλασιασμός των κυττάρων, αύξηση της αιμάτωσης, εκφυλισμός*).

Ο εμμηνορυσιακός κύκλος, χωρίζεται ουσιαστικά σε δύο επιμέρους κύκλους. Τον **κύκλο της ωοθήκης** και τον **κύκλο του ενδομητρίου**. Ο κύκλος της ωοθήκης χωρίζεται σε δύο φάσεις: *την ωοθυλακική και την ωχρινική*, ενώ αντίστοιχες φάσεις για τον ενδομητρικό κύκλο καλούνται: *παραγωγική και εκκριτική*. [31] [32]

1.5. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ-ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ-ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ

1.5.1. ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Είναι η αλληλουχία μοριακών και κυτταρικών αντιδράσεων που αρχίζει όταν ένα σπερματοζώαριο έρχεται σε επαφή με το *δευτερογενές ωοκύτταρο* και ολοκληρώνεται με την ανάμειξη των πατρικών και μητρικών χρωμοσωμάτων στην μετάφαση της πρώτης μιτωτικής διαίρεσης του ζυγώτη. [34]

Το ώριμο ωάριο, όταν εγκαταλείψει το ωοθυλάκιο, παραλαμβάνεται από τον κώδωνα της σάλπιγγας, που αντιστοιχεί στην ωοθήκη, που έδωσε το ωάριο, και προωθείται μέσα στον αυλό της, γιατί κάτω από την επίδραση των ωοθηκικών ορμονών, εμφανίζει αυξημένη κινητικότητα και λειτουργική δραστηριότητα. Μέσα στη σάλπιγγα το ωάριο περιβεβλημένο από τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου, δέχεται τις εκκρίσεις των κυττάρων του επιθηλίου του ενδοσαλπιγγίου, που φαίνεται να παίζουν ρόλο στη γονιμοποίηση.

Η γονιμοποιητική ικανότητα του ωαρίου διατηρείται για 24 ώρες περίπου. Όταν τα σπερματοζώαρια ανταμώσουν το ωάριο, κολυμπούν γύρω από αυτό. Τότε, ένα από αυτά προσκολλάται με την κεφαλή του στο ωάριο και διεισδύει μέσα ολόκληρο. Η γονιμοποίηση διακρίνεται από τα εξής στάδια:

- *Τη διάβαση του ακτινωτού στεφάνου*
- *Διάτρηση της διαφανούς ζώνης*
- *Σύνδεση της εσωτερικής ακροσωμιακής μεμβράνης του σπερματοζωαρίου με την κυτταρική μεμβράνη του ωοκυττάρου και σύντηξη των μεμβρανών των δύο γαμετών στον υποζώνιο χώρο*
- *Είσοδος του σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα του ωοκυττάρου και συνένωση των δύο προπυρήνων με σχηματισμό του ζυγώτη.*

Με την είσοδο του σπερματοζωαρίου στο ωάριο, απελευθερώνονται στον υποζώνιο χώρο χιλιάδες μικρά κοκκία που αλληλεπιδρούν με τη διαφανή ζώνη, καθιστώντας την μη διαπερατή για τα υπόλοιπα σπερματοζωάρια και ολοκληρώνεται στο ωάριο η δεύτερη μειωτική διαίρεση σχηματίζοντας, *το δεύτερο πολικό σωματίο*. Τότε, ο πυρήνας, που περιέχει το μισό αριθμό χρωματοσωμάτων, σμίγει με τον πυρήνα, που προέρχεται από την κεφαλή του σπερματοζωαρίου και που και αυτός έχει το μισό αριθμό χρωματοσωμάτων, δηλαδή σμίγουν οι *δυο προπυρήνες*. Τα άλλα μέρη του σπερματοζωαρίου συγχωνεύονται μέσα στο πρωτόπλασμα του ωαρίου. [31][34]

Όταν σμίζουν οι προπυρήνες του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου σε ένα, τότε η γονιμοποίηση θεωρείται ολοκληρωμένη και ο ζυγώτης, φέρνει με τα χρωματοσώματα, που πήρε από τη μητέρα και τον πατέρα, τις κληρονομικές του ιδιότητες και το καθορισμένο πλέον φύλο του. Ύστερα από 5-6 ημέρες από τη γονιμοποίηση *ο ζυγώτης*, με τη βοήθεια των παραγόντων, φτάνει στην ενδομήτρια κοιλότητα, αφού πρώτα τις ημέρες της πορείας του υποστεί ορισμένες μεταβολές, που αρχίζουν αμέσως με την συνάντηση των δυο προπυρήνων (*αρσενικού και θηλυκού*), γιατί διαταράχτηκε η πυρηνοπλασματική αναλογία του νέου κυττάρου, αυξήθηκε η μεταβολική του δραστηριότητα και συνέθεσε νέο DNA, νέο RNA και νέα πρωτεΐνη. Το DNA και το RNA ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση.

Αυτές προκαλούν αυλακώσεις στην εξωτερική επιφάνεια του ζυγώτη, αυτό το στάδιο της εξέλιξης λέγεται στάδιο *μοριδίου* και αποτελείται από 5-12 κύτταρα.

Το **μορίδιο**, (*morula*) που είναι συμπαγές, ύστερα από τέσσερις ημέρες από τη γονιμοποίηση αποκτάει κοιλότητα και μεταβάλλεται σε **βλαστοκύστη**. Τότε αποτελεί ένα κυτταρικό σχηματισμό 50-200 κυττάρων και σχηματίζονται η τροφοβλάστη ή έξω κυτταρική μάζα και η εμβρυοβλάστη ή έσω κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης. Την άλλη ημέρα, αφού περιπλανηθεί στην ενδομήτρια κοιλότητα, αποβάλλοντας κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων ορμονών τη διαφανή του ζώνη, που περιέχει βιτελίνη, εμφυτεύεται. [33]

Από την **τροφοβλάστη** θα δημιουργηθούν: *ο πλακούντας, το χόριο και το μεσόδερμα* και από την **εμβρυοβλάστη** θα δημιουργηθούν: *το έμβρυο, ο λεκιθικός ασκός και η αμνιακή κοιλότητα*. Από στιγμή της εμφύτευσης της βλαστοκύστης μέσα στην ενδομήτρια κοιλότητα εκκρίνονται μεγάλα ποσά χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης. Αυτή συγκρατεί το ωχρο σωματίο, το μεγαλώνει και του αυξάνει την εκκριτική του δραστηριότητα. Το ωχρο σωματίο τότε λέγεται ωχρο σωματίο της κύησης [31][34].

1.5.2. Η ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

Η εμφύτευση είναι το τελευταίο και πιο σημαντικό στάδιο της εμβρυογένεσης και κατά συνέπεια της επιτυχημένης κύησης. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει γίνει μεγάλη πρόοδος ως προς την κατανόηση της ανάπτυξης των ανθρώπινων γονιμοποιημένων ωαρίων και της εμφύτευσής τους στη μήτρα της γυναίκας αποκαλύπτοντας μία σύνθετη

διαδικασία, η οποία αποτελείται από μία σειρά γεγονότων που σκοπό έχουν την επιτυχή αλληλεπίδραση της βλαστοκύστης με το ενδομήτριο.

1.5.2.1. ΤΟ «ΠΑΡΑΘΥΡΟ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ» - Η ΥΠΟΔΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Τα γονιμοποιημένα ωάρια προετοιμάζονται για την εμφύτευσή τους από τα πρώτα κιόλας στάδια αυλάκωσής τους. Οι διαδοχικές αυλακώσεις του ζυγώτη θα επιτρέψουν τον πλήρη σχηματισμό της έσω κυτταρικής μάζας και των τροφεκτοδερμικών κυττάρων στο στάδιο της βλαστοκύστης. Ο σχηματισμός της βλαστοκύστης είναι απαραίτητος για την εμφύτευση και κατά επέκταση για την επίτευξη εγκυμοσύνης.

Στα πρώτα στάδια της εμφύτευσης τα κύτταρα της τροφοβλάστης έρχονται σε επαφή με τις επιφανειακές μεμβράνες του ενδομητρίου και στη συνέχεια πραγματοποιείται η εναπόθεση της βλαστοκύστης στο επιφανειακό ενδομήτριο. Καθώς η εμφύτευση εξελίσσεται, η τροφοβλάστη πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε *κυτταροτροφοβλάστη* και *συγκυτιοτροφοβλάστη*. Τα κύτταρα της εξωτερικής στοιβάδας της τροφοβλάστης που έρχονται σε επαφή με το μυομήτριο, υφίστανται σύντηξη σχηματίζοντας τη *μονόστοιβη πολυπύρηνη συγκυτιοτροφοβλάστη*, ενώ τα κύτταρα της εσωτερικής στοιβάδας, τα οποία δεν υφίστανται σύντηξη, σχηματίζουν τη *μονοπύρηνη πολύστοιβη εξωλαχνώδη κυτταροτροφοβλάστη*. Μιτώσεις παρατηρούνται μόνο στα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης, τα οποία μεταναστεύουν στη συνεχώς αυξανόμενη συγκυτιοτροφοβλάστη και ενώνονται με το υπάρχον συγκύτιο. Τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα έρχονται σε επαφή με το μητρικό αίμα και σχηματίζουν τις χοριακές λάχνες, σηματοδοτώντας την αρχή σχηματισμού του πλακούντα [35].

Η επιτυχής εμφύτευση εξαρτάται άμεσα από το συγχρονισμό της εξέλιξης του γονιμοποιημένου ωαρίου σε βλαστοκύστη και της διαφοροποίησης μιας συγκεκριμένης

περιοχής του ενδομητρίου, μέσω μοριακών και κυτταρικών μεταβολών ρυθμιζόμενων από παράγοντες με ενδοκρινή, παρακρινή ή αυτοκρινή δράση [36]. Ο συγχρονισμός αυτός συμβαίνει σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ονομάζεται **“παράθυρο εμφύτευσης”** και προϋποθέτει την ορμονική προετοιμασία της μήτρας και την αλληλεπίδραση της εκκριτικής δραστηριότητας του ενδομητρίου, με αυτή της βλαστοκύστης. Για την ολοκλήρωση των ιδανικών συνθηκών υποδεκτικότητας του ενδομητρίου είναι απαραίτητη η αυξημένη αγγειογένεση, η οποία οδηγεί σε αιμάτωση της περιοχής της εμφύτευσης και η τοπική μείωση των ανοσολογικών μηχανισμών, ώστε το προ-έμβρυο να μην απορριφθεί ως αλλογενές [37].

Το “παράθυρο της εμφύτευσης” προϋποθέτει μία σειρά από μεταβολές στη μήτρα της γυναίκας που σκοπό έχουν την προετοιμασία της για την υποδοχή της βλαστοκύστης (το ενδομήτριο μετατρέπεται σε φθαρτό). Αυτές οι μεταβολές φτάνουν στο μέγιστο περίπου 7 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία και οδηγούν στη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου κατά την οποία τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου, ενισχύονται με λιπίδια και γλυκογόνο, λαμβάνοντας τελικά το πολυεδρικό χαρακτηριστικό σχήμα (*επιθηλιοειδή μορφολογία*) που έχουν τα κύτταρα του φθαρτού. Μετά την εμφύτευση, ο φθαρτός

παραμένει τουλάχιστον μέχρι το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ η λειτουργία του ως περιβάλλοντας ιστός αντικαθίσταται προοδευτικά από τον πλακούντα [38].

Μία ακόμα μορφολογική αλλαγή που σηματοδοτεί το “παράθυρο εμφύτευσης” είναι η εμφάνιση πινοποδίων. Τα **πινοπόδια** είναι προεξοχές κυτταρικών μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου [39] και εμφανίζονται περίπου την 5^η – 7^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία (μετά τη γονιμοποίηση), συμπίπτουν με το παράθυρο εμφύτευσης και παραμένουν για περίπου 2 ημέρες [40]. Η ανίχνευση των πινοποδίων, κατά συνέπεια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως τρόπος για να εκτιμηθεί η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και να βελτιστοποιηθούν τα ποσοστά εμφύτευσης.

1.5.2.2. Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ

Η εμφύτευση ξεκινάει όταν η βλαστοκύστη έρχεται σε επαφή με το βλεννογόνο της μήτρας και μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρία στάδια: (Norwitz et al, 2001):

1. *Πρόσφυση της βλαστοκύστης στο επιθήλιο του ενδομητρίου (Apposition)*
2. *Προσκόλληση της βλαστοκύστης στο επιθήλιο του ενδομητρίου (Adhesion)*
3. *Διείσδυση των τροφεκτοδερμικών κυττάρων στο ενδομήτριο (Invasion)*

Η **πρόσφυση** που αποτελεί το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της εμφύτευσης, σημαίνει την αρχική αλλά, ασταθή ακόμα προσκόλληση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. Σε αυτό το στάδιο τα πινοπόδια, αναπτύσσουν χαλαρούς δεσμούς με προεκβολές της εξωτερικής επιφάνειας της συγκυτιοτροφοβλάστης [41], μέσω κυρίως του συστήματος των **L-σελεκτινών** [42]. Έρευνες έχουν αναγνωρίσει την *τροφινίνη*, ως μόριο κυτταρικής προσκόλλησης που μαζί με το σύστημα της L-σελεκτίνης, δημιουργούν τον αρχικό μηχανισμό προσκόλλησης της, βλαστοκύστης στο ενδομήτριο, ενισχύοντας τους δεσμούς που αναπτύσσονται μεταξύ τους [43].

Μετά την πρόσφυση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο, οι δεσμοί μεταξύ τους γίνονται πιο ισχυροί, με αποτέλεσμα η βλαστοκύστη να προσδένεται με τρόπο τέτοιο, ώστε τα κύτταρα της έσω κυτταρικής μάζας να είναι προσανατολισμένα προς το επιθήλιο [44]. Προεκβολές της συγκυτιοτροφοβλάστης, συνδέονται με το ενδομήτριο εισχωρώντας μέσα σε αυτό, με τη βοήθεια διαφόρων μορίων κυτταρικής προσκόλλησης όπως: *μόρια κυτταροκινών, ιντεγκρινών, σελεκτινών, κατεχινών, ανοσοσφαιρίνης και μόρια νευροπεπτιδίων* [45]. Το τρίτο στάδιο στο μηχανισμό της εμφύτευσης, περιλαμβάνει την αρχική εναπόθεση του προ-εμβρύου στο επιθήλιο του ενδομητρίου και τη βασική μεμβράνη και την τελική διείσδυσή του στο στρώμα, μέσω διάβρωσης των τριχοειδών αγγείων του ενδομητρίου. Καθώς η τροφοβλάστη διαπερνά και διεισδύει τη βασική μεμβράνη και το στρώμα, σημαίνει την αρχή της φθαρτοποίησης του ενδομητρίου. Ο χρόνος μέσα στον οποίο γίνεται η προσκόλληση της βλαστοκύστης και η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου είναι σημαντικός σε ότι αφορά τη βιωσιμότητα της εγκυμοσύνης. Στις περισσότερες κυήσεις, η HCG είναι ανιχνεύσιμη στο αίμα της μητέρας μεταξύ της 8^{ης}-10^{ης} ημέρας μετά την ωορρηξία [46]. Το ανθρώπινο ενδομήτριο, υποβάλλεται σε μία σειρά από

συντονισμένες αλλαγές πολλαπλασιασμού και εκκρίσεων σε κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο, οι οποίες το προετοιμάζουν να υποδεχτεί το γονιμοποιημένο ωάριο.

1.5.3. Η ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ

1.5.3.1. Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο πλακούντας αποτελεί ένα απαραίτητο «όργανο» της κύησης, όπου λαμβάνουν χώρα επιλεκτικές ανταλλαγές ανάμεσα στο έμβρυο και τη μητέρα, εξασφαλίζοντας ζωτικές λειτουργίες για τη συνέχιση της κύησης, όπως: *η αναπνοή, η διατροφή του εμβρύου και η ενδοκρινική ισορροπία*. Από την πρώτη εβδομάδα της ανάπτυξης, τα κύτταρα του μοριδίου, διαφοροποιούνται σε εκείνα που θα διαπλάσσουν το έμβρυο (*που συνιστούν την εμβρυοβλάστη*) και σε εκείνα που βρίσκονται στην περιφέρεια και θα συμμετάσχουν στη διάπλαση του πλακούντα και των υμένων (*που συνιστούν την τροφοβλάστη*). Επομένως, μετά τη γονιμοποίηση, ακολουθεί, η διαφοροποίηση της τροφοβλάστης από τη γρήγορη συγκέντρωση αυτών των εμβρυϊκών κυττάρων σε ένα λειτουργικό πλακούντα [47].

Όπως εξηγήσαμε και πιο πάνω, από τη 2^η εβδομάδα της ανάπτυξης, η τροφοβλάστη, καθώς έρχεται σε στενή επαφή με το ενδομήτριο, πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε δύο στρώματα: τη συγκυτιοτροφοβλάστη ή συγκύτιο (*εξωτερικά*) και την κυτταροτροφοβλάστη (*εσωτερικά*). Από την 9^η ημέρα της εμβρυϊκής ανάπτυξης εμφανίζονται **κενοτόπια** στη συγκυτιοτροφοβλάστη, η συνένωση των οποίων σχηματίζει μεγαλύτερες κοιλότητες. Από την αρχή της 3^{ης} εβδομάδας, τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης πολλαπλασιάζονται και εισχωρούν στη συγκυτιοτροφοβλάστη, σχηματίζοντας τις **λάχνες**. Κάθε λάχνη, επομένως, εσωτερικά περιέχει διακριτά *κύτταρα-κυτταροτροφοβλάστες (κύτταρα του Langhans)* και εξωτερικά περιβάλλεται από συγκύτιο, όπου δεν υπάρχουν κυτταρικές μεμβράνες.

Αρχικά, οι λάχνες αποτελούνται μόνο από τροφοβλαστικό ιστό και ονομάζονται **πρωτογενείς λάχνες**. Οι λαβυρινθοειδείς κοιλότητες της συγκυτιοτροφοβλάστης, ονομάζονται **πρωτογενείς μεσολάχνιοι χώροι** (*ενδεδυμένες από τροφοβλάστη*). Με την περαιτέρω διείσδυση των συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων μέσα στο φθαρτό, μέχρι τη βασική του στιβάδα, διαβρώνεται, τελικά, η ενδοθηλιακή επένδυση των μητρικών τριχοειδών (**κολποειδή**). Με αυτό τον τρόπο λοιπόν, επιτυγχάνεται η είσοδος μητρικού αίματος στο δίκτυο των κοιλοτήτων της συγκυτιοτροφοβλάστης με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας πρόδρομης μητρο-πλακουντιακής κυκλοφορίας. [48]. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, με την πρόοδο της κύησης, οι λάχνες αποκτούν στο κέντρο τους **μεσεγγυματικό υπόστρωμα** από τη διείσδυση μεσοδερμικών κυττάρων και ονομάζονται **δευτερογενείς λάχνες**. Ο πλακούντας απομονώνεται από την εμβρυϊκή πλευρά με το **χοριακό πέταλο** και από τη μητρική με **το φθαρτικό πέταλο**, μεταξύ των οποίων αναπτύσσονται οι **μεσολάχνιοι χώροι**, που γεμίζουν με μητρικό αίμα και προέρχονται από τις κοιλότητες που έχουν σχηματισθεί στη συγκυτιοτροφοβλάστη κατά τη 2^η εβδομάδα της κύησης. Όταν οι λάχνες, στο τέλος της 3^{ης} εβδομάδας, αποκτήσουν τριχοειδή αγγείωση,

από τη διαφοροποίηση των μεσοδερμικών κυττάρων, ονομάζονται **τριτογενείς**. Αυτές με τη σειρά τους, παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους μικρότερες *προσεκβολές* προς τον μεσολάχνιο χώρο, που ονομάζονται **μικρολάχνες**, οι οποίες αυξάνουν την επιφάνεια της τροφοβλάστης που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αίμα της μητέρας.

Καθώς η κύηση προχωρά, οι αρχικά κοντές και παχιές λάχνες διακλαδίζονται, σχηματίζοντας λεπτότερες και περισσότερες μικρότερες λάχνες. Κάθε μια από τις κύριες λάχνες και τις διακλαδώσεις τους συνιστούν ένα **πλακουντιακό λοβό ή κοτυληδόνα**.

Περίπου τέσσερις εβδομάδες μετά τη σύλληψη, το αίμα της μητέρας εισέρχεται στους μεσολάχνιους χώρους, από τις σπειροειδείς αρτηρίες και εμβαπτίζει άμεσα την συγκυτιοτροφοβλάστη. Η επαφή μεταξύ της τροφοβλαστικής επιφάνειας και του μητρικού αίματος είναι το κύριο χαρακτηριστικό του «**αιμοχοριακού πλακούντα**». Επίσης, από την τέταρτη εβδομάδα της ανάπτυξης, με την έναρξη της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου, οι λάχνες είναι ικανές να τροφοδοτήσουν το έμβρυο με οξυγόνο και απαραίτητες ουσίες. Η μεταφορά οξυγόνου είναι από τις κύριες λειτουργίες του πλακούντα [49].

Κατά τη διάρκεια του πέμπτου μήνα, εμφανίζονται τα φθαρτικά διαφράγματα, τα οποία προβάλλουν στους μεσολάχνιους χώρους και αποτελούνται από ένα κεντρικό άξονα μητρικού ιστού που καλύπτεται από μια στιβάδα συγκυτιακών κυττάρων. Τα φθαρτικά διαφράγματα, διαιρούν τον πλακούντα σε 15 έως 30 άνισες περιοχές, τις κοτυληδόνες (κάθε μια περιλαμβάνει τις λάχνες που αγγειώνονται από μια σπειροειδή αρτηρία) που αντιστοιχούν στη μητρική του επιφάνεια. Η αύξηση του πλακούντα είναι παράλληλη με αυτή της μήτρας. Ο πλακούντας έχει σχήμα **δισκοειδές**, η διάμετρός του είναι **<25 cm** (μέση διάμετρος 22 cm), το πάχος του είναι **≤2,5 cm** και καλύπτει **>25%** της εσωτερικής επιφάνειας της μήτρας. Το βάρος του αυξάνει συνεχώς μέχρι τη συμπλήρωση της 40^{ης} εβδομάδας της κύησης (ενώ παύει να αυξάνεται μετά από αυτήν) και τελικά κατά τον τοκετό είναι συνήθως **<500 g**.

Τέλος, Ο ομφάλιος λώρος ενώνει τον πλακούντα με το έμβρυο και η πρόσφυσή του στον πλακούντα είναι συνήθως **έκκεντρη**. Το μήκος του ομφάλιου λώρου είναι **50-100 cm** και η διάμετρός του είναι **1-2 cm**. Περιέχει **1 φλέβα και 2 αρτηρίες** (αφού προέρχονται από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες του εμβρύου) που περιβάλλονται και προστατεύονται από μια βλενώδη ουσία. Η **ομφαλική φλέβα** περιέχει, αρτηριακό (οξυγονωμένο) αίμα, το οποίο μεταφέρει από τον πλακούντα στην πυλαία φλέβα και από εκεί στην κάτω κοίλη φλέβα του εμβρύου. Οι **ομφαλικές αρτηρίες** περιέχουν φλεβικό (αποξυγονωμένο) αίμα και εκφύονται από την έσω λαγόνιο αρτηρία του εμβρύου αιματώνοντας η κάθε μια το 50% του πλακούντα. Στον πλακούντα διακρίνονται δυο επιφάνειες, η μητρική, στην οποία υπάρχουν οι κοτυληδόνες, που καλύπτονται με μια λεπτή στοιβάδα του βασικού φθαρτού και η εμβρυϊκή (ή *χοριονική ή αμνιονική*), που επενδύει την αμνιακή κοιλότητα και στην οποία συγκλίνουν προς τον ομφάλιο λώρο μεγάλες αρτηρίες και φλέβες, τα **χοριακά αγγεία**.

1.5.3.2. ΟΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ «ΦΙΛΟΞΕΝΙΑ» ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗΣ

Η οιστραδιόλη (E2) και η προγεστερόνη (PRG) είναι πρωταρχικοί παράγοντες στην εμφύτευση, οι οποίοι προετοιμάζουν το ενδομήτριο, να δεχτεί τη βλαστοκύστη, μετατρέποντάς το σε φθαρτό κατά την εκκριτική φάση του κύκλου. Κατά την παραγωγική φάση του κύκλου, η οιστραδιόλη επάγει την πεπτιδική σύνθεση των υποδοχέων προγεστερόνης και οιστραδιόλης στο στρώμα του ενδομητρίου [50] και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου με σκοπό την φθαρτοποίησή του κατά την εκκριτική φάση. Η προγεστερόνη είναι καθοριστικός παράγοντας στην δημιουργία του “παράθυρου εμφύτευσης” και τη διατήρηση της κύησης. Τα στρωματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα του φθαρτού (φθαρτοποίηση), τα οποία χαρακτηρίζονται από μορφολογικές αλλαγές (πινοπόδια) και έκκριση της προλακτίνης [51]. Έρευνες έχουν αποδείξει ότι η δημιουργία πινοποδίων είναι άμεσα εξαρτώμενη από την προγεστερόνη. Επίσης, η προγεστερόνη που επηρεάζει τη διείσδυση της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο και λειτουργεί ως αρωγός στη διατήρηση της εγκυμοσύνης, ρυθμίζεται από τη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) [52], η οποία εκφράζεται από τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης και παίζει έναν εξίσου σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση. Η hCG διατηρεί το ωχρό σωματίο που είναι και η πρωταρχική πηγή προγεστερόνης και επηρεάζει την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση της τροφοβλάστης κατά την εμφύτευση, μέσω λειτουργιών με αυτοκρινή δράση [53].

1.5.3.3. Η ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Οι βασικότερες λειτουργίες του πλακούντα είναι η ανταλλαγή αερίων και ουσιών μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας. Παράλληλα ο πλακούντας αναλαμβάνει την παραγωγή ορμονών.

Η ανταλλαγή αερίων και ουσιών μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας γίνεται διά μέσου της πλακουντιακής μεμβράνης, που χωρίζει τις δύο κυκλοφορίες μεταξύ τους και μέχρι τον τέταρτο μήνα της κύησης αποτελείται από τις εξής στιβάδες:

- η ενδοθηλιακή επένδυση των εμβρυϊκών τριχοειδών
- ο συνδετικός ιστός στο κέντρο της λάχνης
- η κυτταροτροφοβλάστη
- η συγκυτιοτροφοβλάστη

Με βάση τα πιο πάνω, ο ανθρώπινος **αιμοχοριακός** πλακούντας, μπορεί να υποδιαιρεθεί σε **αιμοδιχοριακό** και **αιμομονοχοριακό**. Ο διχοριακός, είναι πιο εμφανής στη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης (μέχρι τον 4^ο μήνα) και είναι εμφανής η «μεγαλύτερη απόσταση» της εμβρυϊκής από τη μητρική κυκλοφορία. Μετά τον 4^ο μήνα, επειδή η πλακουντιακή μεμβράνη γίνεται εξαιρετικά λεπτή (2-4 μm), αυξάνεται ο ρυθμός της ανταλλαγής. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται ένας λεπτότερος αιμομονοχοριακός φραγμός που βοηθά στην αποτελεσματικότερη μεταφορά θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου προς το έμβρυο.

Το μητρικό αίμα φθάνει στο μεσολάχνιο χώρο με τις ελικοειδείς αρτηρίες (*κλάδοι των μητριαίων αρτηριών*) που τροφοδοτούν το μυομήτριο, τον φθαρτό και τον πλακούντα. Αυτές εισέρχονται τελικά στους μεσολάχνιους χώρους και επειδή έχουν στενό αυλό, εμφανίζουν αυξημένη αρτηριακή πίεση (**περίπου 80 mm Hg**). Η

ώθηση του αίματος στον μεσολάχνιο χώρο διευκολύνεται και από την κάθετη διάταξη των αρτηριδίων προς το τοίχωμα της μήτρας, που αυξάνει την ταχύτητα ροής προς τον μεσολάχνιο χώρο. Αντίθετα, η παράλληλη διάταξη των μητριαίων φλεβών προς το τοίχωμα της μήτρας ελαττώνει την ταχύτητα παροχέτευσης από τον μεσολάχνιο χώρο προς τη φλεβική μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, όπου η μέση πίεση είναι **8 mm Hg**. Έτσι, καταφέρνει να δημιουργηθεί ο κατάλληλος «χρόνος» που απαιτείται για την αναπνευστική (*ανταλλαγή οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα, μονοξειδίου του άνθρακα με διάχυση*) και τροφική (*ανταλλαγή αμινοξέων, υδατανθράκων, ελεύθερων λιπαρών οξέων, ηλεκτρολυτών, βιταμινών*) λειτουργία των χοριακών λαχνών, ενώ το μητρικό αίμα, στο επίπεδο του πλακούντα, βρίσκεται προσωρινά εκτός κάθε αγγειακού δικτύου. Στον πλακούντα προχωρημένης κύησης, ο συνολικός μεσολάχνιος χώρος περιέχει **>150 cm³ αίματος**, που ανανεώνεται **3 φορές / λεπτό**, και παρέχει στο έμβρυο **30 cm³ οξυγόνου το λεπτό**.

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι, να πραγματοποιηθεί μια συνολική εκτίμηση των διαφόρων παραγόντων που συμβάλλουν στη φυσιολογική κατάσταση και διεξαγωγή μιας κύησης σε αντιδιαστολή με αυτούς που εμπλέκονται άμεσα στην παθογένεση των ανεξήγητων επανειλημμένων αυτόματων αποβολών.

Πιο συγκεκριμένα, σκοπεύουμε με την εν λόγω διπλωματική εργασία, να εστιάσουμε στο ρόλο που παίζουν οι ιντερλευκίνες στην ομαλή έκβαση μιας κύησης, (*αυτές που ανήκουν στον Th1 καθώς και στον Th2 τύπο της ανοσολογικής απόκρισης, η αναλογία των οποίων κατά τη διάρκεια μιας ομαλής κύησης, θα πρέπει να είναι: **Th1<Th2***). Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνουμε μια εισαγωγική μελέτη στον όρο και κατόπιν στη σημασία των ιντερλευκινών στην πορεία μιας κύησης, ανεξαρτήτως της έκβασης που θα έχει.

Επίσης προσπαθούμε να κάνουμε αντιληπτό, πως ο βασικός αυτός διαχωρισμός των «καλών» από των «κακών» ιντερλευκινών, δεν είναι αρκετός για να εξηγήσει μια ενδεχόμενη διακοπή κύησης (*είτε αυτή υφίσταται για πρώτη φορά, είτε είναι κατ’*

επανάλειψιν), αφού η ύπαρξη των πολυμορφισμών των διαφόρων ιντερλευκινών που μπαίνουν στο ερευνητικό προσκήνιο, ανατρέπουν τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα και θέτουν θεμέλια για την περαιτέρω διεξαγωγή μελετών, με στόχο τόσο την έγκαιρη διάγνωσή τους (προγεννητικός έλεγχος) όσο και την εφαρμογή νεών και πιο στοχευμένων για την εκάστοτε περίπτωση θεραπειών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΟΙ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

3.1.1. Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Η **αυτόματη αποβολή** είναι, σύμφωνα με τον ορισμό που δίνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), η εξαγωγή από τη μήτρα της μητέρας ενός κυοφορήματος ή εμβρύου βάρους 500gr ή λιγότερο (περίοδος κυοφορίας 4 - 22 εβδομάδες). Συνήθως αποτελεί μεμονωμένο γεγονός και συχνότατα ακολουθείται από επιτυχή κύηση. Σύμφωνα με πρόσφατα στατιστικά στοιχεία 10-15% των κυήσεων οδηγούνται σε αυτόματη αποβολή κυρίως στο 1^ο τρίμηνο κύησης (8^η εβδομ. – 15^η εβδομάδα), ενώ το 70% έχουν επόμενη επιτυχή εγκυμοσύνη [54].

Ως **καθ' έξιν αποβολές** αποκαλούνται οι επαναλαμβανόμενες συνεχείς αποβολές, τριών ή περισσότερων κλινικά αναγνωρισμένων κυήσεων (έως την 24η εβδομάδα κύησης) και αφορούν το 1% των ζευγαριών [55]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι καθ' έξιν αποβολές συμβαίνουν μέσα στις πρώτες 14 εβδομάδες της κύησης, ενώ ο κίνδυνος για μελλοντικές αποβολές αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των αποβολών που είχε το ζευγάρι προηγουμένως [56] και σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία της γυναίκας.

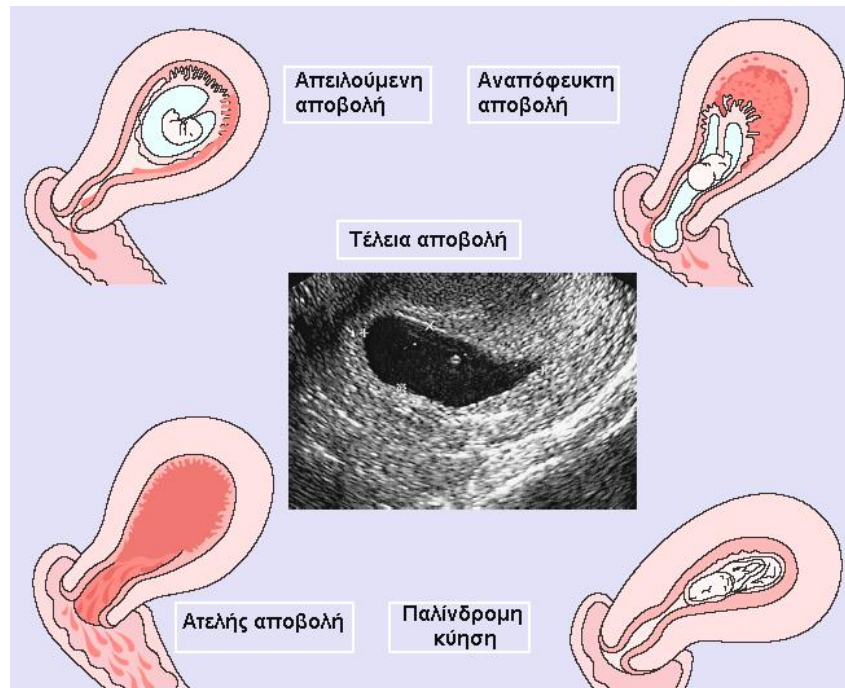
Οι καθ' έξιν αποβολές ταξινομούνται σε:

1. **Πρωτοπαθείς** (αναφέρεται σε γυναίκες που έχουν τρεις ή περισσότερες συνεχόμενες αυτόματες αποβολές, με τον ίδιο σύντροφο και καμία κύηση μετά την 20^η εβδομάδα)
2. **Δευτεροπαθείς** (αναφέρεται σε γυναίκες που έχουν τρεις ή περισσότερες συνεχόμενες αυτόματες αποβολές, με τον ίδιο σύντροφο, μετά την γέννηση ενός παιδιού ή μετά από έναν ενδομήτριο θάνατο)

3.1.2. ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Ανάλογα με την κλινική εικόνα που παρουσιάζεται σε κάθε περίπτωση διακρίνουμε διαφορετικούς τύπους αυτόματων αποβολών. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι απώλεια αίματος, η οποία προέρχεται από την κοιλότητα της μήτρας και τον τράχηλο και εμφανίζεται στον κόλπο της γυναίκας. Η ποσότητα μπορεί να ποικίλει από μερικές

σταγόνες έως βαριά αιμορραγία με θρόμβους που συνήθως ακολουθείται από κοιλιακούς πόνους και πόνους στη μέση.



Όταν η απώλεια αίματος είναι μικρή, ο πόνος είναι έως ήπιος, ο τράχηλος είναι κλειστός και η μήτρα στην ψηλάφηση είναι στο σωστό για την ηλικία κύησης μέγεθος, πρόκειται για **απειλούμενη αποβολή**. Συνήθως σε αυτήν την περίπτωση η αιμορραγία και ο πόνος υποχωρούν και η κύηση προχωρεί ομαλά. Αν στοιχεία της κύησης παραμείνουν μέσα στην κοιλότητα της μήτρας μετά από αποβολή πρόκειται για **ατελή αποβολή**. Στις περιπτώσεις όπου το έμβρυο πεθαίνει χωρίς να αποβληθεί από την μήτρα, η κατάσταση καλείται **παλίνδρομος κύηση**. Η διάγνωση του τύπου της αυτόματης αποβολής γίνεται μέσω κολπικού υπερήχου, σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό του επιπέδου της **β-χοριακής γοναδοτροπίνης**. Στην περίπτωση της παλίνδρομης κύησης όπως και στην ατελή αποβολή, η ασθενής υποβάλλεται σε γενική αναισθησία, για να υποστεί καθαρισμό της μήτρας από τα νεκρά στοιχεία, ώστε έτσι να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας και φλεγμονής. Όταν το έμβρυο και ο πλακούντας αποβληθούν από την μήτρα μιλούμε για πλήρη αποβολή [54].

3.1.3. Η ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Για την ανεξήγητη υπογονιμότητα και τις αυτόματες αποβολές πολλοί παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνοι και αντιμετωπίζονται από τη σύγχρονη γυναικολογία, ενώ μεγάλο ποσοστό των αυτόματων αποβολών είναι αγνώστου αιτιολογίας. Κατατάσσονται στις παρακάτω κύριες κατηγορίες [57], καθεμία από τις οποίες μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με τις άλλες :

➤ **Γενετικοί παράγοντες.** Το μεγαλύτερο ποσοστό των αυτόματων αποβολών οφείλεται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες του εμβρύου, οι οποίες είτε κληρονομούνται από

τους γονείς, είτε δημιουργούνται *de novo* [58]. Στις αιτίες αυτές θα μπορούσε να οφείλεται και η αδυναμία σύλληψης, αν σκεφτεί κανείς ότι η υπογονιμότητα πολλών ζευγαριών πιθανόν να υποκρύπτει παλινδρομήσεις που δεν γίνονται αντιληπτές [59]. Το ποσοστό των εμβρύων που φέρουν μια χρωμοσωματική ανωμαλία υπερβαίνει το 50% των περιπτώσεων στις καθ' ἑξιν αποβολές 1^{ου} τριμήνου κυρίως. Από αυτές τις περιπτώσεις, ποσοστό **86%** οφείλονται σε *αριθμητικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες*, **6%** σε *δομικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες* και **8%** σε *μωσαϊκισμό* [60]. Τα ωάρια ή τα ωκύτταρα είναι πιο ευαίσθητα από τα σπερματοζωάρια στο φαινόμενο του μη-αποχωρισμού των χρωμοσωμάτων. Ο μη αποχωρισμός συμβαίνει σε 80% των περιπτώσεων κατά τη διάρκεια της μείωσης στη γυναίκα και ιδιαίτερα κατά τη πρώτη μειωτική διαίρεση [61]. Όλες οι ομάδες χρωμοσωμάτων ανευρίσκονται στις ανευλοειδίες, αλλά υπάρχει μια σημαντική τάση για μη-αποχωρισμό των ακροκεντρικών ομάδων D και G ή της ομάδας G μόνο [62], όπως έχει αναφερθεί μετά από μελέτες σε αυτόματα αποβληθέντα έμβρυα. Η δεύτερη συχνότερη ανωμαλία είναι, η διπλοειδία ως αποτέλεσμα ανωμαλίας στη διαδικασία ωρίμανσης, δηλαδή η αποτυχία της αποβολής πολικών σωματίων στη πρώτη μειωτική διαίρεση. Η προχωρημένη μητρική ηλικία είναι ο μόνος καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για λάθη στην I και II μειωτική διαίρεση. Έχει βρεθεί ότι το 50% των γυναικών ηλικίας έως 35 ετών εμφανίζουν καθ' ἑξιν αποβολές, ενώ το ποσοστό αυξάνεται σε 80 % όταν η ηλικία της γυναίκας είναι μεγαλύτερη των 35 ετών. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από τη συχνότητα των χιασμάτων, η οποία μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας και συνοδεύεται από την παραγωγή μονοσθενών χρωμοσωμάτων [62]. Το 5% των ζευγαριών που εμφανίζουν καθ' ἑξιν αυτόματες αποβολές, φέρουν έμβρυο με δομική χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία στο 50% των περιπτώσεων κληρονομείται από γονέα που είναι φορέας μετατόπισης ή αναστροφής, ενώ στο υπόλοιπο 50% δημιουργείται *de novo* τη στιγμή της σύλληψης, λόγω ανωμαλιών στη μειωτική διαίρεση [62]. Οι πιο κοινές δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι ισορροπημένες αμοιβαίες μετατοπίσεις και μεταθέσεις τύπου Robertson, ενώ αν οι δομικές ανωμαλίες είναι κληρονομήσιμες, συνιστάται προγεννητικός έλεγχος σε επόμενη εγκυμοσύνη καθώς είναι αυξημένος ο κίνδυνος γέννησης παιδιού με δομική χρωμοσωματική ανωμαλία. Άλλος ένας γενετικός παράγοντας που φέρεται να ευθύνεται για την πρόκληση αυτόματων αποβολών, είναι η απενεργοποίηση κατά 90% του *χρωμοσώματος X μητρικής ή πατρικής προέλευσης στη μητέρα* [63]. Η απενεργοποίηση του χρωμοσώματος X είναι κανονικά μια τυχαία διαδικασία που συμβαίνει στα πρώτα στάδια της εμβρυογένεσης με αποτέλεσμα το μητρικό χρωμόσωμα X να αδρανοποιείται περίπου τόσο συχνά όσο το πατρικό χρωμόσωμα X. Στην εκλεκτική αδρανοποίηση παρατηρείται έκφραση είτε του μητρικού είτε του πατρικού χρωμοσώματος X σε ποσοστό περισσότερο από 90% στα περιφερειακά λευκοκύτταρα, και έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζεται συχνότερα μεταξύ των γυναικών που έχουν τάση για επαναλαμβανόμενη αποβολή [63]. Μια εξήγηση αυτού του φαινομένου είναι ότι οι γυναίκες φορείς υπολειπόμενων φυλοσύνδετων θνησιγόνων γονιδίων, ενδέχεται να παρουσιάζουν εκλεκτική απενεργοποίηση του X μητρικής ή πατρικής προέλευσης και να είναι επιρρεπείς στις καθ' ἑξιν αυτόματες αποβολές [57]

➤ **Ανατομικοί παράγοντες.** Ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας είναι δυνατόν να προκαλέσουν αποβολή, συνήθως γιατί εμποδίζουν τη σωστή εμφύτευση του εμβρύου και είναι οι ανωμαλίες στο σχήμα της μήτρας (*μονόκερος, δίκερος, δίδελφος κλπ*) και τα διαφράγματα της μήτρας. Οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας αποτελούν μία μεγάλη ομάδα με διαφορετικές παθολογικές περιπτώσεις, των οποίων η σημασία για τις επανειλημμένες αποβολές διαφέρει ανάλογα με την συγκεκριμένη ανωμαλία. Εκ γενετής ανωμαλίες κατασκευής, όπως δίκερος και διαφραγματοφόρος μήτρα θεωρούνται υπεύθυνες για το 5% των καθ' έξιν αποβολών, αλλά τα αποτελέσματα από ένα διορθωτικό χειρουργείο είναι δύσκολο να εκτιμηθούν. Δομικές ανωμαλίες, οι οποίες προκαλούν ανεπάρκεια τραχήλου, εκτιμάται ότι είναι υπεύθυνες επίσης για το 5% των περιπτώσεων. Αποτελεί μια αιτία αποβολών συνήθως 2^{ου} τριμήνου και χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του τραχήλου να παραμείνει κλειστός καθώς το αναπτυσσόμενο έμβρυο πιέζει με το βάρος του το έσω τραχηλικό στόμιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται περίδεση. Ο τράχηλος πιθανώς να έχει τραυματιστεί από προηγούμενες τοκετούς ή χειρουργεία.

➤ **Θρομβοφιλικές αιτίες.** Στη θέση εμφύτευσης του εμβρύου ιστολογικά φαίνεται συμφόρηση των αγγείων του ενδομητρίου, ρήξη του τοιχώματός του και αιμορραγίες με επακόλουθες νεκρώσεις της περιοχής τροφοδοσίας του εμβρύου που έχουν σαν αποτέλεσμα την απόρριψή του [64]. Αυτές αποδίδονται κυρίως σε γενετικές βλάβες παραγόντων πήξης του αίματος, οι οποίες έχουν κληρονομηθεί από τον ένα ή και από τους δύο γονείς της γυναίκας [65]. Πρόκειται για τις περιπτώσεις της σημειακής μετάλλαξης στον παράγοντα FV Leiden και της μετάλλαξης G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης [66]. Η αντιμετώπιση γίνεται με τη χορήγηση ουσιών που παρεμποδίζουν την πήξη του αίματος. Στις περιπτώσεις αυτές συνήθως δε διαπιστώνεται ο λόγος που προκαλεί τη θρομβοφιλική προδιάθεση.

➤ **Ορμονικές διαταραχές** (ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, διαταραχές LH, διαταραχές προλακτίνης, διαταραχές θυρεοειδούς, σακχαρώδης διαβήτης). Συστηματικές ενδοκρινικές παθήσεις έχουν συσχετισθεί με αποβολές σε ποσοστό 29%. Διαβητικές έγκυες με αυξημένη αιμοσφαιρίνη A_{1C} στο 1^ο τρίμηνο είναι υψηλού κινδύνου για αποβολές και εμβρυϊκές ανωμαλίες. Οι γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες που υπερεκκρίνουν LH έχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο υπογονιμότητας όσο και καθ' έξιν αποβολών. Η συχνότητα των πολυκυστικών ωοθηκών, όταν η διάγνωση γίνεται με υπερηχογραφικά κριτήρια σε γυναίκες με αποβολές είναι 41% σε σχέση με το 22% του γενικού πληθυσμού. Ιστορικό υπογονιμότητας υπάρχει στο 25-30% των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές. Πιο συχνά οφείλεται σε διαταραχές της ωορρηξίας και συνήθως έχει κακή πρόγνωση για τις επόμενες κύσεις. Εμμένουσα αυξημένη FSH ανευρίσκεται σε ποσοστό 1-2% και συνήθως απαιτείται σε τέτοιες περιπτώσεις διερεύνηση και τυχόν πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας.

➤ **Ανοσολογικές διαταραχές.** Αν και το έμβρυο είναι «ξένο» ως προς την μητέρα, οι περισσότερες κύσεις δεν οδηγούνται σε ανοσολογική απόρριψη. Όταν αυτό συμβεί, έχουν προηγηθεί ανοσολογικές αντιδράσεις εναντίον οποιουδήποτε παράγοντα του συστήματος πλακούντα - εμβρύου. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να συμβούν στην αρχή της κύησης ή σε προχωρημένη εγκυμοσύνη και μπορεί να επαναλαμβάνονται σε κάθε

εγκυμοσύνη, αποτελώντας την αιτία των επανειλημμένων αυτών αποβολών σε ποσοστό 40%. Τα πατρικά ιστικά στοιχεία που καθορίζουν ποιος είναι ως άτομο (δηλαδή ως βιολογική γενετική μονάδα) ο υποψήφιος πατέρας, μεταφέρονται με τα σπερματοζωάρια του και αποτυπώνονται με την έναρξη της εγκυμοσύνης στο νεοσχηματισθέντα πλακούντα (εμβρυοτροφοβλάστη) της εγκύου γυναίκας. Στη συνέχεια όλες μαζί οι ιστικές πληροφορίες (που προέρχονται από τον πατέρα) κωδικοποιούμενες με γενετικές διαδικασίες καθορίζουν στο μόλις αρχόμενο πλακούντα ένα γενετικό τόπο που καλείται «**HLA - G αντιγόνο**», που σκοπό έχει κατά βάση να προειδοποιήσει την υποψήφια μητέρα ότι το «εμφύτευμα» είναι έμβρυο και να μην αντιδράσει εναντίον του με «εχθρική» διάθεση και συμπεριφορά. Αποτέλεσμα της «φιλικής» συμπεριφοράς του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας, απέναντι στο «HLA - G αντιγόνο» του πατέρα είναι η παραγωγή (από μέρους του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας) χρήσιμων ουσιών, που ονομάζονται «**δεσμευτικά αντισώματα**» ή «**προστατευτικά αντισώματα**». Ευνόητο είναι ότι η μη δημιουργία των «προστατευτικών αντισωμάτων», έχει σαν συνέπεια το θάνατο του πλακούντα, άρα και του εμβρύου. Επομένως, η προστασία του εμβρύου γίνεται με διάφορους τρόπους, κυρίαρχος των οποίων είναι η παρουσία των ειδικών προστατευτικών αντισωμάτων που δημιουργούνται από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος της υποψήφιας μητέρας σε απάντηση στα πατρικά μόρια του εμβρύου. Όμως υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί για τη μη απόρριψη του *εμφυτεύματος - εμβρύου*. Ένας από τους εξίσου σημαντικούς είναι και η μερική καταστολή από μέρους της μητέρας, ειδικών κυττάρων του ανοσολογικού της συστήματος που σκοπό έχουν να αντιδρούν αρνητικά απέναντι σε κάθε ξένο εισβολέα. Αυτά τα κύτταρα τα έχουμε ονομάσει «**φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα**» (NK). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ελέγχουν την υπέρμετρη διείσδυση της τροφοβλάστης στο φθαρτό (δηλαδή του εμβρύου μέσα στο ενδομήτριο της μήτρας), ελέγχουν τις τυχόν μικροβιακές λοιμώξεις στην εμβρυομητρική επιφάνεια και με τις ουσίες που εκκρίνουν (κυτταροκίνες) συμμετέχουν στη φυσιολογική ανάπτυξη της τροφοβλάστης και του εμβρύου. Από την άλλη πλευρά, επειδή είναι κύτταρα που δεν χρειάζονται ειδική αναγνώριση του στόχου τους για να ασκήσουν τις δράσεις τους, ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις να δρουν κυτταροτοξικά έναντι της τροφοβλάστης, δηλαδή στη περιοχή που εμφυτεύουμε το έμβρυο, χωρίς να υπάρχει κάποιος ειδικός εμφανής λόγος. Έτσι, λοιπόν, είναι πρωταρχικής σημασίας η γνώση της λειτουργικής κατάστασης των NK – κυττάρων στις γυναίκες με αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης, παρά τις ιδανικές συνθήκες διέγερσης - γονιμοποίησης – εμφύτευσης. Από εργαστηριακής πλευράς υπάρχουν εξειδικευμένες εξετάσεις που μας δίνουν πολύτιμες πληροφορίες αφενός, εάν υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις των NK-κυττάρων στο προ-εμφυτευτικό ενδομήτριο, αφετέρου, εάν αυτά τα κύτταρα έχουν ενεργό *φονικότητα* ειδικά εναντίον των κυττάρων του εμβρύου. Έτσι, πέρα από την απλή μέτρηση των NK - κυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα και στη μήτρα, ιδιαίτερη σημασία έχει να ελέγξουμε και να ξέρουμε τη λειτουργική κατάσταση (τη *φονικότητα*) αυτών των NK - κυττάρων, δηλαδή τι «δυναμικό» έχουν, γιατί αυτό προδικάζει την επιτυχία ή όχι μιας μελλοντικής κύησης.

➤ **Λοιμώδη νοσήματα.** Οι χρόνιες λοιμώξεις τόσο στον άνδρα, όσο και στη γυναίκα (μικροβιακές και κυρίως ιογενείς) αποτελούν θεμελιώδεις παράγοντες

υπογονιμότητας και ευθύνονται κατά ένα μικρό ποσοστό για την πρόκληση αυτόματων αποβολών [67]. Μικροοργανισμοί όπως το **Μυκόπλασμα** (*Mycoplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*) και το **Ουρεάπλασμα** (*Urealiticum*) έχοντας ως ορμητήριο τον προστάτη μειώνουν τη συγκέντρωση και την κινητικότητα του σπέρματος σε χαμηλά επίπεδα στον άνδρα, ενώ παράλληλα προσβάλλουν και το ενδομήτριο με αποτέλεσμα να σχετίζονται άμεσα με αυτόματες αποβολές. Τα **Χλαμύδια** (*Chlamydia*), είναι ο κύριος υπαίτιος για τις αποφράξεις των σαλπίνγων και σοβαρότατη αιτία για εξωμήτρια σαλπινγική εγκυμοσύνη. Άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση καθ'έξιν αποβολών είναι: **Bacterial vaginosis**, **Toxoplasma gondii** (τοξοπλάσμωση), **Λιστέρια** (*Listeria monocytogene*), σύφιλη, ελονοσία, βλεννόρροια κ.α. Μεγάλο ποσοστό (50%) γυναικών με πρόβλημα σύλληψης εμφανίζει αύξηση των κυττάρων NK που στη συντριπτική πλειοψηφία οφείλεται στην παρουσία **ερπητοϊών** (*HSV, herpes simplex virus*), στο αίμα των γυναικών. Επίσης ιοί όπως ο **parvovirus B19**, η **ερυθρά** (*Rubella*), ο **μεγαλοκυτταροϊός** (*CMV, cytomegalovirus*) ευθύνονται για την πρόκληση αυτόματων αποβολών. Η παρουσία αντίστοιχων ιών στο σπέρμα ενέχει φόβο για την κάθετη μετάδοσή τους στο έμβryo. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία του εμβρύου για επαρκή πολλαπλασιασμό, την απόρριψη του μολυσμένου εμβρύου από τους αμυντικούς μηχανισμούς της γυναίκας και ενδεχομένως τη δημιουργία λειτουργικών προβλημάτων στο έμβryo που μπορούν να φανούν σε πρώιμες ή όψιμες φάσεις της κύησης. Η παρουσία αυτών των μολυσματικών παραγόντων πρέπει να ερευνάται σε κάθε περίπτωση υπογονιμότητας και να αντιμετωπίζονται στο ζευγάρι ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιβιοτικών και συχνή παρακολούθηση του τίτλου των αντισωμάτων.

➤ **Περιβαλλοντικοί παράγοντες.** Παρόλο που το ανθρώπινο έμβryo είναι καλά προστατευμένο στη μήτρα, συγκεκριμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες – τερατογόνα– διαβιβάζονται μέσω της πλακουντιακής κυκλοφορίας από τη μητέρα στο έμβryo. Ο πλακούντας λειτουργεί ως «εντερικό σύστημα» για την παροχή θρεπτικών ουσιών στο έμβryo, ως «πνεύμονας» για την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα και ως «νεφρός» για τη ρύθμιση του όγκου των υγρών στο έμβryo και για τη διάθεση των άχρηστων μεταβολιτών στην κυκλοφορία της μητέρας. Επιπλέον ο πλακούντας είναι ένας εξαιρετος ενδοκρινής αδένας πολλαπλών λειτουργιών, ικανός να συνθέτει και να εκκρίνει πολλών ειδών πρωτεϊνικές και στεροειδείς ορμόνες (*FSH, LH, προγεστερόνη, β-χοριακή γοναδοτροπίνη, πλακουντιακό γαλακτογόνο, ανδρογόνα, οιστρογόνα*), οι οποίες επηρεάζουν το μεταβολισμό της μητέρας και του κύηματος. Υπάρχουν πολλοί τύποι τερατογόνων και το φάσμα των πιθανών φαινοτυπικών αποτελεσμάτων τους συνεχίζει να επαναπροσδιορίζεται. Τα βαριά μέταλλα όπως ο μόλυβδος και ο υδράργυρος, οι οργανικοί διαλύτες, τα φυτοφάρμακα, το οινόπνευμα, και η ακτινοβολία ιονισμού είναι επιβεβαιωμένα περιβαλλοντικά τερατογόνα. Μερικές από τις κατηγορίες φαρμάκων όπως ρετινοειδή, μη στεροειδείς ορμόνες, αντιφλεγμονώδη, κυτταροτοξικά (*Cytotec, methotrexate*), δερματολογικά (*Tegretol*), η θαλιδομίδη (*Thalidomidae*), έχουν τερατογενή επίδραση στο έμβryo και μπορεί να προκαλέσουν την αυτόματη αποβολή του. Τέλος η καφεΐνη, το κάπνισμα τσιγάρων και η υπερθερμία θεωρούνται ότι έχουν πιθανή τερατογόνο δράση. Η επίδραση του τερατογόνου ποικίλλει

ανάλογα με το στάδιο εμβρυϊκής ανάπτυξης στο οποίο συμβαίνει η έκθεση. Αν η περίοδος έκθεσης είναι από τη γονιμοποίηση μέχρι την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου (έως 15 μέρες μετά τη γονιμοποίηση), η επίδραση του τερατογόνου είναι καθολική ή μηδενική. Είτε ο παράγοντας επιδρά σε αρκετά κύτταρα ώστε να οδηγήσει στον εμβρυϊκό θάνατο και να προκαλέσει την αυτόματη αποβολή του, είτε επιδρά σε λίγα κύτταρα οπότε το έμβρυο είναι σε θέση να τα διορθώσει αποτελεσματικά. Κατά την περίοδο της οργανογένεσης (18^η - 60^η μέρα), η έκθεση σε τερατογόνα μπορεί να προκαλέσει ανατομικές δυσμορφίες, ενώ κατά την περίοδο εμβρυϊκής ανάπτυξης (2^ο – 3^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης), μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της αύξησης, θνησιγένεια ή καθυστερημένη νοητική ανάπτυξη [65].

➤ **‘Άγνωστα αίτια.** Μεγάλος αριθμός αιτιών των καθ’ ἑξίν αποβολών παραμένει άγνωστος (50-75% των ζευγαριών). Στις γυναίκες που δεν βρίσκεται κάποια αιτία θα πρέπει να διευκρινισθεί ότι οι πιθανότητες να γεννήσουν είναι 75% μόνο με υποστηρικτική αγωγή. Έτσι τυχόν εμπειρική θεραπεία σε τέτοιες γυναίκες δεν έχει θέση και απαιτείται μόνο ψυχολογική υποστήριξη.

3.2. ΟΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ανοσολογία είναι δυνατόν να οριστεί ως η ιατρική επιστήμη, η οποία μελετά την ανοσία, την αντίδραση δηλαδή στην εισβολή «ξένων» μικροοργανισμών (*αντιγόνων*), όπως τα μικροβιακά καθώς και ορισμένες πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες και μακρομόρια, ανεξάρτητα από τις φυσιολογικές ή παθολογικές συνέπειες μιας τέτοιας αντίδρασης.

Διακρίνονται δύο μορφές της ανοσίας:

- **Η φυσική - μη ειδική**
- **Η ειδική – επίκτητη**

Η διάκριση αυτών των δύο αυτών κύριων μηχανισμών, δεν πρέπει να θεωρείται λειτουργικά απόλυτη, γιατί συχνά στοιχεία της μη ειδικής ανοσίας, συμμετέχουν σε λειτουργίες της ειδικής και αντίστροφα.

3.2.1. Η ΦΥΣΙΚΗ – ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Η φυσική ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Ορίζεται το σύνολο των διαφόρων ανατομικών, κυτταρικών και μεταβολικών παραγόντων, οι οποίοι εμποδίζουν, τόσο την είσοδο όσο και την πολλαπλασιασμό/διασπορά των μικροβίων.

Οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας προϋπάρχουν της μόλυνσης, έχουν τη δυνατότητα άμεσης δράσης έναντι των αντιγόνων, λειτουργώντας με τον ίδιο τρόπο κάθε φορά που η απειλή, επαναλαμβάνεται.

Στους βασικούς της φυσικής ανοσίας, περιλαμβάνονται:

- Φυσιολογικοί και χυμικοί φραγμοί, όπως τα επιθήλια και τα αντι-μικροβιακά συστατικά των διαφόρων επιθηλιακών επιφανειών, το pH και η θερμοκρασία του σώματος.
- Διαλυτοί παράγοντες, όπως συστατικά του συμπληρώματος και πρωτεΐνες οξείας φάσης.
- Διάφορα κύτταρα, όπως φαγοκύτταρα (*ουδετερόφιλα και μακροφάγα*) αλλά και φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα.
- Πρωτεϊνικοί διαβιβαστές, όπως οι κυτταροκίνες, οι οποίοι όχι μόνο συντονίζουν αλλά και ρυθμίζουν τις περισσότερες δραστηριότητες των κυττάρων της φυσικής ανοσίας.

Οι παραπάνω μηχανισμοί προστατεύουν τον οργανισμό από τα εξωγενή παθογόνα μέχρι να αναπτυχθούν και να δράσουν οι μηχανισμοί της ειδικής ανοσίας, επηρεάζουν την εξέλιξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης και συμμετέχουν στην αντιμετώπιση του αντιγόνου κατά τη δραστική φάση της.

Έτσι λοιπόν, διακρίνονται οι παρακάτω δύο κύριες κατηγορίες παραγόντων της φυσικής ανοσίας:

- **Παρεμπόδιση της εισόδου των μικροβίων:** *1) το δέρμα*, το οποίο όταν είναι ακέραιο αποτελεί σημαντικό φραγμό. Είναι ευρέως γνωστό ότι η απολέπιση της επιπολής στιβάδας του δέρματος, συμβάλλει στη συνεχή απομάκρυνση βακτηρίων, ενώ τα λιπαρά οξέα του ιδρώτα αλλά και το γαλακτικό οξύ, εμποδίζουν την ανάπτυξη μικροβίων. *2) οι βλεννογόνοι* αποτελούν επίσης βασικό φυσικό φραγμό, του οποίου η αμυντική ικανότητα ενισχύεται και από άλλους παράγοντες, όπως η βλέννη, η οποία παρεμποδίζει την προσκόλληση των διαφόρων μικροοργανισμών στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος, ενώ οι κινήσεις του κροσσώτου επιθηλίου, ο βήχας και ο παρμός, τους εξωθούν προς τα έξω. Τα IgA αντισώματα, το σάλιο, το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου, λυσοζύμη στα δάκρυα και στις ρινικές εκκρίσεις, αποτελούν επίσης σημαντικούς αμυντικούς φραγμούς. *3) ο «ανταγωνισμός» μεταξύ φυσιολογικής χλωρίδας και εισβολέων.*

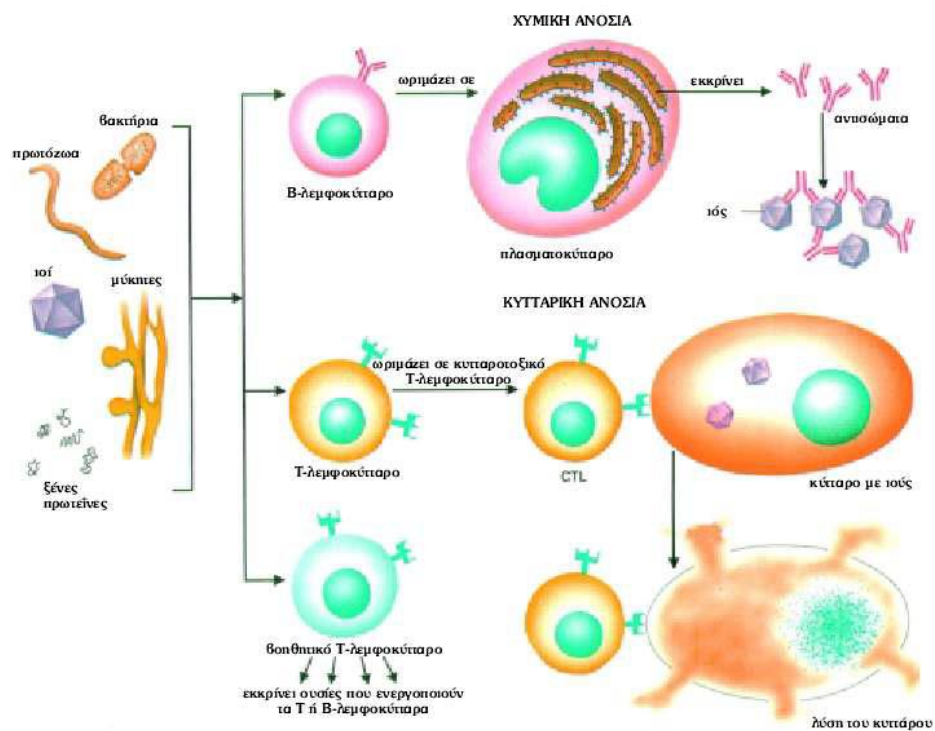
- **Παράγοντες μετά την είσοδο των μικροβίων:** Διακρίνονται οι χυμικοί παράγοντες και η φαγοκυττάρωση. Οι σπουδαιότεροι χυμικοί παράγοντες είναι, *το συμπλήρωμα* (παράγοντες B και C9), *οι πρωτεΐνες οξείας φάσης* (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ινωδογόνο, α1-αντιθρυψίνη, α2 μικροσφαιρίνη), η λυσοζύμη, η οποία διασπά την πεπτιδογλυκάνη του κυτταρικού τοιχώματος ορισμένων μικροβίων και οι ιντερφερόνες, σημαντικότετοι παράγοντες με αντιικοί δράση. Η φαγοκυττάρωση, αποτελεί βασική αμυντική λειτουργία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, των μακροφάγων των ιστών, των ηωσινόφιλων, των βασεόφιλων, των κυττάρων Kupffer, κτλ.

3.2.2. Η ΕΙΔΙΚΗ – ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

Αυτή η μορφή ανοσίας, αναπτύσσεται ως αντίδραση στην εισβολή των παθογόνων μικροοργανισμών και προσαρμόζεται ειδικά σε αυτούς. Η ειδική ανοσία έχει διακριθεί σε δύο κύριους τομείς:

➤ Στη **χυμική ανοσία**, η οποία μεσολαβεί από τα αντισώματα, κύτταρα του αίματος, τα οποία παράγονται από τα Β κύτταρα και στοχεύουν στην ειδική εξουδετέρωση των αντιγόνων – εισβολέων αφού πρώτα τους αναγνωρίσουν. Η χυμική ανοσία, αποτελεί τον κατ' εξοχήν προστατευτικό μηχανισμό, έναντι των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και των τοξινών τους.

➤ Στην **κυτταρική ανοσία**, η οποία ενεργοποιείται από τα Τ-κύτταρα, τα οποία συνήθως συνεργάζονται με τα φαγοκύτταρα για την καταστροφή για την καταστροφή των μικροβίων. Η κυτταρική ανοσία, εξυπηρετεί την καταστροφή ενδοκυττάρων μικροβίων, όπως είναι οι ιοί και ορισμένα βακτήρια, προάγοντας την ενδοκυττάρια καταστροφή τους ή τη λύση των μολυσμένων κυττάρων. Τα χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσίας, είναι **η ειδικότητα**, η ικανότητα δηλαδή ειδικής ανοσιακής απάντησης για κάθε είδους αντιγόνο όπως και για καθένα από τα επιμέρους δομικά στοιχεία των πολύπλοκων πρωτεϊνικών και πολυπεπτιδικών αντιγόνων. **Η ετερογένεια**, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο στο ανοσοποιητικό σύστημα να αντιδρά σε μια τεράστια ποικιλία αντιγόνων. **Η μνήμη**, η οποία αυξάνει την έκταση και την ικανότητα της ανοσιακής απάντησης, στην επαναλαμβανόμενη έκθεση στο αντιγόνο. **Η αυτορύθμιση**, που επιτρέπει στο ανοσιακό σύστημα να επανέρχεται σε κατάσταση «ηρεμίας» μετά από την αντιμετώπιση του κάθε αντιγονικού ερεθίσματος και τέλος, **η διάκριση του «εαυτού» από το «ξένο»**, δηλαδή η ικανότητα να αναγνωρίζει και να αντιδρά στα ξένα αντιγόνα και να μην αντιδρά στα αντιγόνα που συναντώνται στον οργανισμό. Αυτό γίνεται μέσω καταστροφής ή αδρανοποίησης των λεμφοκυττάρων εκείνων που κατά την εμβρυική ζωή είναι ικανά να αναγνωρίζουν τα εαυτού αντιγόνα. Η απουσία αντίδρασης στα αντιγόνα, ονομάζεται ανοσολογική ανοχή. Η αδυναμία εκδήλωσης ανοσολογικής ανοχής έναντι των εαυτού αντιγόνων, οδηγεί στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων [68].



Εικόνα 1.25: Χυμική και κυτταρική ανοσία

3.2.2.1. ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ

Κάθε είδους ειδική ανοσιακή απάντηση, αρχίζει με την αναγνώριση του ξένου αντιγόνου, που οδηγεί στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων που είναι υπεύθυνα γι' αυτή, με αποτέλεσμα την κινητοποίηση μηχανισμών που μεσολαβούν την εξουδετέρωση του αντιγόνου.

➤ **Η φάση της αναγνώρισης:** συνίσταται στη σύνδεση των ξένων αντιγόνων με ειδικούς επιφανειακούς λεμφοκυτταρικούς υποδοχείς.

➤ **Η φάση της ενεργοποίησης:** περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση αυτών των λεμφοκυττάρων. Ο πολλαπλασιασμός περιλαμβάνει διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις των ειδικών για κάθε αντιγόνο λεμφοκυτταρικών κλώνων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αντίστοιχων λεμφοκυτταρικών πληθυσμών. Η διαφοροποίηση περιλαμβάνει τη μετατροπή των λεμφοκυττάρων από κύτταρα αναγνώρισης, σε κύτταρα ικανά να εξουδετερώνουν τα ξένα αντιγόνα.

➤ **Η δραστική φάση:** είναι το στάδιο της ανοσιακής απάντησης κατά το οποίο τα ειδικά ενεργοποιημένα από το αντιγόνο λεμφοκύτταρα, εκδηλώνουν τη δράση τους προς εξουδετέρωση του αντιγόνου και λέγονται **ανοσοδραστικά (effector)** κύτταρα.

Εκτός από αυτά, συμμετέχουν και μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας, όπως η υποβοήθηση φαγοκυττάρωσης αντιγόνων συνδεδεμένων με αντισώματα και η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος από τα αντισώματα. Επίσης, τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα εκκρίνουν τις κυτταροκίνες, πρωτεϊνικές ορμόνες που ενισχύουν τη δράση των φαγοκυττάρων και κινητοποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση.

3.2.3. ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Διακρίνονται στα λεμφοκύτταρα, **τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** και τα **δραστικά ή τελεστικά κύτταρα**. Τα λεμφοκύτταρα, διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς και παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίκτητη ανοσία. Διακρίνονται με βάση επιφανειακές πρωτεΐνες που έχουν την ονοματοδοσία “**CD**” (*cluster of differentiation, ομάδα διαφοροποίησης*) με έναν αριθμό που τις συνοδεύει π.χ. **CD4**. Οι επιφανειακές αυτές πρωτεΐνες αναγνωρίζονται από μονοκλωνικά αντισώματα και αφορούν στάδια διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων. Διακρίνονται στα **B** και τα **T λεμφοκύτταρα**.

Τα B λεμφοκύτταρα, παράγουν τα αντισώματα και είναι υπεύθυνα για την χυμική ανοσία. Διαθέτουν αντιγονικούς υποδοχείς που είναι μεμβρανικοί τύποι αντισωμάτων και οι οποίοι προσδένουν τα αντιγόνα που είναι είτε στην επιφάνεια μικροοργανισμών ή κυττάρων είτε είναι διαλυτά [69].

Τα T λεμφοκύτταρα φέρουν αντιγονικούς υποδοχείς που αναγνωρίζουν πρωτεϊνικά αντιγόνα, τα οποία είναι προσδεμένα σε ειδικά μόρια που τα παρουσιάζουν. Τα ειδικά αυτά μόρια, είναι τα μόρια του **Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC)** και βρίσκονται στην επιφάνεια των λεγόμενων αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (**Antigen Presenting Cells, APCs**).

Οι πρωτεΐνες MHC ονομάζονται και ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (**Human Leukocyte Antigens, HLA**) επειδή ανακαλύφθηκαν πρώτη φορά, σαν αντιγόνα των λευκοκυττάρων. Τα γονίδια που τα κωδικοποιούν αποτελούν τον γενετικό τύπο HLA και είναι εξαιρετικά πολυμορφικά, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχουν πολλά διαφορετικά αλληλία σε διαφορετικά άτομα ενός πληθυσμού. Διακρίνουμε δύο τύπους μορίων MHC:

- 1) Τα μόρια **MHC τάξης I**, που αποτελούνται κυρίως από τα **HLA-A, HLA-B και HLA-C** και
- 2) Τα μόρια **MHC τάξης II**, που αποτελούνται κυρίως από τα **HLA-DR, HLA-DP και HLA-DQ**.

Τα MHC II , εκφράζεται στα APCs, μακροφάγα και B λεμφοκύτταρα, ενώ τα MHC I, εκφράζεται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα. Αυτό εξηγεί γιατί τα CD4 + βοηθητικά λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα δενδριτικά, τα μακροφάγα και τα B- λεμφοκύτταρα, ενώ τα κυτταρολυτικά CD8+ (CTLs) φονεύουν οποιοδήποτε κύτταρο έχει μολυνθεί από ιό [70].

Τα T λεμφοκύτταρα επίσης διακρίνονται σε δυο κύριες ομάδες: **1) Τα CD4 + λεμφοκύτταρα ή βοηθητικά (helper T-cells)** που βοηθούν τα B-λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα και τα φαγοκύτταρα να φαγοκυτταρώνουν τους μικροοργανισμούς. **2) Τα CD8 + T λεμφοκύτταρα ή κυτταροτοξικά (cytotoxic T-cells)** που φονεύουν κύτταρα που περιέχουν ενδοκυττάρια παθογόνα. 3) Άλλη ομάδα λεμφοκυττάρων είναι **τα φυσικά κυτταροκτόνα ή NK-cells** που είναι συστατικά της φυσικής ανοσίας και επίσης καταστρέφουν κύτταρα που φέρουν ενδοκυττάρια παθογόνα.

Τα APCs, μεταφέρουν μετά την είσοδο τους από τα επιθήλια, πρωτεϊνικά αντιγόνα των παθογόνων μικροοργανισμών στους επιχώριους λεμφαδένες, όπου και τα παρουσιάζουν στα T λεμφοκύτταρα για αναγνώριση. Παρέχουν επίσης ένα δεύτερο σήμα για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων. Αυτό γίνεται μέσω μορίων στην επιφάνειά τους που ονομάζονται **συνδιεγέρτες (co-stimulators)**, οι οποίοι συνδέονται με υποδοχείς στα T λεμφοκύτταρα. Άλλοι τύποι είναι τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα και τα B λεμφοκύτταρα. Τέλος, τα δραστικά κύτταρα εξαλείφουν τα εισβάλλοντα παθογόνα και εκτός από τα λεμφοκύτταρα είναι και άλλα λευκοκύτταρα, όπως τα κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα), τα μονοκύτταρα/μακροφάγα κ.α.

3.2.3.1. Η «ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ» ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ

Η αναγνώριση του αντιγόνου από το αντίσωμα γίνεται σε δομικά στοιχεία του αντιγόνου που ονομάζονται **επίτοποι**. Η ισχύς που συνδέεται το αντιγόνο σε έναν επίτοπο του αντιγόνου, ονομάζεται **συγγένεια (affinity)** της αλληλεπίδρασης. Εκφράζεται με την **σταθερά διάστασης K_b**, που ορίζεται σαν η μοριακή συγκέντρωση του αντιγόνου που απαιτείται, ώστε να καταληφθούν τα μισά από τα διαθέσιμα μόρια του αντισώματος σε ένα διάλυμα. Επομένως, όσο πιο χαμηλή είναι η K_b, τόσο μεγαλύτερη είναι η συγγένεια (δηλαδή απαιτείται μικρή συγκέντρωση αντιγόνου για τα μισά διαθέσιμα μόρια Ab). [71]. Η ολική ισχύς πρόσδεσης που αφορά την σύνδεση ενός πολυσθενούς αντιγόνου με το αντίσωμα, είναι πολύ μεγαλύτερη από την συγγένεια ενός μόνο δεσμού μεταξύ αυτών. Η συνολική ισχύς σύνδεσης ονομάζεται **συνάφεια (avidity)**.

Μετά την είσοδο των παθογόνων στον οργανισμό, παράγονται κυτοκίνες από μακροφάγα/επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται στα σημεία εισόδου και με αυτόν τον τρόπο, αρχίζει η ωρίμανση των **δενδριτικών κυττάρων (dendritic cells , DCs)** που έχουν προσλάβει τα αντιγόνα. Χάνουν την προσκολλητικότητά τους στο ενδοθήλιο και έτσι μεταναστεύουν με την επίδραση χημειοκινών στους επιχώριους λεμφαδένες. Εδώ ωριμάζουν από κύτταρα που προσλαμβάνουν αντιγόνα σε κύτταρα που ο ρόλος τους είναι να παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα και να τα διεγείρουν. [72].

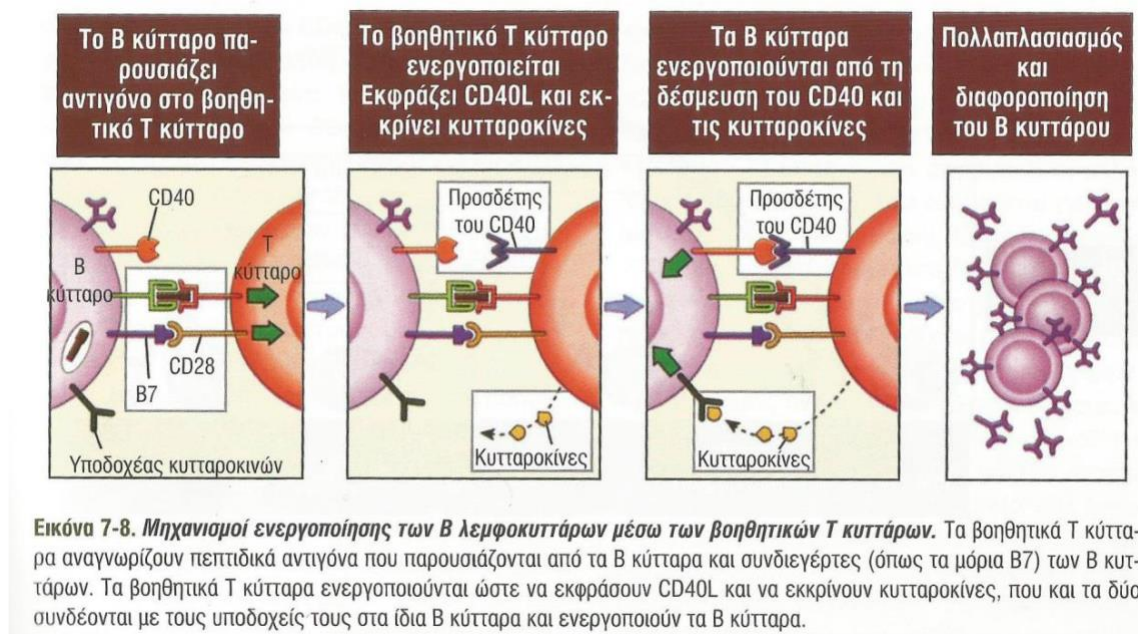
Τα ενδογενή πρωτεϊνικά αντιγόνα που προέρχονται από ιούς ή βακτήρια που πολλαπλασιάζονται στην κυτοσόλη, μέσα στο APC σχηματίζουν σύμπλοκο με το MHC τάξης I μόριο. Αυτό το σύμπλοκο σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του APC και κατόπιν απελευθερώνεται και μεταφέρεται δια του ενδοθηλιακού συστήματος Golgi στην μεμβράνη του κυττάρου.

Τα εξωγενή πρωτεϊνικά αντιγόνα που προέρχονται από βακτήρια ή παράσιτα που εισέρχονται στο APC μέσω φαγοκύτωσης, σχηματίζουν σύμπλοκο με το MHC τάξης II μόριο που συντίθεται στα ριβοσώματα. Η σύνδεση γίνεται κατά την μεταφορά δια του συστήματος Golgi σε κάποιο σημείο της πορείας τους και σύντηξης με τα ενδοσώματα που περιέχουν τα αντιγονικά πεπτίδια. Μεταφέρονται κατόπιν στην μεμβρανική επιφάνεια του κυττάρου. Τα πεπτιδικά αντιγόνα που συνδέονται με τα τάξης II MHC αναγνωρίζονται από τα CD4 + T λεμφοκύτταρα, τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα (*helper cells*). Αυτά τα λεμφοκύτταρα βοηθούν τα B λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα.

Τα ενδογενή αντιγόνα, που παρουσιάζονται από MHC τάξης I, αναγνωρίζονται από τα CD8 + T λεμφοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε κυτταροτοξικά και σκοτώνουν τα μολυσμένα κύτταρα. [73].

3.2.3.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ T - ΒΟΗΘΗΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Στη διαδικασία παραγωγής αντισωμάτων σημαντική είναι η αλληλεπίδραση των βοηθητικών **CD4+ T-cells** με τα **B-cells**, που πραγματοποιείται στο θύμο, λεμφικό ιστό και σπλήνα. Τα B κύτταρα που είναι ειδικά για ένα πρωτεϊνικό αντιγόνο για να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν προς πλασματοκύτταρα που παράγουν αντισώματα, πρέπει να συναντήσουν ένα βοηθητικό T κύτταρο στα λεμφικά όργανα, το οποίο θα είναι ειδικό για ένα από τα πεπτίδια του συγκεκριμένου αντιγόνου [74]. Τα B κύτταρα μετά την πρόσδεση στους αντιγονικούς τους υποδοχείς πρωτεϊνικών αντιγόνων, τα επεξεργάζονται και τα παρουσιάζουν στα CD4+ βοηθητικά T-cells, αφού τα συνδέσουν, μέσω της αλληλεπίδρασης του CD40 υποδοχέα που εκφράζεται στα B κύτταρα με τον **προσδέτη CD40 (CD40 ligand)** που εκφράζεται στα T κύτταρα, με τα MHC τάξης II μόρια.



3.2.4. Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΗΤΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μητρικό ανοσοβιολογικό σύστημα είναι ενεργό, και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μπορεί να συμβάλλει στην εμβρυική καταστροφή. Μέχρι τώρα με ένα ολοφάνερα ενεργό ανοσοβιολογικό σύστημα της μητέρας, οι μητέρες συνήθως φαίνεται να ανέχονται παρά να απορρίπτουν τα γενετικά διαφορετικά έμβρυά τους. Πολλαπλοί μηχανισμοί αποτελούν το θεμέλιο της εκπληκτικής προθυμίας των μητέρων να ανεχθούν γενετικά διαφορετικούς εμβρυικούς ιστούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως είναι για παράδειγμα, τα αντιγόνα του μείζοντος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex MHC), τα οποία στους ανθρώπους ονομάζονται **αντιγόνα των λευκοκυττάρων του ανθρώπου (human leukocyte antigens – HLA)**.

3.2.5. ΤΟ ΜΕΙΖΟΝ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ (MHC I ΚΑΙ II) ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

Τα μόρια MHC τάξης I και II είναι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες με σχετικά κοινή δομή και λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, τα τάξης I μόρια, αποτελούνται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες την **α** (ή βαριά αλυσίδα) και την **$\beta 2$ μικροσφαιρίνη ($\beta 2$ - microglobulin)**, ενώ τα τάξης II μόρια, σχηματίζονται από δύο αλυσίδες, τις **α** και **β** . Τα

γονίδια του MHC του ανθρώπου βρίσκονται στον **κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 6**, ενώ τα γονίδια της **β2 μικροσφαιρίνης** στο **χρωμόσωμα 15**. Η περιοχή του MHC εκτείνεται σε 4 Mb και κωδικοποιεί τουλάχιστον 130 λειτουργικά γονίδια. Αυτά που έχουν περιγραφεί καλύτερα είναι τα κλασικά **HLA τάξης Ia**, τα οποία ονομάζονται: **HLA-A, -B, -C**. Στον άνθρωπο βέβαια έχουν βρεθεί και τρία μη κλασικά **γονίδια τάξης I ή Ib**, που όλα κωδικοποιούν και για την β2 μικροσφαιρίνη και ονομάζονται: **HLA-E, -F, -G**.

Τέλος υπάρχει και μια γονιδιακή περιοχή **τάξης III**, από όπου κωδικοποιούνται **πρωτεΐνες συμπληρώματος (C4)** και **οι κυτταροκίνες TNFα,β** [75]. Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας έχει δυο βασικά πλεονεκτήματα για την άμυνα του οργανισμού απέναντι στην επίθεση πληθώρας παθογόνων. Πρώτον είναι πολυγονιδιακό, δηλαδή έχει πολλά διαφορετικά γονίδια τάξης I και II που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες με διαφορετική ειδικότητα σύνδεσης αντιγονικών επιτοπίων και δεύτερον είναι πολυμορφικό, δηλαδή υπάρχουν πολλαπλά αλληλόμορφα για κάθε γονίδιο με αποτέλεσμα να αυξάνει περισσότερο το φάσμα πεπτιδίων που αναγνωρίζονται. Ένα βασικό χαρακτηριστικό του πλακούντα, είναι η απουσία έκφρασης τάξης II αντιγόνων του κύριου συμπλόκου ιστοσυμβατότητας, τόσο από την συγγειοτροφοβλαστική όσο και τη λαβυρινθική τροφοβλαστική ζώνη. Η διέγερση της έκφρασης των τάξης II πρωτεϊνών, οδηγεί σε αποβολή [76]. Τέλος, η αλληλεπίδραση της λαχνώδους τροφοβλάστης με τάξης II αντιγόνα, τόσο σε φυσιολογικό πλακούντα, όσο και σε πλακούντα από γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών οφείλεται σε πρόσδεση τάξης II αντιγόνων σε υποδοχείς που αναπτύσσονται στην περιοχή των λαχνών [77]. Ενώ η απουσία τάξης II αντιγόνων από τους τροφοβλάστες, εξασφαλίζει την ανοσογονικότητα του πλακούντα και η ύπαρξη μη κλασικών τάξης I μορίων, εξασφαλίζει την αλλοαναγνώριση του εμβρύου και την ενεργοποίηση του μητρικού οργανισμού [78].

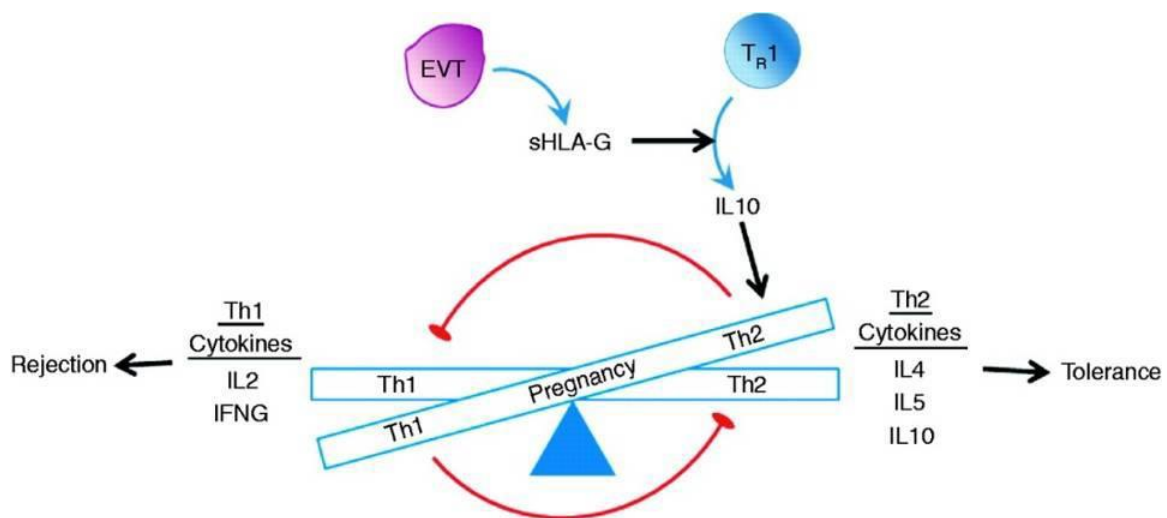
3.2.5.1. Ο ΛΟΓΟΣ Th1/Th2 ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

Η ανταπόκριση από την παρουσία των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων στο ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα, μπορεί να χαρακτηριστεί ανάλογα από τον τύπο των κυτταροκινών που παράγονται και να ταξινομηθεί στα εξής υποσύνολα:

- **T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα 1 (T Helper 1 Cells – Th1)**
- **T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα 2 (T Helper 2 Cells - Th2)**

Η χαρακτηριστική κυτταροκίνη των ανθρώπινων **Th1** κυττάρων, είναι η **ιντερφερόνη (IFN – γ)**, ενώ των **Th2** κυττάρων είναι οι **ιντερλευκίνες 4, 5 και 9 (IL-4, IL-5 και IL-9)**.

Η κάθε κυτταροκίνη, παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του αντίστοιχου υποσυνόλου της, περιορίζοντας ταυτόχρονα την επέκταση του άλλου.



Εικόνα 35: Η διαφοροποίηση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων στον τύπο Th1 και στον τύπο Th2 βοηθητικών λεμφοκυττάρων. Η λειτουργία του ενός τύπου, αυτόματα ακυρώνει τη λειτουργία του άλλου

Αυτή τους η λειτουργία, είναι καθοριστικής σημασίας για την επιβίωση του εμβρύου σε περιπτώσεις κύησης. Ενώ, τα Th2 κύτταρα, προϋπάρχουν στο μητρικό φθαρτό σε μια κατάσταση ενωρίς κύησης, τα Th1 κύτταρα επικρατούν στο ενδομήτριο μη εγκυμονούντων γυναικών, ειδικά κατά την ωοθυλακική φάση του έμμηνου κύκλου. Γι' αυτό ο *λόγος [Th1/Th2]*, αυξάνεται στο μέγιστο στο ενδομήτριο κατά την ωοθυλακική φάση και μειώνεται σημαντικά κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, αγγίζοντας τα χαμηλότερα επίπεδά του στον ενωρίς φθαρτό. Εξάλλου, η προγεστερόνη διεγείρει την ανοσολογική απόκριση του τύπου Th2, μειώνοντας τις κυτταροκίνες της φλεγμονής και επιτρέποντας την επιβίωση του εμβρύου.

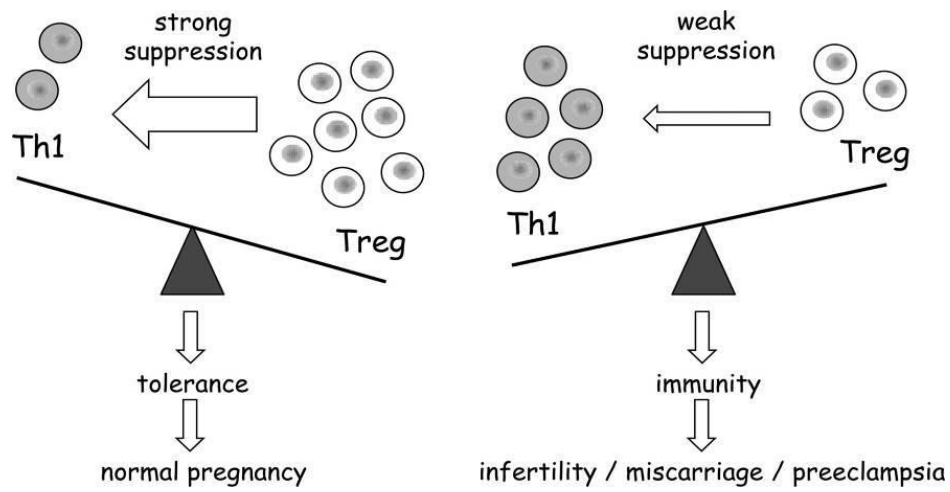
3.2.5.2. Η ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ Τ-ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ Η ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΣΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ως ρυθμιστικά T- λεμφοκύτταρα, ορίζονται τα **CD4+** και **CD8+**, τα οποία είναι ικανά να καταστείλουν παθολογικές ή αυτοάνοσες καταστάσεις. Κατά την κύηση, ο ρόλος των **T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων (CD4+)** , της **ιντερλευκίνης 2 (CD25)**, του **μεταγραφικού παράγοντα Foxp3** και των **T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (T-Regulatory cells – Treg cells)** είναι σχετικός.

Η μεταγραφική πρωτεΐνη Foxp3, ελέγχει μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών διεργασιών μια εκ των οποίων είναι η ανάπτυξη και λειτουργικότητα των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων. Ανευρίσκεται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στα CD4+ + CD25 λεμφοκύτταρα του θύμου αδένος και στα περιφερικά λεμφοκύτταρα με αυτό το δείκτη [79].

Η κυκλοφορία των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων αυξάνεται κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, φτάνει στο υψηλότερο σημείο κατά το δεύτερο τρίμηνο και μειώνεται με τον τοκετό. Τα οιστρογόνα προωθούν την εμβryo-μητρική ανοχή με το να αυξάνουν τα T- ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα, ενώ η προγεστερόνη αυξάνει τις αναλογίες των

T-ρυθμιστικών CD4+CD25+ κυττάρων καθώς και της ιντερλευκίνης 10 (IL-10) και ενισχύει την κατασταλτική τους δράση. [80].



Εικόνα 36: Η ανεπάρκεια στον αριθμό των T- ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και/ή η κατασταλτική τους λειτουργικότητα σχετίζεται με την υπογονιμότητα /τις αποβολές /την προεκλαμψία.

Ένας υπο-πληθυσμός των T-λεμφοκυττάρων που διαφέρει από τα Th1, Th2 και τα Treg κύτταρα είναι τα Th17 κύτταρα. Σε περιπτώσεις ανεξήγητων καθ' έξιν αποβολών, τα Treg κύτταρα μειώνονται, ενώ τα Th17 κύτταρα αυξάνονται τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στο φθαρτό. Τα **Tregs** είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της κύησης και τα χαμηλά τους επίπεδα, μοιραία οδηγούν σε διάφορες επιπλοκές. Γι' αυτό το λόγο περιπτώσεις γυναικών με ανεξήγητες καθ' έξιν αποβολές παρουσιάζουν μειωμένα ποσοστά κυττάρων Tregs σε αίμα και πλακούντα.

3.2.5.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ «ΦΥΣΙΚΩΝ – ΦΟΝΕΩΝ» ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

Ο βασικός πληθυσμός των **NK κυττάρων στη μήτρα (uterus NK cells / uNK cells)** κατά την πρώτη φάση της κύησης είναι τα **CD56+/CD16-/CD3-(bright) NK κύτταρα**. Ο αριθμός τους μειώνεται από το μέσο περίπου της κύησης και εξαφανίζονται στο τέλος αυτής. Τα uNK cells, επηρεάζονται από ορμόνες του φύλου και ιδίως από την προγεστερόνη. Τα NK κύτταρα του φθαρτού έχουν πολύ μικρότερα επίπεδα κυτταροτοξικότητας σε σχέση με αυτά του περιφερικού αίματος. Μπορούν να

πολλαπλασιάζονται στη λειτουργική στοιβάδα του ενδομητρίου, χωρίς όμως να συμβαίνει η κλασσική ανοσολογική απάντηση στη θέση εμφύτευσης και αυτό γιατί, τα τροφοβλαστικά κύτταρα δεν διεγείρουν τα NK κύτταρα και λεμφοκύτταρα του φθαρτού έχουν «πτωχή» ανοσολογική απόκριση στα ερεθίσματα του ενδομητρίου.

Σημαντική είναι επίσης, η δράση των κυτταροκινών των NK κυττάρων στην ακεραιότητα του ενδομητρίου αλλά και στην όλη διαδικασία ανάπτυξης, διαφοροποίησης και μετανάστευσης των κυττάρων της τροφοβλάστης. Τα NK κύτταρα του φθαρτού παράγουν: **GSF-1**, **GM-CSF**, **TNF α** , **IFN γ** , και **TGF β** . Έχει βρεθεί πως η αναλογία, **{CD56+/CD16-/CD3- NK κυττάρων / τα ολικά NK κύτταρα του περιφερικού αίματος}**, είναι ικανοποιητικός δείκτης για να εξάγουμε συμπεράσματα για την πιθανότητα που εμφανίζει μια κύηση όσον αφορά την εμφύτευση και την ολοκλήρωσή της. Αν ο συνολικός αριθμός των NK κυττάρων αυξηθεί, χωρίς παράλληλη αύξηση των CD56+/CD16-/CD3- NK κυττάρων, τότε υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες για αυτόματη αποβολή του κυήματος. [81].

3.3. ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΩΝ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

3.3.1. ΟΙ ΑΛΛΟΑΝΟΣΕΣ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Το κύημα, δεδομένου ότι φέρει γενετικό υλικό τόσο μητρικής όσο και πατρικής προέλευσης, αποτελεί για τον οργανισμό της εγκύου, ένα «ημι-αλλομόσχευμα». Ένα μόσχευμα δηλαδή, το οποίο φέρει και «ξένα στοιχεία», ως προς εκείνα του οργανισμού της μητέρας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το «ημι-αλλομόσχευμα», εγκαθίσταται στο τοίχωμα της μήτρας και αναπτύσσεται, χωρίς να διεγείρει το ανοσολογικό της σύστημα. Το φαινόμενο αυτό, φαίνεται να πηγαίνει αντίθετα με τους κανόνες λειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος. Βασικό στοιχείο για την κατανόηση αυτής της ειδικής ανοσολογικής απόκρισης, αποτελούν οι δομές του πλακούντα.

Πιο συγκεκριμένα, στην αρχή εμφανίζεται μια **αντίδραση απόρριψης**, κατά του κυήματος, τύπου **Th1**, κατά την οποία εκκρίνονται: **IL-2**, **IFN- γ** και **TNF α** . Σύντομα όμως αυτή μεταστρέφεται σε **Th2** απάντηση, κατά την οποία παράγονται: **IL-4**, **IL-5**, **IL-6**, **IL-10**, **IL-12**, **IL-13**, **TGF- β** κυτταροκίνες καθώς και άλλοι αυξητικοί παράγοντες. Αυτό βοηθάει στην αύξηση του πλακούντα και στην ομαλή πορεία της κύησης. Η αδυναμία μεταστροφής της Th1 σε Th2 απάντηση, έχει ως αποτέλεσμα, την απόρριψη – απώλεια του κυήματος.

Διάφοροι παράγοντες, όπως το stress, αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις, οι οποίοι εμφανίζουν και διατηρούν την Th1 ανοσολογική κατάσταση, είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση των επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών. Φυσικά, σημαντικό ρόλο σε αυτούς τους μηχανισμούς, παίζουν τα κύτταρα «φυσικοί – φονείς» και πιο συγκεκριμένα αυτά του φθαρτού. Σε καταστάσεις επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών έχει

παρατηρηθεί, αύξηση του αριθμού των ενεργοποιημένων (**CD69+**) κυτταροτοξικών NK κυττάρων στο περιφερικό αίμα της εγκύου και ελάττωση των κατασταλτικών NK κυττάρων τοπικά στο ενδομήτριο [82].

Τα NK κύτταρα ασκούν την κυτταροτοξική τους δράση με 3 τρόπους:

- Την έκκριση διαλυτών λυτικών πρωτεϊνών (**περφορίνη**) που υπάρχουν αποθηκευμένες σε κοκκία του κυτταροπλάσματός τους
- Τη σύνδεση του Fc υποδοχέα για τις IgG1 και IgG3 (CD16) με τα αντίστοιχα μόρια IgG στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων (κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα).
- Μέσω της έκφρασης στη μεμβράνη τους του μορίου Fas-ligand, το οποίο επάγει την απόπτωση του κυττάρου-στόχου, που φέρει στην επιφάνεια του το μόριο Fas.

Οι τύποι υποδοχέων των NK κυττάρων (**Natural Killer Receptors- NKRs**) είναι: η **οικογένεια των KIR υποδοχέων (Killer Immunoglobulin-like Receptor)**, η οποία αναγνωρίζει τα κλασσικά HLA τάξης I μόρια, η **οικογένεια των υποδοχέων λεκτίνης C (C-type lectin receptors)**, που αναγνωρίζει τα μη κλασσικά HLA τύπου I μόρια, η **οικογένεια υποδοχέων ILTs ή LIRs (Immunoglobulin – like Transcripts)**, των οποίων οι συνδέτες δεν έχουν καθοριστεί και η **οικογένεια των NCRs (Natural Cytotoxicity Receptors)** επαγωγικών υποδοχέων (**NKp46, NKp30 και NKp44**), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση και τη λύση καρκινικών κυττάρων.

Αξιοσημείωτο είναι, ότι οι ιστοί του πλακούντα εκφράζουν τα μη κλασσικά HLA μόρια και από τα κλασσικά τα HLA-C αντιγόνα. Έτσι λοιπόν, δεδομένου ότι το έμβρυο αποτελεί ένα ημιαλλομόσχευμα, είναι δυνατόν να συμβεί αδυναμία αναγνώρισης των πατρικής προέλευσης HLA αντιγόνων του εμβρύου, από τους μητρικούς NK-KIR ανασταλτικούς υποδοχείς και αυτό να οδηγήσει σαν επακόλουθο, στην καταστρεπτική για το έμβρυο δράση των NK κυττάρων, είτε μέσω της έκκρισης των Th1 κυτταροκινών, είτε μέσω άμεσης κυτταροτοξικότητας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση αλλοάνοσων επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών, οφείλει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της σχέσης Th1/Th2 της ανοσιακής απάντησης (έλεγχος της μετάπτωσης από Th1 σε Th2) και μέτρηση των αντίστοιχων κυτταροκινών. Η HLA τυποποίηση του ζεύγους (για την αναζήτηση κοινών HLA αλληλίων σαν δείκτη ελαττωμένου αντιγονικού ερεθίσματος κατά την αρχική ανοσιακή απάντηση της εγκύου), εξακολουθεί να βρίσκεται στο προσκήνιο, παρόλο που στις μέρες μας δεν έχει ευρεία αποδοχή. Αυτό συμβαίνει διότι, επιτρέπει να εξαχθεί ο HLA φαινότυπος του εμβρύου και να φανεί η υποψία ύπαρξης NK-KIR κυτταροτοξικότητας [84].

Τέλος, η αναζήτηση στον ορό της εγκύου λεμφοκυτταρικών αντισωμάτων, έναντι των πατρικής προέλευσης HLA αντιγόνων του εμβρύου, έχει κάποια σχετική αξία στην πρόγνωση για την έκβαση της κύησης όταν στην περίπτωση που χρησιμοποιείται σαν θεραπευτική παρέμβαση (χορήγηση λεμφοκυττάρων)[83].

3.3.2. ΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Το συγκεκριμένο είδος αποτελεί το **Αυτοάνοσο Σύνδρομο Αναπαραγωγής (Reproductive Autoimmune Syndrome - RAS)** και χαρακτηρίζεται από αυτοάνοσες αντιδράσεις που επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη του πλακούντα και συνεπώς του εμβρύου. Το σύνδρομο RAS με βάση κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα διακρίνεται [85]:

- 1) Στο **Σύνδρομο Αποτυχίας της Αναπαραγωγής λόγω Αυτοανοσίας (Reproductive Autoimmune Failure Syndrome – RAFS)**
- 2) Στο **Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (Anti-Phospholipid Syndrome – APS)**

Τα δύο σύνδρομα έχουν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και διακρίνονται σε:

- **Πρωτοπαθή** (όταν δηλαδή παρουσιάζονται σε γυναίκες, χωρίς τη συνύπαρξη μιας αυτοάνοσης νόσου).
- **Δευτεροπαθή** (όταν εμφανίζονται στα πλαίσια μιας αυτοάνοσης νόσου).

Κλινικά κριτήρια για την εμφάνιση RAFS, περιλαμβάνουν ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου, αναστολή ανάπτυξής του, προεκλαμψία, ενδομητρίωση, αποκόλληση πλακούντα, κτλ. Εργαστηριακά κριτήρια για την ανίχνευση του συνδρόμου RAFS είναι η ανεύρεση διάχυτης υπεργαμμασφαιριναιμίας, αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αντιπηκτικών αντισωμάτων, κτλ.

Οι αποβολές εκείνες οι οποίες εντάσσονται στα πλαίσια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, είναι και οι πλέον αποδεκτές ως ανοσολογικής αιτιολογίας αποβολές. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με βασικά χαρακτηριστικά: φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις μικρών αγγείων σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, θρομβοπενία, επανειλημμένες αποτυχίες κύησης (>3 διαδοχικές προ ή εμβρυικές απώλειες ή >1 ανεξήγητους θανάτους εμβρύου μεγαλύτερο των 10 εβδομάδων)[86].

Τα φωσφολιπίδια συνδεδεμένα με πρωτεΐνες, έχουν αντιπηκτική δράση και λειτουργούν:

- 1) **Ως μόρια προσκόλλησης**, συγκρατώντας τα διαιρούμενα κύτταρα σε στενή επαφή μεταξύ τους, διευκολύνοντας έτσι την τροφοβλαστική σύνταξη και την ανάπτυξη του πλακούντα.
- 2) **Ως φίλτρο** για ουσίες από τη μητρική κυκλοφορία προς το έμβρυο και αντιστρόφως, για προϊόντα μεταβολισμού του εμβρύου προς την κυκλοφορία της μητέρας.

Στην οικογένεια των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (**anti-phospholipid antibodies – aPL**), αντισωμάτων δηλαδή έναντι των φωσφολιπιδίων ή/και έναντι των συνοδών πρωτεϊνών τους περιλαμβάνονται:

- το αντιπηκτικό του λύκου (**lupus anticoagulant-LA**)
- και τα αντισώματα: έναντι καρδιολιπίνης (**anticardiolipin-aCL**), έναντι β2-γλυκοπρωτεΐνης (**anti-beta2 glycoprotein I-antib2GPI**), έναντι φωσφατιδυλοσερίνης (**antiphosphatidylserine-aPS**), έναντι φωσφατιδυλαιθανολαμίνης (**antiphosphatidylethanolamine-aPE**), έναντι φωσφατιδυλγλυκερόλης (**antiphosphatidylglycerole-aPG**), έναντι φωσφατιδυλινοσιτόλης (**anti-**

phosphatidylinositol-aPI), έναντι φωσφατιδυλχολίνης (*antiphosphatidylcholine-aPC*) και έναντι φωσφατιδικού οξέος (*antiphosphatidic acid-aPA*).

Τα aPL, επηρεάζουν το σχηματισμό και εξέλιξη της συγκυτιοτροφοβλάστης. Στην πορεία της κύησης τα aPL, συσχετίζονται με αγγειοπάθεια του φθαρτού και θρομβώσεις του πλακούντα. Αντισώματα aPS και aPE εμποδίζουν τον σχηματισμό και διαφοροποίηση της συγκυτιοτροφοβλάστης. Αντισώματα aPC, aPS, aPG, aPI, aPE, στρέφονται κατά των ιστών του προ-εμβρύου.

Τέλος, είναι μεγίστης σημασίας να προσδιορίζονται, ο τίτλος, ο ισότυπος και η ειδικότητα των aPI, προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρόλος τους στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές. Το ιστορικό και οι κλινικές πληροφορίες, όπως π.χ. η ηλικία του απολεσθέντος εμβρύου καθώς επίσης και ευρήματα από την ιστολογική εξέταση του υλικού της αποβολής, έχουν καθοριστική σημασία για τον τύπο των aPI που θα αναζητηθούν [87], [88].

3.4. Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

3.4.1. ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Οι κυτταροκίνες είναι μικρά πρωτεϊνικά μόρια τα οποία σηματοδοτούν την διακυτταρική επικοινωνία και παράγονται από διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκύτταρα, μακροφάγα, T-βοηθητικά κύτταρα) ή μη (ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα δέρματος, κύτταρα λείων μυϊκών ινών του συνδετικού ιστού) [89].

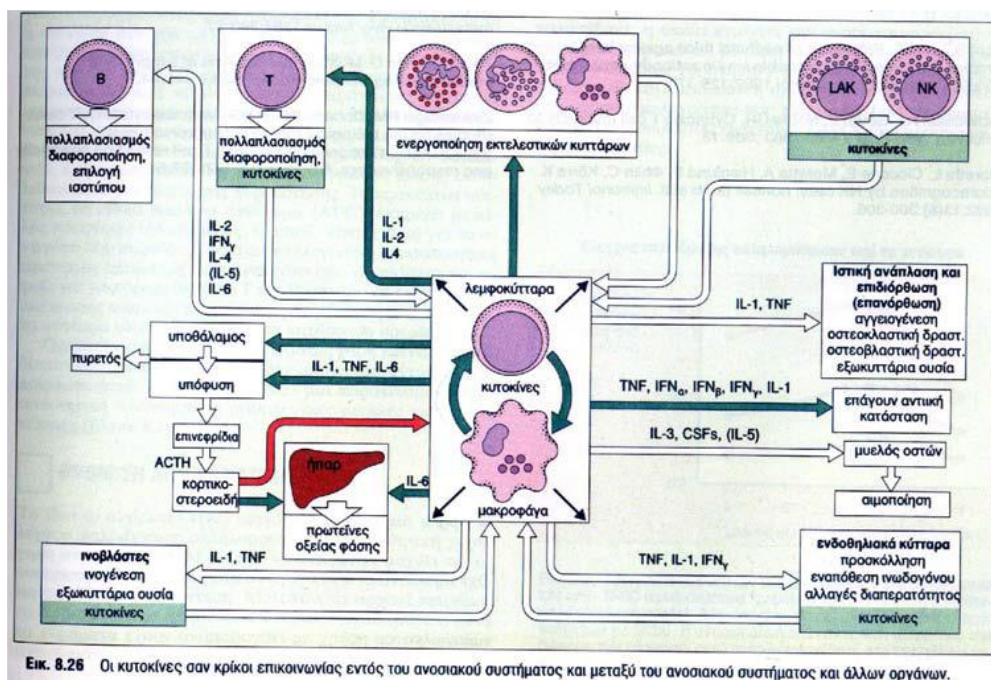
Η φυσιολογία και η δράση των κυτταροκινών είναι εξαιρετικά πολύπλοκη. Συχνά υπάρχουν ομάδες κυτταροκινών όπου η μία διεγείρει την έκκριση της άλλης.

Ορισμένες από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες στην κυτταρική απάντηση είναι: **οι ιντερλευκίνες (IL)** και πιο συγκεκριμένα **η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), η ιντερλευκίνη-12 (IL-12)**. Επίσης, μεγίστης σημασίας κυτταροκίνες είναι **ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF)** και **οι ιντερφερόνες (IFN)**. Αξίζει να σημειωθεί ότι η IL-1, η IL-6 και ο TNF, συμμετέχουν σε κάθε στάδιο της φλεγμονώδους διεργασίας και την προάγουν, ενώ οι υπόλοιπες κυτταροκίνες έχουν πιο ειδικό ρόλο στη διέγερση συγκεκριμένων κυττάρων άμυνας του ανοσολογικού συστήματος [90].

Λειτουργικά, οι κυτταροκίνες μπορούν να διακριθούν σε τέσσερις ομάδες:

- Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας, που εκκρίνονται από τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα υπό την επίδραση λοιμογόνων παραγόντων (*Ιντερφερόνες τύπου I, παράγοντας νέκρωσης όγκων, Ιντερλευκίνη-1, Ιντερλευκίνη-6, κ.α.*).
- Ρυθμιστικοί παράγοντες της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων, που παράγονται σε απάντηση της ειδικής αναγνώρισης του αντιγόνου από τα T κύτταρα (*Ιντερλευκίνη-2, Ιντερλευκίνη-4, αυξητικός παράγοντας βλαστικής μεταμόρφωσης-β*)
- Ρυθμιστικοί παράγοντες της ανοσιακής φλεγμονής, που ενεργοποιούν τα μη ειδικά δραστικά κύτταρα (*Ιντερφερόνη-γ, TNF-β, Ιντερλευκίνη-10, Ιντερλευκίνη-5, Ιντερλευκίνη-12*).
- Διεγερτικοί παράγοντες του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των λευκοκυττάρων, που παράγονται, τόσο από διεγερμένα λεμφοκύτταρα, όσο και από άλλα κύτταρα (*Ιντερλευκίνη-3, Ιντερλευκίνη-7, και αυξητικοί παράγοντες κοκκιοκυττάρων, μακροφάγων, κ.α.*).

Οι κυτταροκίνες ελέγχουν την ένταση και τη διάρκεια της ανοσολογικής απόκρισης με τη διέγερση ή την αναστολή της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού ή και της διαφοροποίησης διαφόρων κυττάρων, καθώς επίσης και με το να ρυθμίζουν την έκκριση αντισωμάτων ή άλλων κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από ένα λεμφοκύτταρο όταν αυτό ενεργοποιηθεί, μπορούν να επηρεάσουν και να ενεργοποιήσουν ένα ολόκληρο δίκτυο κυττάρων που βρίσκονται σε αλληλεπίδραση μεταξύ τους.



Ο τρόπος δράσης μερικών από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες περιγράφεται αναλυτικά:

1) **Ιντερλευκίνη-1 (IL-1):** Η IL-1, παρουσιάζει δύο υπότυπους που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, την *IL-1 α* και την *IL-1 β* . Οι υπότυποι συντίθενται σαν πρόδρομα μόρια, μετά την πρωτεολυτική διάσπαση των οποίων προκύπτουν οι τελικές πρωτεΐνες. Κύρια κυτταρική πηγή της IL-1, είναι τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα και λιγότερο άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί. Υποδοχείς της

IL-1, υπάρχουν σε πολλά κύτταρα και όταν απελευθερώνεται τοπικά, ασκεί ανοσορρυθμιστική δράση. Ειδικότερα, προωθεί τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων καθώς και την αύξηση και τη διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων. Καθώς εισέρχεται στην κυκλοφορία, ασκεί μαζί με τον παράγοντα TNF-α, συστηματική δράση, όπως η πρόκληση πυρετού, η καχεξία και η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ. In vitro πειράματα, ενοχοποιούν την IL-1, ως μεσολαβητή των σηπτικών φαινομένων.

2) **Ιντερλευκίνη-2 (IL-2):** Παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, και σε μικρότερες ποσότητες από τα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα. Λειτουργεί ως αυτοκρινής ή παρακρινής διεγέρτης του πολλαπλασιασμού των T και B λεμφοκυττάρων. Επάγει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών, κυρίως IFN-γ και IL-1, από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και εμφανίζει συνεργική δράση με άλλες, αναφορικά με τη διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων, προς κύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνη. Αυξάνει τη δραστηριότητα των NK κυττάρων και την κυτταροτοξική ικανότητα των μακροφάγων. Φαίνεται να έχει έμμεση δράση στη φλεγμονή μέσω της επαγωγής της σύνθεσης IFN-γ και IL-1.

3) **Ιντερλευκίνη-4 (IL-4):** Βασική της λειτουργία είναι η ρύθμιση των αλλεργικών αντιδράσεων. Επάγει την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων, στα οποία αυξάνει την έκφραση της κλάσης II HLA αντιγόνων, και αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων.

4) **Ιντερλευκίνη-5 (IL-5):** Η IL-5, παράγεται από τα Th2 κύτταρα και από τα ενεργοποιημένα βασεόφιλα των ιστών. Διεγείρει και ρυθμίζει διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων, παίζοντας ρόλο στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε έλμινθες.

5) **Ιντερλευκίνη-6 (IL-6):** Η IL-6 συντίθεται από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και άλλα κύτταρα, υπό την επίδραση της IL-1 και σε μικρότερο βαθμό του TNF. Η κυριότερη δράση της, είναι η διέγερση των ηπατοκυττάρων για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης. Η κατασταλτική δράση της IL-6 στη φλεγμονή ενδέχεται να οφείλεται και στην καταστολή παραγωγής άλλων κυτταροκινών, όπως του TNF. Η ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδης δράση της πιθανόν να σχετίζεται με τη ρυθμιστική της επίδραση στη λειτουργία του υποθαλαμο-ϋποφυσιακού άξονα.

6) **Ιντερλευκίνη-10 (IL-10):** Η IL-10 παράγεται από τα Th2 βοηθητικά T λεμφοκύτταρα, καθώς και από μερικά ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η βιολογική της δράση έγκειται στην αναστολή της παραγωγής κυτταροκινών (TNF, IL-1, IL-12, χημειοκίνες) από τα μακροφάγα και στην αναστολή των λειτουργιών των μακροφάγων κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων.

7) **Ιντερλευκίνη-12 (IL-12):** Αποτελεί τον ισχυρότερο διεγέρτη των NK κυττάρων, ενώ παράλληλα διεγείρει τη διαφοροποίηση των CD4+ T λεμφοκυττάρων, που δεν έχουν έλθει σε επαφή με το αντιγόνο, προς Th1 κύτταρα, καθώς και τη διαφοροποίηση των CD8+ T κυττάρων προς ώριμα, δραστικά κυτταρολυτικά κύτταρα.

8) **Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ):** Παράγεται από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν IL-2 και από όλα σχεδόν τα CD8+ T λεμφοκύτταρα. Μικρό μέρος της

παραγωγής της αποδίδεται στα NK κύτταρα. Η IFN- γ , είναι ο κυριότερος ενεργοποιητής των μακροφάγων. Η παρουσία της εξασφαλίζει τις συνθήκες που απαιτούνται για την επαγωγή της ενεργοποίησης των μακροφάγων από τα T λεμφοκύτταρα. Προάγει την προσκόλληση των CD4+ T λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο και επάγει τη σύνθεση, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παραγόντων της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.

9) **Παράγοντας Νεκρώσης Όγκου- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α):**

Σε μικρές συγκεντρώσεις λειτουργεί ως παρακρινής ή αυτοκρινής ρυθμιστής των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρρηνα προς καταστροφή των μικροβίων και διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών όπως της IL-1, IL-6, χημειοκινών, αλλά και του ίδιου του TNF, από τα μονοπύρρηνα.

10) **Τροποποιητικός Αυξητικός Παράγοντας- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β):** Ο TGF- β παράγεται από διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των T λεμφοκυττάρων, των οποίων, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, κατά διάφορους τρόπους, λειτουργώντας ως αρνητικός ρυθμιστικός παράγοντας της ανοσιακής απάντησης.

11) **Αυξητικοί παράγοντες:** Οι κυτταροκίνες αυτές, παράγονται από τα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα. Οι κυτταροκίνες που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων του μυελού, ονομάζονται αυξητικοί παράγοντες. Αυτοί είναι: α) ο **GM-CSF**, β) ο **G-CSF**, γ) ο **M-CSF**, δ) η **IL-3** και ε) η **IL-7** [91].

3.4.2. ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Η σύνδεση της εκάστοτε κυτταροκίνης στον κατάλληλο υποδοχέα, δίνει ένα σήμα σε μια σειρά διεργασιών που οδηγεί στην ενεργοποίηση ή αναστολή της μεταγραφής ενός αριθμού γονιδίων που σχετίζονται με την εν λόγω κυτταροκίνη. Η σύνδεση κυτταροκίνης-υποδοχέα, προκαλεί ένα διμερισμό ή πολυμερισμό των υποδοχέων. Το γεγονός αυτό ακολουθείται από ενεργοποίηση ενδοκυττάρων οδών, όπως η ενεργοποίηση κινασών που συνδέονται με τις κυτταροπλασματικές αλληλουχίες των υποδοχέων. Στη συνέχεια, φωσφορυλιώνονται διάφορα κυτταρικά υποστρώματα, τα οποία καταλήγουν στην παραγωγή ενεργών μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι μεταναστεύουν στον πυρήνα, όπου συνδέονται σε περιοχές γονιδίων που επάγονται από την αντίστοιχη κυτταροκίνη.

Δύο κύριες οικογένειες τυροσινικών κινασών που συνδέονται με τους υποδοχείς, εμπλέκονται στη μετάδοση σήματος από τους υποδοχείς τύπου I και II. Αυτές είναι οι JAK και Src κινάσες. Η ενεργοποίηση των JAK κινασών, ακολουθείται από φωσφορυλίωση κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών που μεταφέρουν το σήμα, όπως οι STAT (signal transducers and activators of transcription). Οι διάφορες κυτταροκίνες, ενεργοποιούν διαφορετικά μέλη των JAK και Src κινασών.

Η δράση κάθε κυτταροκίνης σε κάποιο τύπο κυττάρων, εξαρτάται από τους δρόμους σηματοδότησης που ενεργοποιεί καθώς και από την αλληλεπίδραση αυτών. Η κυτταρική απάντηση σε κάποια κυτταροκίνη, μπορεί να περιλαμβάνει κυτταρική ανάπτυξη, κυτταρική διαίρεση, ενεργοποίηση γονιδίων, διαφοροποίηση ή απόπτωση.

Υπάρχουν 4 δρόμοι που εμπλέκονται στη μετάδοση του σήματος μετά την ενεργοποίηση των υποδοχέων. Αυτοί είναι: 1) η οδός Ras/mitogen activated protein kinase pathway (**Ras/MAPK**), 2) η οδός της φωσφοινοσιτιδικής 3 κινάσης (**PI-3-kinase**), 3) η οδός των **STATs** και 4) οι οδοί που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο.

Η οδός Ras/MAPK, σχετίζεται κυρίως με κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αποτροπή της απόπτωσης. Πολλοί υποδοχείς τύπου I, ενεργοποιούν αυτή την οδό. Ο δρόμος της PI-3 κινάσης, είναι σημαντικός για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που προκαλείται από κυτταροκίνες όπως: οι IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 και GM-CSF.

Η οδός των STATs, ενεργοποιείται από όλα τα μέλη της οικογένειας των τύπου I υποδοχέων. Οι STATs, ενεργοποιούν, είτε άμεσα το μηχανισμό της μεταγραφής, είτε μετά τη σύνδεσή τους με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, π.χ. C-Jun [92].

3.4.2.1. Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΑΠΟ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΤΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα CD4⁺ Th κύτταρα, διακρίνονται σε υποπληθυσμούς ανάλογα με το προφίλ των κυτταροκινών που εκκρίνουν. Έτσι, τα Th1 κύτταρα, παράγουν κυρίως IFN- γ , IL-2 και TNF- β , προάγοντας την οψωνοποίηση, την ενεργοποίηση μακροφάγων και την επιβραδυνόμενη τύπου υπερευαισθησία. Οι Th2 κλώνοι, παράγουν IL-4, IL-5 και συχνά IL-6, IL-9, IL-10 και IL-13, προάγοντας τη χυμική ανοσία.

Τα Th1 κύτταρα, σχετίζονται με την κυτταρική ανοσία, δηλαδή φλεγμονώδεις αντιδράσεις που μεσολαβούνται από κύτταρα, ενώ τα Th2, σχετίζονται με τη χυμική ανοσία, δηλαδή με παραγωγή αντισωμάτων και αλλεργικές απαντήσεις.

Η διαφοροποίηση των Th κυττάρων προς Th1 ή Th2, επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως: οι ιδιότητες του ανοσογόνου, τα συνδιεγερτικά μόρια, η δόση του αντιγόνου, το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή, η δεσμευτική ικανότητα του πεπτιδίου για τα MHC τάξεως II, οι κυτταροκίνες του περιβάλλοντος (π.χ. η IL-12 διεγείρει την παραγωγή IFN- γ και την Th1 διαφοροποίηση, ενώ η IL-4 προάγει τη γένεση Th2 κυττάρων).

Πολλά CD8⁺ κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, εμφανίζουν ένα φάσμα κυτταροκινών, παρόμοια με τα Th1 κύτταρα και λέγονται Tc1 κύτταρα. Τα CD8⁺ κύτταρα, που παράγουν κυτταροκίνες τύπου Th2, συσχετίζονται με ρυθμιστικές και κατασταλτικές λειτουργίες [93].

3.4.3. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

Η εμφύτευση, αποτελεί μια ιδιαίτερα προγραμματισμένη διαδικασία και οι κυριότερες προϋποθέσεις για την επιτυχή έκβασή της, είναι ο απόλυτος συγχρονισμός της

ανάπτυξης του γονιμοποιημένου ωαρίου και του ενδομητρίου, η αύξηση της αγγειογένεσης και της αιμάτωσης της περιοχής εμφύτευσης, η διείσδυση των κυττάρων της τροφοβλάστης στο ενδοθήλιο του ενδομητρίου όπως και η ανοσολογική ανοχή της μητέρας, στο κατά το ημί-αλλογενές έμβρυο [94].

Η συμμετοχή των κυτταροκινών σ' αυτή τη διαδικασία, έχει προσδώσει σημαντικό ενδιαφέρον στις ήδη υπάρχουσες γνώσεις. Η σύνθεση, η έκκριση και κυρίως η επίδραση των κυτταροκινών στις διάφορες κυτταρικές μεμβράνες καθώς και η απελευθέρωσή τους στον περιβάλλοντα χώρο και η πολυλειτουργικότητα των υποδοχέων τους συμβάλλουν σημαντικά στο περιεμφυτευτικό ενδομήτριο και φυσικά στο έμβρυο.

Προκειμένου να επιτευχθεί η εμφύτευση της τροφοβλάστης, θα πρέπει να υπάρξει **‘απόλυτος συγχρονισμός’** μεταξύ ενδομητρίου και εμβρύου. Εάν το έμβρυο φτάσει προτού η μήτρα να έχει ακόμη υποστεί την κατάλληλη **‘φθαρτοειδή μεταμόρφωση’**, το έμβρυο δεν θα εμφυτευθεί. Από την άλλη, η καθυστέρησή του, πιθανόν να συμβάλλει σε απόρριψη της βλαστοκύστης. Έτσι έχει ορισθεί το **‘παράθυρο εμφύτευσης’**.

Οι IL-1 και IL-6, επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την έκκριση της χοριακής γοναδοτροπίνης από το πρώιμο έμβρυο αλλά και από την τροφοβλάστη του 1^{ου} τριμήνου. Μια άλλη πολύ σημαντική κυτταροκίνη όπως έχει καταδειχθεί από έρευνες είναι η IL-11. Αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την επιτυχή εμφύτευση, ενώ μελέτες σχετικά με την έκφραση των υποδοχέων της IL-11 σε στείρα πειραματόζωα, έχουν δείξει διαταραχές στο σχηματισμό του φθαρτού [95].

Η IL-6, αποτελεί έναν επίσης σημαντικό παράγοντα, ο οποίος εκκρίνεται από τη μήτρα κατά την περι-εμφυτευτική φάση. Η IL-6, ρυθμίζει την έκφραση του πλακουντιακού λακτογόνου (hPL), το οποίο μαζί με τη χοριακή γοναδοτροπίνη, αναστέλλουν την έκκριση της IL-2 και επάγουν την παραγωγή TNF. Με αυτόν τον τρόπο, οι δύο παράγοντες λειτουργούν σαν αυτοκρινή συστήματα, εφόσον ο TNF επιδρά στην παραγωγή της χοριακής γοναδοτροπίνης, μέσω της παραγωγής IL-6, γεγονός το οποίο αποτελεί ένα ακόμα επιχείρημα εις βάρος της χορήγησης αντι-TNF παραγόντων σε διαταραχές εμφύτευσης. Η IL-6, επιδρά στην παραγωγή μεταλλοπρωτεασών, της θεμέλιας ουσίας από τη διεισδύουσα τροφοβλάστη, διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη διαδικασία διείσδυσης.

Η ακριβής λειτουργία του ενδομητρίου πριν την εμφύτευση, δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως. Πάντως εξαρτάται απόλυτα από τη μετατροπή του φθαρτού υμένα, από την έκφραση μορίων προσκόλλησης και ενδεχομένως από την ευαισθητοποίηση στη λειτουργία ορισμένων πρωτεασών, επιτρέποντας τόσο την προσκόλληση και την επακόλουθη εισβολή του εμβρύου όσο και την εμφύτευση [96].

3.4.4. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Σημαντική φάση, θεωρείται η διαδικασία της νέο-αγγειογένεσης και η μετεξέλιξη των αρτηριών της μήτρας σε σπειροειδής αρτηρίες. Οι αντιδράσεις του μοντέλου Th1/Th2, περιλαμβάνουν το δόγμα ότι οι κυτταροκίνες τύπου Th1, προκαλούν αποβολή, ενώ οι τύπου Th2, είναι δυνατόν να επάγουν προστατευτικούς μηχανισμούς, καταστέλλοντας

κυρίως τα φυσικά κυτταροκτόνα, τα οποία διαδραματίζουν ρόλο εκτελεστικών κυττάρων στην αποβολή, όπως έχει αποδειχθεί από παλαιότερες έρευνες [97].

Σημαντικό αυξητικό παράγοντα για τα φυσικά κυτταροκτόνα της μήτρας, φαίνεται να αποτελεί η IL-15, ενεργοποιώντας τα κύτταρα αυτά και προσδίδοντάς τους, ισχυρές ικανότητες κυτταρόλυσης. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα με έλλειψη της IL-15, έχουν δείξει ότι εμφανίζονται διαταραχές στην ανάπτυξη των ενδομητρικών αρτηριών. Θεωρείται επίσης απαραίτητη για τα κύτταρα ‘φυσικούς-φονείς’ της μήτρας αλλά και για τα T-λεμφοκύτταρα, ώστε αυτά να ρυθμίζουν της διαταραχές αύξησης του πλακούντα, είτε της αγγειογένεσης. Σύμφωνα λοιπόν με τα πιο πάνω, φαίνεται ότι η IL-15, αποτελεί αποκλειστικό ρυθμιστή της ικανότητας διείσδυσης της τροφοβλάστης.

Σε άλλα πειραματικά μοντέλα, χωρίς προδιάθεση για αποβολή, η κατανομή και έκφραση της IL-18, είναι αυξημένη συγκριτικά με αυτά που έχουν προδιάθεση. Η IL-12 σε ορισμένες μελέτες έχει καταγραφεί ότι είναι αυξημένη σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, όμως καταστέλλεται στην αποβολή. Μαζί όμως με αυξημένα επίπεδα της IL-18, τότε φαίνεται πως συνεργατικά επάγουν τόσο καταστάσεις προεκλαμψίας όσο και αποβολών [98]. Φυσιολογικά ή και χαμηλά επίπεδα των IL-12 και IL-18, θεωρούνται ως και απαραίτητα για την επιτυχή εμφύτευση. Η παντελής όμως έλλειψή τους ή τα πολύ αυξημένα επίπεδά των δύο αυτών κυτταροκινών, σχετίζονται με σοβαρές διαταραχές της αγγειακής ανάπτυξης, είτε ακόμα και με απουσία δημιουργίας και μετασχηματισμού των σπειροειδών αρτηριών του ενδομητρίου.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ποσοτικές μεταβολές, αλλά ακόμα και διαταραχές στην κατανομή ορισμένων κυτταροκινών, είναι δυνατόν να καθορίζουν το εάν μια κυτταροκίνη θα επιδράσει θετικά ή αρνητικά στην εμφύτευση των ανθρώπινων εμβρύων.

3.4.5. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική κύηση. Η υπόθεση του «ανοσοτακτισμού» λέει πως η παραγωγή κυτταροκινών, είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική πλακουντιακή ανάπτυξη και διαφοροποίηση καθώς και την τοπική ανοσορρύθμιση, μετατρέποντας τη μητρική ανοσολογική απάντηση, προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του εμβρύου. Από την άλλη πλευρά όμως, η παραγωγή τους μπορεί να έχει βλαβερές επιδράσεις στην εξέλιξη της τροφοβλάστης, είτε ασκώντας άμεση τοξική δράση στην τροφοβλάστη, είτε διεγείροντας τη δράση κυτταροτοξικών κυττάρων [99]. Σύμφωνα λοιπόν με αυτή την υπόθεση, οι κυτταροκίνες διακρίνονται στις Th2 κυτταροκίνες, όπως: η IL-6 και η IL-10, οι οποίες ελέγχοντας τη χυμική ανοσία, παράγονται προνομιακά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στις Th1 κυτταροκίνες όπως: η IL-2, η IFN- γ και οι TNF α και β [100].

Η φυσιολογική κύηση, συνοδεύεται από την προσαρμογή του μηχανισμού της εγκύου, στην τύπου 2 ανοσία, που εκφράζεται από την έντονη δράση κυτταροκινών όπως: οι IL-4, IL-5, IL-6 και IL-10 που προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων και επάγουν τη χυμική ανοσία [100]. Η επικράτηση της τύπου 1 ανοσολογικής απόκρισης, μπορεί να

προκαλέσει την εμφάνιση σοβαρών παθολογικών καταστάσεων και ενδεχόμενα να οδηγήσει σε απώλεια του κυήματος.

Η ισορροπία μεταξύ των επιπέδων των εξής κυτταροκινών: *IL-1*, *TNF* και *IL-6*, θεωρείται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο τόσο στη δημιουργία όσο και στη διατήρηση της εγκυμοσύνης και συνεπώς μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου [101].

3.4.5.1. *Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-1 (IL-1) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ*

Η *IL-1β*, θεωρείται η κυτταροκίνη της εγκυμοσύνης. Σ' αυτήν αποδίδεται σημαντικός ρόλος κατά την εμβρυογένεση και ανάπτυξη του εμβρύου και την εμπλοκή της στην αύξηση και διαφοροποίηση των ιστών και οργάνων του. Επειδή η *IL-1β*, διεγείρει τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών από τους ενδομητρικούς ιστούς, είναι πιθανό να σηματοδοτεί την έναρξη της διαδικασίας του τοκετού. Φαίνεται να προάγει μαζί με τον παράγοντα *TNF-α*, την αγγειογένεση στον ανθρώπινο φθαρτό. Η *IL-1*, σε αντίθεση με τις *IL-6* και *IL-8*, δεν ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό φυσιολογικών κύσεων πριν την έναρξη του τοκετού ή την πρόωρη ρήξη των εμβρυικών μεμβρανών .

Υψηλές συγκεντρώσεις της έχουν ανιχνευτεί στον ορό και στο αμνιακό υγρό γυναικών που γέννησαν πρόωρα, ενώ σε όσες υπήρξε ενδοαμνιακή λοίμωξη, οι συγκεντρώσεις ήταν ακόμη υψηλότερες [102].

3.4.5.2. *Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-2 (IL-2) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ*

Πρόκειται για ανοσορυθμιστική κυτταροκίνη που παράγεται από τα ανοσοκύτταρα του φθαρτού, ενώ δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις παραγωγής της από την τροφοβλάστη και δεν ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό.

Ανήκει στις κυτταροκίνες τύπου I, που μαζί με τον *TNF-α* και *IFN-γ*, θεωρούνται επιβλαβή για το κύημα. Αυξημένα επίπεδα του υποδοχέα της, βρέθηκαν στον ορό γυναικών που γέννησαν πρόωρα, ενώ η *IL-2* ήταν η ίδια σε επίτοκες και μη καθώς και σε εκείνες που γέννησαν πρόωρα. Προφανώς δεν είναι τόσο σημαντικός ο ρόλος της στην κύηση και η ποσότητα που παράγεται δεσμεύεται στον υποδοχέα της και με αυτόν τον τρόπο, διατηρεί μια ισορροπία στην παραγωγή προσταγλανδινών. Αντίθετα ο υποδοχέας της (*IL-2R*) και το ανοσοποιητικό σύστημα, φαίνεται να εμπλέκονται όχι μόνο υπό συνθήκες λοίμωξης αλλά και κατά τη διάρκεια του ιδιοπαθούς πρόωρου τοκετού [103].

3.4.5.3. *Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-4 (IL-4) ΚΑΙ Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-5 (IL-5) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ*

Η παρουσία της *IL-4* και των υποδοχέων της, έχουν εντοπιστεί ανοσοιστοχημικά σε ιστούς της εμβρυομητρικής σύναψης, όπως ο πλακούντας, ο φθαρτός και οι αμνιοchorionικές μεμβράνες, υποδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο της στην ανοσοβιολογία της κύησης (230). Ανήκει στις ανοσοκατασταλτικές- αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες,

μαζί με τις IL-10 και IL-13, οι οποίες συμβάλλουν στην ομαλή εξέλιξη της κύησης, επάγοντας την τύπου II ανοσία (χυμική ανοσία) [104].

Η IL-5, ανήκει στις λεμφοκυτταρικής προέλευσης κυτταροκίνες που παράγονται από τα ανοσοκύτταρα του φθαρτού, ενώ η εκτός φθαρτού παραγωγή της είναι μικρή, απουσία ενεργού φάσης τοκετού. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις παραγωγής της από την τροφοβλάστη και δεν ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό [105].

3.4.5.4. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 (IL-6) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η IL-6 είναι ένας δυνητικά μιτογόνος παράγοντας, που εκκρίνεται σε φυσιολογικές κυήσεις από την τροφοβλάστη και τους εμβρυομητρικούς υμένες καθώς και από το αναπτυσσόμενο έμβρυο και η οποία διεγείρει τόσο την ανάπτυξη, διήθηση και διαφοροποίηση της τροφοβλάστης όσο και την ανάπτυξη του εμβρύου. Επίσης συμβάλει στη ρύθμιση της ορμονικής δραστηριότητας του πλακούντα και εμπλέκεται στη διαδικασία της νεοαγγείωσης [106].

Σε αντίθεση με την IL-1, η IL-6 ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό και στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις φυσιολογικών κυήσεων, καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Χαμηλές συγκεντρώσεις της παρατηρούνται στο αμνιακό υγρό κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης, ενώ υψηλές συγκεντρώσεις σχετίζονται με πρόωρο τοκετό [107].

3.4.5.5. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-8 (IL-8) ΚΑΙ Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-10 (IL-10) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Κατά την κύηση η IL-8, παράγεται από τα στρωματικά και επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου-φθαρτού, τα μεσεγχυματικά κύτταρα του άμνιου και του πλακούντα. Η έκκρισή της από το χόριο, το φθαρτό και τον πλακούντα, αυξάνεται σε συνθήκες λοίμωξης (χοριοαμνιονίτιδα), ως αντίδραση στις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και στους βακτηριακούς παράγοντες. Ανιχνεύσιμα επίπεδα, βρίσκονται στο αμνιακό υγρό, με βαθμιαία πτώση από το μέσο της κύησης, μέχρι το τέλος της [108].

Η IL-10, ανήκει στις κυτταροκίνες τύπου II, που σχετίζονται με βοηθητική δράση στη χυμική ανοσία, άρα ευνοεί μια επιτυχημένη κύηση. Ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό στο 2^ο τρίμηνο, στο άμνιο και το φθαρτό στο 1^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης κι ενώ η πλακουντιακή παραγωγή της ελατώνεται με την πρόοδο της κύησης, η παραγωγή της από το φθαρτό, αυξάνει [109].

3.4.5.6. Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ TNF ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, έχει εντοπιστεί στον πλακούντα, στο φθαρτό και στο χόριο, συμβάλλοντας στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στη μητρο-πλακουντιακή μονάδα. Στις περιοχές αυτές, ο TNF-α, λειτουργώντας ως ενδομήτριος παρακρινής παράγοντας, διεγείρει τη σύνθεση των προσταγλανδινών για την

έναρξη του τοκετού. Η κυτταροκίνη αυτή, ενισχύει την έκλυση άλλων κυτταροκινών όπως της IL-6 από το φθαρτό και τις χοριονικές μεμβράνες [110].

Ανήκει στις κυτταροκίνες τύπου I, που μαζί με την IL-2 και την IFN- γ , ασκούν επιβλαβή επίδραση στο κύημα. Αυξημένα επίπεδά του ανευρίσκονται στο αμνιακό υγρό, σε περιπτώσεις χοριοαμνιονίτιδας, στον ορό αίματος εγκύων με ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας και στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις εγκύων με βακτηριακή κολπίτιδα που απειλούνταν από πρόωρο τοκετό.

Επίσης, αυξημένα επίπεδά του στο αμνιακό υγρό γυναικών με ή χωρίς ενδοαμνιακή λοίμωξη που γέννησαν πρόωρα, σχετίζονται με δυσμενή νεογνική έκβαση [111].

3.4.6. Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ INTERLEUKINΗΣ-22 (IL-22) ΣΤΟ ΦΘΑΡΤΟ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΙΣ ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Η IL-22, βρίσκεται στο επίκεντρο πολλών ερευνών και έχει ταυτοποιηθεί ως ρυθμιστής για την ενεργοποίηση των υποδοχέων άμυνας των φραγμών των βλεννογόνων.[177,178] Ελάχιστοι γνωρίζουν για τη συσχέτιση της IL-22 με την αναπαραγωγική λειτουργία. Το 2013, Wang et. Al ανέφεραν πως η εμβρυική τροφοβλάστη εκφράζει τον υποδοχέα της IL-22 (IL-22R1) και ενισχύεται ο πολλαπλασιασμός της καθώς εκτίθεται στην IL-22. Επίσης, έγινε αναφορά και στο ότι σε καταστάσεις καθ' εξιν αποβολών υπάρχει σημαντική μείωση της έκφρασης του υποδοχέα IL-22R1, σε σχέση με την ομαλή κύηση [179].

Οι IL-23 και IL-17, είναι δύο κυτταροκίνες που έχει αποδειχθεί πως αλληλεπιδρούν με την IL-22 σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η IL-23 εκφράζεται κυρίως με την ενεργοποίηση των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων. Μετά την ενεργοποίηση από τα εν λόγω κύτταρα, η IL-23 ξεκινά τον πολλαπλασιασμό των Th17 κυττάρων, ενώ ενεργοποιεί τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα για τον πολλαπλασιασμό και έκκριση διαφόρων κυτταροκινών και πιο συγκεκριμένα της IL-22. [180].

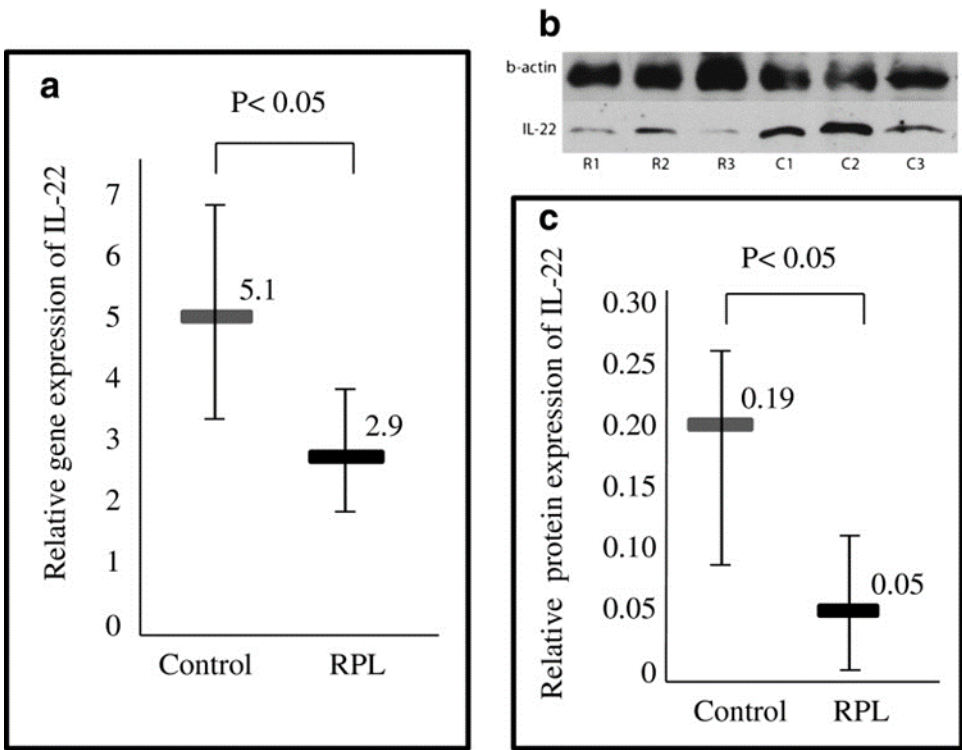
Προηγούμενες δημοσιεύσεις στην αναπαραγωγική βιβλιογραφία, έχουν αναφέρει την άμεση σχέση των υψηλών επιπέδων των IL-23 και IL-17 με τις καταστάσεις των καθ' εξιν αποβολών. Έχοντας υπόψιν μας τα παραπάνω ευρήματα, διαπιστώνεται πως η IL-22 και η IL-17, ανταγωνίζονται σε καταστάσεις καθ' εξιν αποβολών, αφού η IL-22 προστατεύει, ενώ η IL-17 καταστρέφει [75,176].

Πρωταρχικό αντικείμενο της συγκεκριμένης έρευνας, είναι η εκτίμηση ανάμεσα στα γονίδια και των επιπέδων πρωτεϊνικής έκφρασης των: IL-22, IL-23 και IL-17 στο φθαρτό ασθενών με ανεξήγητες καθ' εξιν αποβολές. Επιπροσθέτως, στην εν λόγω έρευνα, επιβεβαιώνεται το γεγονός πως ο αριθμός των u NK είναι χαμηλότερος τη στιγμή της αποβολής.

Χρησιμοποιώντας την τεχνική q RT- PCR η γονιδιακή έκφραση της IL-22 αναλύθηκε τόσο στο φθαρτό των γυναικών με ομαλή κύηση όσο και στο φθαρτό εκείνων με τις καθ' εξιν αποβολές. Το πρότυπο της γονιδιακής έκφρασης της IL-22 (pattern), βρέθηκε σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς με καθ' εξιν αποβολές (median 2,9 {range 2,0-4,4}), συγκρινόμενο με εκείνο των μαρτύρων (control group) (median 5,1 {range 3,1-6,8}, $p<0,05$) Εικ. 3a.

Αφού παρατηρήθηκε μια πτωτική τάση της γονιδιακής έκφρασης της IL-22 στο φθαρτό των ασθενών με καθ'έξιν αποβολές, επιβεβαιώθηκε και με τη μέθοδο western blot Εικ. 3b.

Η έκφραση της IL-22 ανιχνεύτηκε στο φθαρτό και των δύο ομάδων. Στους ασθενείς με καθ'έξιν αποβολές υπήρχε σημαντικώς χαμηλή έκφραση της IL-22 (median 0,05 {range 0,005-0,11}), συγκρινόμενα με αυτή των μαρτύρων (control population median 0,19 {range 0,08-0,29}, $p < 0,05$) Εικ. 3b, c.



Γονιδιακή και πρωτεϊνική έκφραση της ιντερλευκίνης (IL) -22 στο φθαρτό φυσιολογικής εγκυμοσύνης (μάρτυρες) και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα αποβολή (RPL) α. Σχετική έκφραση γονιδίου της IL-22, η οποία αξιολογείται από την τεχνική PCR qRT, στο φθαρτό των ασθενών της ομάδας ελέγχου έναντι των ασθενών με RPL. Η σχετική έκφραση της IL-22 ποσοτικοποιήθηκε με συγκριτική CT (CT ΔΔ) μέθοδο. $p < 0.05$ b. Αντιπροσωπευτική εικόνα των ζωνών Western blot της IL-22 και β-ακτίνης για να ομαλοποιήσει τα επίπεδα πρωτεΐνης στο φθαρτό των μαρτύρων

και των ασθενών RPL c. Η έκφραση της IL-22 ήταν ημι-ποσοτική με πυκνομετρική ανάλυση των ζωνών χρησιμοποιώντας ImageJ και κανονικοποιήθηκε ως προς β-ακτίνη σε κάθε δείγμα. $p < 0,05$ Οι οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν το διάμεσο.

Συμπερασματικά, η εν λόγω έρευνα δείχνει ότι η γονιδιακή και πρωτεϊνική έκφραση της IL-22 στο φθαρτό γυναικών με καθ'έξιν αποβολές, είναι σημαντικά χαμηλή. Παρ'όλα αυτά, τίθενται κάποιοι φραγμοί ως προς το αν τα χαμηλά επίπεδα της IL-22 αποτελούν την αιτία ή το αποτέλεσμα του εμβρυικού θανάτου, δεδομένου ότι τα δείγματα φθαρτού που συλλέχθηκαν από τις ασθενείς, προέρχονται μετά από αποβολή.

Επίσης εκτιμήθηκε και η σχέση ανάμεσα στις IL-23, IL-17 και IL-22 στο φθαρτό ασθενών με καθ'έξιν αποβολές. Σε προηγούμενες έρευνες είχε βρεθεί πως οι IL-23 και IL-17 ήταν σημαντικά αυξημένες στο φθαρτό γυναικών με καθ'έξιν αποβολές, απ' ότι στο φθαρτό γυναικών με ομαλή κύηση. Παρ'όλο που θα ήταν αναμενόμενη μια ακόμα επιβεβαίωση του δεδομένου αυτού από την τελευταία έρευνα, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην έκφρασή τους και στις δύο ομάδες.

3.5. ΟΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Επαναλαμβανόμενες αποβολές, ορίζονται οι από τρεις και πάνω συνεχόμενες αποβολές, πριν την ολοκλήρωση της 20^{ης} εβδομάδας της κύησης. Η ακριβής παθοφυσιολογία των επαναλαμβανόμενων αποβολών, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Παρόλαυτα, μερικοί αιτιολογικοί παράγοντες όπως: οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ορμονικά προβλήματα, θρομβοφιλικά σύνδρομα, μολύνσεις και παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος, έχουν προταθεί ότι συμβάλλουν με τον τρόπο τους στην εμφάνιση των επαναλαμβανόμενων αποβολών.

Τα Th2 λεμφοκύτταρα, παράγουν αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως: η IL-4 και η IL-10. Είναι ευρέως αποδεκτό, πώς για μια ομαλή εγκυμοσύνη, η επαρκής ισορροπία μεταξύ προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών, αποτελεί κρίσιμης σημασίας για την επιτυχή έκβαση μιας κύησης. Παρόλαυτα, υψηλά επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως: η TNF- α , IFN- γ , IL-6 και IL-7, έχουν αποδειχθεί πώς είναι ικανές να τερματίσουν μια κύηση, ενώ αντι-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως: η IL-10 και η TNF- β , είναι ικανές να συμβάλλουν στη διατήρηση της κύησης.

3.5.1. ΟΙ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ IL-1, IL-6, IL-10, IL-17 ΚΑΙ IL-18

Η IL-6, είναι μια πολυλειτουργική κυτταροκίνη, η οποία εμπλέκεται στην ανοσολογική απάντηση καθώς και στη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Βρίσκεται ευρέως στην αναπαραγωγική οδό της γυναίκας και στους ιστούς της κύησης. Παίζει επίσης βασικό ρόλο στην πλακουντοποίηση και στην ομαλή εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο [112].

Η IL-10, αποτελεί βασικό ανοσο-κατασταλτικό και αντι-φλεγμονώδες μόριο, το οποίο αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και καταστέλλει εκλεκτικά τις Th1 μεσολαβούμενες κυτταρικές αποκρίσεις. Αυτή η κυτταροκίνη, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 (**1q31-q32**) και παίζει σημαντικό ρόλο στις ανεξάρτητες Th2 ανοσιακές αποκρίσεις. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-10, έχει αναφερθεί πως επηρεάζουν τα επίπεδα της παραγωγής των κυτταροκινών και εμπλέκονται στην παθογένεση των επαναλαμβανόμενων αποβολών. Οι συχνότητες των πολυμορφισμών του γονιδίου έναρξης IL-10 (**-592 A/C και 819 C/T**) είναι σημαντικά αυξημένες σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Τέλος, η προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη, IL-17, η οποία παράγεται κυρίως από ένα υποσύνολο των T-λεμφοκυττάρων, θεωρείται ως βασικός παράγοντας στη φλεγμονή και αυτοανοσία και πιθανότατα να έχει μερίδιο ευθύνης στην παθογένεση των επαναλαμβανόμενων αποβολών [113].

Οι κυτταροκίνες γενικά, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στη διατήρηση της κύησης και όπως και οι πολυμορφισμοί των γονιδίων τους, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή και/ή τη λειτουργικότητα των κυτταροκινών, έτσι και οι ίδιες, παίζουν κάποιο ρόλο στη διαταραχή αυτή.

Σε άλλες περιπτώσεις πειραματικών μελετών, έχει καταδειχθεί πως, οι πολυμορφισμοί **IL1B-511 T>C** και **IL6-634 C>G**, δείχνουν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα στη συσχέτιση με τις επαναλαμβανόμενες αποβολές. Σημαντικά αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων αποβολών, παρατηρείται στη μετάλλαξη με γονότυπο CC. Παρολαυτά, για τον ετερόζυγο γονότυπο (**CG**) του πολυμορφισμού **IL-6-634C>G**, παρατηρείται μειωμένος κίνδυνος στην εμφάνιση των επαναλαμβανόμενων αποβολών.

Επομένως, ο **IL1B-511T>C**, μπορεί να φανεί σαν σημαντικός παράγοντας κινδύνου των επαναλαμβανόμενων αποβολών, ενώ ο **IL6-634C>G**, προστατεύει από τον κίνδυνο αυτό [114].

Η IL-1, παράγεται από την κυτταροτροφοβλάστη κατά τα πρώτα στάδια της κύησης στην επαφή μητέρας-κυήματος και εμπλέκεται στην διείσδυση της τροφοβλάστης στο φθαρτό και στην επιδιόρθωση των ιστών. Η IL-6, εκκρίνεται από τους κυτταρικούς πληθυσμούς του φθαρτού και είναι μια ισχυρή προ-αγγειογενετική κυτταροκίνη, η οποία ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων in-vitro και ρυθμίζει τη συμπεριφορά της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού και των ιστών της κύησης. Η IL-10, παράγεται από την κυτταροτροφοβλάστη και τα T-λεμφοκύτταρα του φθαρτού, προστατεύουν την επικοινωνία κυήματος-πλακούντα, μειώνοντας την έκκριση κυτταροκινών από τα T-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Τα IL-17-θετικά T-λεμφοκύτταρα, φαίνεται να συσσωρεύονται τόσο στο φθαρτό όσο και στο περιφερικό αίμα ασθενών με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Επίσης, η IL-21, έχει ταυτοποιηθεί σαν γονίδιο ευαισθησίας για τις επαναλαμβανόμενες αποβολές. Στις γυναίκες με επιτυχημένες κύσεις, οι συγκεντρώσεις των κυτταροκινών IL-6, IL-10, IL-8 στο πλάσμα τους, είναι υψηλότερες, σε σχέση με εκείνες που έχουν υποστεί επαναλαμβανόμενες αποβολές.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται στην επιφάνεια μεταξύ του πλακούντα και της μήτρας, υπόκεινται σε ένα υπερκείμενο στρώμα ρύθμισης από τα μητρικά ανοσιακά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα, όχι μόνο περιθάλπουν την πλακουντιακή λειτουργία, αλλά μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα ο πλακούντας να «επιτεθεί» στο κύημα. Αυτά τα λευκοκύτταρα επίσης, εκκρίνουν ιντερλευκίνες, οι οποίες παίρνουν μέρος στην πλακουντιακή ανοσορύθμιση.

Η IL-1β, αποτελεί προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη, η οποία βοηθάει στον πολλαπλασιασμό και ωρίμανση των Β-λεμφοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των «κυττάρων-φονέων» και στη διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων. Ο πολυμορφισμός της **IL-1β-511C/T**, οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή της IL-1β όπως και της αναλογίας των κυττάρων «φυσικών-φονέων», στο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό. Αυτές οι αλλαγές, παρατηρούνται σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές ως ένας μεγάλος αριθμός από περιφερικά **CD16⁺CD15⁺NK** κύτταρα.

Η μετάλλαξη του γονιδίου εκκίνησης **IL-6(-634)**, μειώνει τη μεταγραφή και άμεση έκφραση της IL-6 και παίζει βασικό ρόλο στη λειτουργικότητα της τροφοβλάστης. Άλλες ιντερλευκίνες όπως: η IL-8 και η IL-13, επίσης εμπλέκονται κατά την κύηση, στη διείσδυση της τροφοβλάστης και στον σχηματισμό του πλακούντα.

Η IL-18, είναι μια προ-φλεγμονώδης ιντερλευκίνη επαγόμενη από την IFN-γ και βοηθάει στην πόλωση των Τ-λεμφοκυττάρων. Η ποικιλία της περιοχής του γονιδίου εκκίνησης της πρωτεΐνης, είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έχουν υποστεί επαναλαμβανόμενες αποβολές. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι πολυμορφισμοί βρίσκονται στο γονίδιο εκκίνησης, σε άλλες μέσα στο ίδιο το γονίδιο και σε άλλες, στις μη-κωδικοποιημένες περιοχές του γονιδίου. Αυτές οι αλλαγές, μπορεί να αποβούν μοιραίες για την ευαίσθητη ανοσολογική ισορροπία, μεταξύ μητέρας-κύματος [115].

Η IL-6, είναι μια πολυλειτουργική κυτταροκίνη με πρωτεύοντα ρόλο στην ανοσολογική απόκριση καθώς και στη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων της παθητικής ανοσίας. Η IL-6, εκφράζεται ευρέως στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και στους ιστούς κύησης, παίζοντας βασικό ρόλο στην πλακουντοποίηση και στην εμφύτευση [113].

Η αυξημένη IL-6, αποτελεί συχνά απόδειξη του μεταβαλλόμενου προφίλ των χαρακτηριστικών των κυτταροκινών, στην ανεξήγητη υπογονιμότητα, προεκλαμψία και πρόωρο τοκετό. Σημειωτέων, πως υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η τροποποιημένη σηματοδότηση της IL-6, σε γυναίκες επιρρεπείς σε επαναλαμβανόμενες αποβολές, με υπερβολική βιοδιαθεσιμότητα σε IL-6, ενδεχομένως αναστέλλει την παραγωγή CD4⁺T ρυθμιστικών κυττάρων, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανοχή και διατήρηση της εγκυμοσύνης.

3.5.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ Th17/Treg ΚΑΙ ΤΗΣ IL-35 ΣΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Το ανθρώπινο έμβρυο θεωρείται ημι-αλλογενές και συνεπώς αντιγονικά «ξένο» ως προς τη μητέρα. Η εμβρυο-μητρική ανοσολογική ανοχή, παίζει σημαντικό ρόλο στη δόμηση και διατήρηση μιας επιτυχούς κύησης. Τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα, παίζουν βασικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να διαχωριστούν σε Th1, Th2, ρυθμιστικά T- λεμφοκύτταρα (**Treg cells**) και **Th17 κύτταρα**. Παλαιότερα, ήταν διαδεδομένη περισσότερο η άποψη, πως μια επιτυχής εγκυμοσύνη, σχετιζόταν άμεσα με την κυριαρχία των Th2 κυττάρων, στη σχέση Th1/Th2 και πως μια ανισορροπία σε αυτή τη σχέση, οδηγούσε σε αυτόματη αποβολή του κυήματος. Παρόλαυτα, τα επικρατούντα Th2 κύτταρα, ανιχνεύτηκαν αργότερα στον οργανισμό γυναικών που είχαν υποστεί ανεξήγητες επαναλαμβανόμενες αποβολές. Γι' αυτό το λόγο, η σχέση πλέον Th1/Th2, δεν αποτελεί επαρκές στοιχείο για να εξηγήσει την εμβρυο-μητρική ανοσολογική ανοχή και να συμβάλλει καθοριστικά στη διατήρηση μιας κύησης. Το νέο στοιχείο που προκύπτει είναι η σχέση: Th1/Th2/Th17/Treg κύτταρα.

Τα Treg κύτταρα και τα Th17, έχουν κοινή προέλευση με αντίθετες επιδράσεις στην φλεγμονή. Τα Treg κύτταρα, εκφράζουν δείκτες επιφανείας όπως είναι τα: CD25, CD127, κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα που σχετίζονται με το αντιγόνο 4 (CTLA-4).

Οι βασικές κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα Treg κύτταρα, περιλαμβάνουν την IL-10 και τον αυξητικό παράγοντα β (TGF-β). Τα Treg κύτταρα, εξάγουν αντι-φλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση, κυρίως μεταξύ κυτταροκινών. Τα Th17 κύτταρα, παίζουν βασικό ρόλο στην αυτοανοσία και στην απόκριση έναντι εξωκυττάρων μυκήτων και βακτηρίων με την απελευθέρωση κυτταροκινών όπως: IL-17, IL-6, IL-22 και τον παράγοντα νέκρωσης-α (TNF-α).

Αλλαγές στην αναλογία των Th17 κυττάρων των γυναικών που βρίσκονται στα πρώτα στάδια της φυσιολογικής κύησης, σε σχέση με την αναλογία των μη-εγκύων γυναικών, δεν είναι σταθερές. Πρόσφατα ευρήματα, καταδεικνύουν πως πιθανότατα τα Th17 κύτταρα, να συμμετέχουν σε καταστάσεις επιπλοκών της κύησης, όπως είναι οι αυτόματες αποβολές και η προεκλαμψία. Ο λόγος Th17/Treg γέρνει προς τη μεριά των Treg κυττάρων σε υγιείς εγκυμονούσες, ενώ μια μείωση των Treg κυττάρων ή μια αύξηση των Th17 κυττάρων, μπορεί να θεωρηθεί επιβλαβής για την πορεία μιας εγκυμοσύνης. Πρόλαυτα, ο ρόλος των Th17 κυττάρων και η ισορροπία μεταξύ Th17/Treg, στα πρώτα στάδια εγκυμοσύνης με ιστορικό από ανεξήγητες επαναλαμβανόμενες αποβολές, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί.

Γενικότερα, φαίνεται πως η εκτίμηση των Treg κυττάρων, εξαφανίζεται σε γυναίκες εγκυμονούσες με ιστορικό ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων αποβολών. Επιπλέον, η αναλογία των Treg κυττάρων είναι σημαντικά χαμηλότερη, τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στην εμβρυο-μητρική αλληλεπίδραση σε γυναίκες με ιστορικό ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων αποβολών, σε σχέση με εκείνες που έχουν μια φυσιολογική κύηση, στα πρώτα στάδια. Τα περιφερικά Treg κύτταρα, δεν αυξάνονται σε εγκυμονούσες με ιστορικό ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων αποβολών. Η μείωση των Treg κυττάρων, CTLA-4 και TGF-β1, όπως και η αύξηση των επιπέδων της IL-6, TNF-α και της σχέσης Th17/Treg, στην εμβρυο-μητρική αλληλεπίδραση, μπορεί να συμβάλλει σε

ανεπιθύνητα αποτελέσματα στην εμβryo-μητρική ανοσολογική απόκριση σε εγκυμονούσες με ιστορικό ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων αποβολών [116].

Τέλος, τα Treg κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής, εμποδίζοντας την διεργασία του αυτοάνοσου νοσήματος και προλαμβάνοντας μια τεράστιας σημασίας αντιφλεγμονώδη απόκριση. Επιπρόσθετα, ο βασικός του ρόλος στη διατήρηση της εμβryo-μητρικής ανοσολογικής ανοχής, είναι ευρέως διαδεδομένη. Τα μονοπάτια των κυτταροκινών, θεωρούνται ως ο βασικός μηχανισμός ανοσοκαταστολής των κυττάρων Treg. Οι ανασταλτικές κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένου των IL-10, TGF-β και IL-35, ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 2007, οι οποίες αρχικά παράγονταν από τα **CD⁺Foxp3⁺Treg** κύτταρα και απαιτούνταν για την κατασταλτική ιδιότητα των ρυθμιστικών T-λεμφοκυτταρικών πληθυσμών. Η IL-35, παράγεται επίσης και από τα ενεργοποιημένα B-λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, από τα λεία μυϊκά κύτταρα και από τα μονοκύτταρα.

Σύμφωνα με έρευνες έχει παρατηρηθεί, πως τα επίπεδα της IL-35 ήταν σημαντικά χαμηλά σε εγκυμονούσες με ιστορικό ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων αποβολών, σε σχέση με εκείνες στα πρώτα στάδια της φυσιολογικής κύησης. Η IL-35, παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση της εμβryo-μητρικής ανοσολογικής ανοχής. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, οι αυξημένοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, είναι κυρίως οι: IL-35 και TGF-β. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, ο βασικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, είναι η IL-35. Κατά την κατάσταση μιας επαναλαμβανόμενης αποβολής, η IL-35, μειώνεται σημαντικά. Στα πρώτα στάδια μιας κύησης, η IL-35, συσχετίζεται θετικά με την E2 και την α φετοπρωτεΐνη (AFP).

Τα Treg κύτταρα, είναι σημαντικά για τη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής. Παρά ταύτα, οι μηχανισμοί των Treg κυττάρων που μεσολαβούν στην καταστολή, παραμένουν αμφιλεγόμενοι. Τα αυξημένα επίπεδα της IL-35 σε μια φυσιολογική κύηση, πιθανότατα προστατεύουν ανοσολογικά το κύημα, ενώ αντίθετα η ανεπάρκεια της IL-35, εμπλέκεται στην παθογένεση των επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών. Έχει διατυπωθεί, πως κατά το πρώτο τρίμηνο, τα ανθρώπινα τροφοβλαστικά κύτταρα, εκφράζονται και εκκρίνουν IL-35, κάτι το οποίο μπορεί να είναι και προς όφελος της κατασταλτικής ικανότητας των μητρικών ανοσολογικών κυττάρων.

Στις γυναίκες με ιστορικό ιδιοπαθών επαναλαμβανόμενων αποβολών, τα επίπεδα της IL-35, έχουν βρεθεί σημαντικώς χαμηλά σε σχέση με εκείνα των γόνιμων γυναικών.

Τα Treg κύτταρα, στα διάφορα στάδια της κύησης, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση και στα πρώτα στάδια της κύησης, όμως ίσως και να μην είναι τόσο άξια ύπαρξης στη διατήρηση της κύησης κατά τα τελευταία στάδια. Αυτό εξηγεί το λόγο για τον οποίο δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή ως προς τα επίπεδα της TGF-β, σε σχέση με τις μη έγκυες γυναίκες στα τελευταία στάδια της κύησης.

Συμπερασματικά, τα ανθρώπινα Treg κύτταρα, εκφράζουν και χρειάζονται την IL-35, για μέγιστη κατασταλτική ικανότητα [117].

3.5.3. Η ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΩΝ

Οι ιντερλευκίνες είναι μια ομάδα ανοσο-τροποποιητικών πρωτεϊνών που μεσολαβούν σε μια ποικιλία ανοσολογικών αντιδράσεων στο ανθρώπινο σώμα. Η μετα-ανάλυση μιας έρευνας που διεξήχθει, εκτελέστηκε σε 12 από τους πολυμορφισμούς, και μια ανασκόπηση περιελάμβανε και τις άλλες. Τα ολοκληρωμένα αποτελέσματά έδειξαν ότι η IL-1β (-511C/T) ($P = 0,02$, 95% CI 0.77 [0.62, 0.96]), IL-6 (-634C/G) ($P < 0.001$, 95% CI 2.91 [2.01, 4.22]), IL-10 (-1082G/A, - 819T/C) ($P = 0,01$, 95% CI 0.80 [0.67, 0.96]; $P < 0.01$, 95% CI 0.66 [0.49, 0.89]) και IL-18 (-137G/C,-105 g/A) ($P < 0.01$, 95% CI 1.69 [1.24, 2.31]; $P = < 0,01$, 95% CI 1.41 [1.17, 1.70]) που συνδέονται συνεχώς με καταστάσεις αυτόματων αποβολών (RPL) μετά από μετα-ανάλυση. Τα IL-17A rs2275913 και IL-17A rs763780, IL-21 rs2055979 και rs13143866, IL-1β (-31C/T), IL-6 (-2954G/C) και IL-10 (-536A/G) αναφέρθηκαν μόνο μία φορά, έχοντας μια σημαντική συσχέτιση με RPL.

Οι ιντερλευκίνες περιλαμβάνουν επίσης πολλά μόρια που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη σύλληψη [126]. Όπως έχουμε ανφέρει και πιο πάνω, η IL-1 παράγεται από κυτταροτροφοβλάστες κατά την εμβryo-μητρική αλληλεπίδραση στη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης και εμπλέκεται στη διείσδυση της τροφοβλάστης και στην επισκευή ιστών [128]. Η IL-6, εκκρίνεται από τους κυτταρικούς πληθυσμούς του φθαρτού, είναι μια ισχυρή προ-αγγειογενής κυτταροκίνη, που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων *in vitro* και ρυθμίζει τη συμπεριφορά της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού και των ιστών κύησης [129,130]. Η IL-10, που παράγεται από κυτταροτροφοβλάστες και τα T- κύτταρα του φθαρτού, προστατεύουν τη διασύνδεση εμβρύου-πλακούντα μειώνοντας τις εκκρίσεις κυτταροκινών από τα Th1 κύτταρα και τα μακροφάγα [131]. Τα IL-17-positive T κύτταρα συσσωρεύονται τόσο στο φθαρτό όσο και στο περιφερικό αίμα ασθενών με RPL [132]. Η IL-18 προκαλεί το INF-α, οδηγώντας στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων, τα οποία εμπλέκονται στην αγγείωση της μήτρας και στην εμφύτευση [133]. Η IL-21 αναγνωρίστηκε επίσης ως γονίδιο ευαισθησίας για την RPL [134]. Οι συγκεντρώσεις του IL-6, IL-10 και IL-18 στο πλάσμα είναι υψηλότερες σε γυναίκες με επιτυχημένες εγκυμοσύνες από ό,τι στις γυναίκες με RPL [135]. Παραλλαγές των γονιδίων μεταβάλλουν τα αντίστοιχα επίπεδα έκφρασης πρωτεΐνης. Ως εκ τούτου, ήταν απαραίτητο να εκτιμηθεί η παγκόσμια συχνότητα των αλληλόμορφων παραλλαγών των ιντερλευκινών που ενδέχεται να προκαλέσουν RPL.

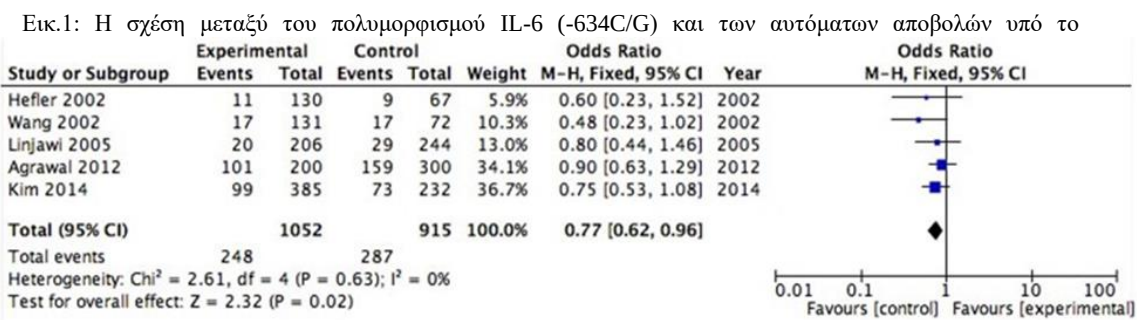
Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) είναι παραλλαγές σε μία νουκλεοτιδική θέση στην αλληλουχία του DNA μεταξύ των ατόμων. Η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ των SNPs και των μεταλλάξεων είναι ότι τα SNPs κληρονομούνται.

Σε έρευνα που διενεργήθηκε ψάχνοντας τις ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: EMBASE (1980 έως Μάρτιος 2015), MEDLINE (1950 έως Μάρτιος 2015), OVID SP 2015 και PubMed (Μάρτιος 2015), επτά γονίδια (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18 και IL-21) επιλέχθηκαν στο πρώτο στάδιο, και στη συνέχεια η μέτα-ανάλυση περιορίστηκε στα άρθρα των IL-1β, IL-6, IL-10 και IL-18.

Τα κριτήρια ήταν τα εξής: (i) μελέτη ελέγχου περιπτώσεων ασθενών με RPL στον γονότυπό τους και μάρτυρες (ii) η RPL εμφανίζεται σε τρεις ή περισσότερες αποβολές

πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης · (iii) οι γονότυποι αναγνωρίστηκαν με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) ή με την τεχνική SNP array και (iv) οι πολυμορφισμοί παρατηρήθηκαν σε υποψήφια γονίδια.

Η πιο συνήθης μελετώμενη παραλλαγή στο IL-1β ήταν η-511C/T πολυμορφισμός. Οι πέντε περιλαμβανόμενες μελέτες είχαν συνολικά 1052 ασθενείς και 915 ελέγχους για ανάλυση [128, 144 – 147]. Ο υπολογισμός των αναλογιών πιθανοτήτων (ORs) και του 95% των διαστημάτων εμπιστοσύνης (CIs) για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων έδειξε σημαντική συσχέτιση με ένα υπολειπόμενο γενετικό μοντέλο της **IL-1β (-511C/T)** πολυμορφισμός (**P = 0,02, OR = 0,77, 95% CI [0.62, 0.96]**) και καμία σημαντική ένωση υπό κυρίαρχο γενετικό μοντέλο (**P = 0,59, OR = 0,87, 95% CI [0.53, 1.43]**, Εικ.1. Τρεις μελέτες περιελάμβαναν 348 ασθενείς και 401 ελέγχους στην ανάλυση της **IL-1β (+3594C/T)** [125, 143, 146]. Τα ORs και το 95% CIs για το σταθερό μοντέλο έδειξαν, ότι η παρουσία του γονότυπου TT στο + 3593 δεν διαφέρει σημαντικά στους ασθενείς με RPL και την ομάδα ελέγχου στο κυρίαρχο ή υπολειπόμενο μοντέλο (**P = 0,15, ή = 1,25, 95% CI [0.92, 1.68]** S2A σχ · **P = 0,97, OR = 0,99, 95% CI [0.57, 1.73]**). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια σε αυτές τις μετα-αναλύσεις εκτός από το κυρίαρχο μοντέλο **IL-1β (-511C/T)**. Επιπλέον, μία μελέτη ανέφερε ότι η **IL-1β (-31C/T)** συσχετίστηκε επίσης με το RPL [128], αλλά το **IL-1β (-1903C/T)** και το **IL-1β (-5887C/T)** δεν ήταν [146].

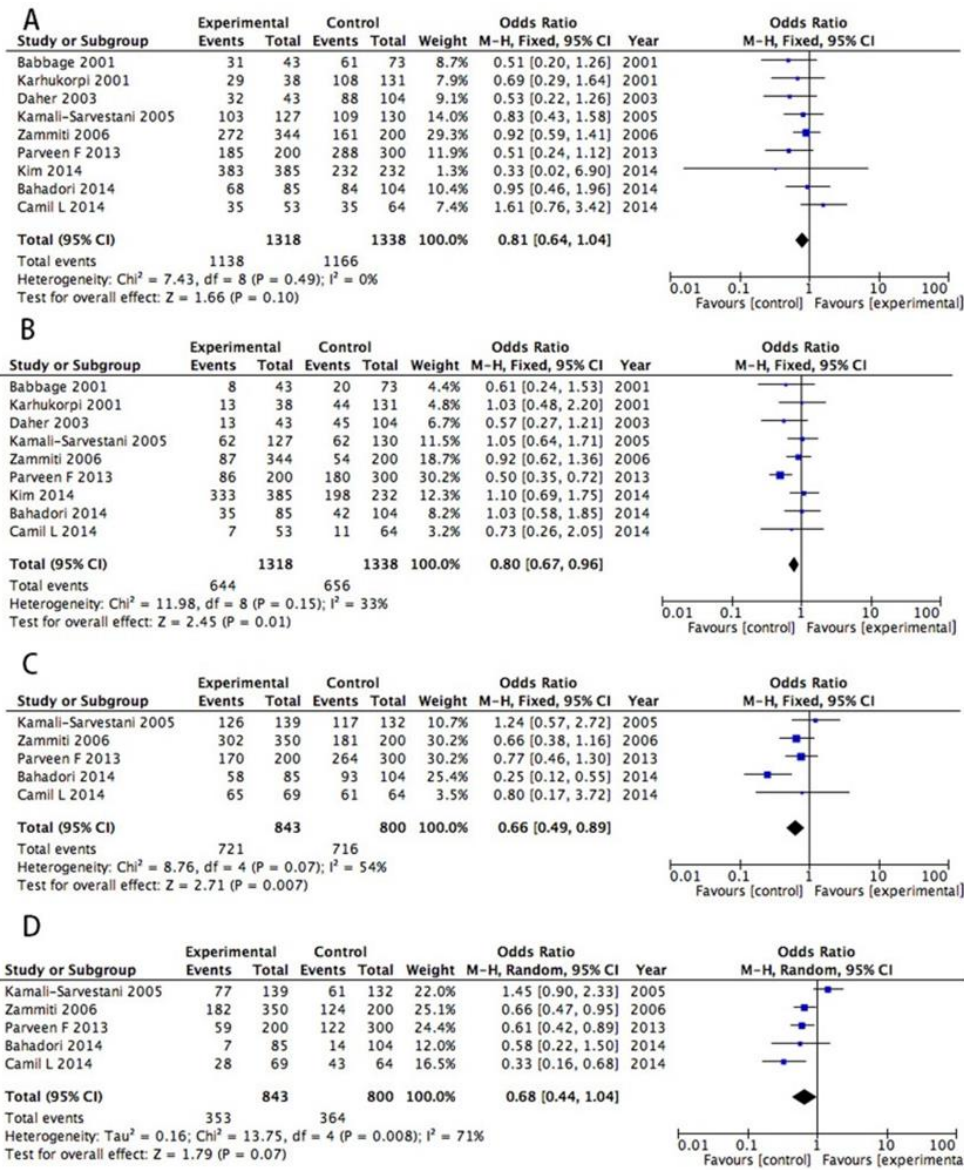


υπολειπόμενο γονιδιακό μοντέλο.

Εννέα μελέτες με 1318 ασθενείς και 1338 ελέγχους που διερευνούν τη συνάφεια του πολυμορφισμού IL-10 (-1082G/A) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση [3, 14, 23, 24, 31, 33 – 36]. Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στον πολυμορφισμό **IL-10 (-1082G/A)** υπό το κυρίαρχο μοντέλο (**P = 0,10, OR = 0,81, 95% CI [0.64, 1.04]**), αλλά υπήρχε σημαντική διαφορά κάτω από το υπολειπόμενο μοντέλο (**P = 0,01, OR = 0,80, 95% CI [0.67, 0.96]**)

Πέντε άρθρα με συνολικά 843 ασθενείς με RPL και 800 ελέγχους συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση [127, 138, 155, 159, 160]. Ανάλυση των ORs και 95% CIs για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων έδειξε μια αξιοσημείωτη συσχέτιση μεταξύ RPL και **IL-10 (- 819)** γονότυπου υπό το επικρατές, αλλά όχι υπολειπόμενο, μοντέλο (**επικρατές: P = 0,007, OR = 0,66, 95% CI [0.49, 0.89]**, σχ 4C; **υπολειπόμενο: P = 0,07, OR = 0,68, 95% C I [0.44, 1.04]**). Επτά μελέτες με 951 ασθενείς και 915 έλεγχοι συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για τον πολυμορφισμό **IL-10 (-592C/A)** [127, 133, 138, 154, 155, 159, 160]. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά με τον πολυμορφισμό **IL-10 (-592C/A)** στην RPL και τις ομάδες ελέγχου (**επικρατής: P = 0,06, OR = 0,78, 95% CI [0.61, 1.01]** S4A εικ; **υπολειπόμενη: P = 0,19, OR = 0,88, 95% CI [0.72, 1.07]** Εικ.2).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στη μετα-ανάλυση. Μία μελέτη ανέφερε αυξημένο κίνδυνο RPL με τον πολυμορφισμό **IL-10 (-536A/G)** [166].

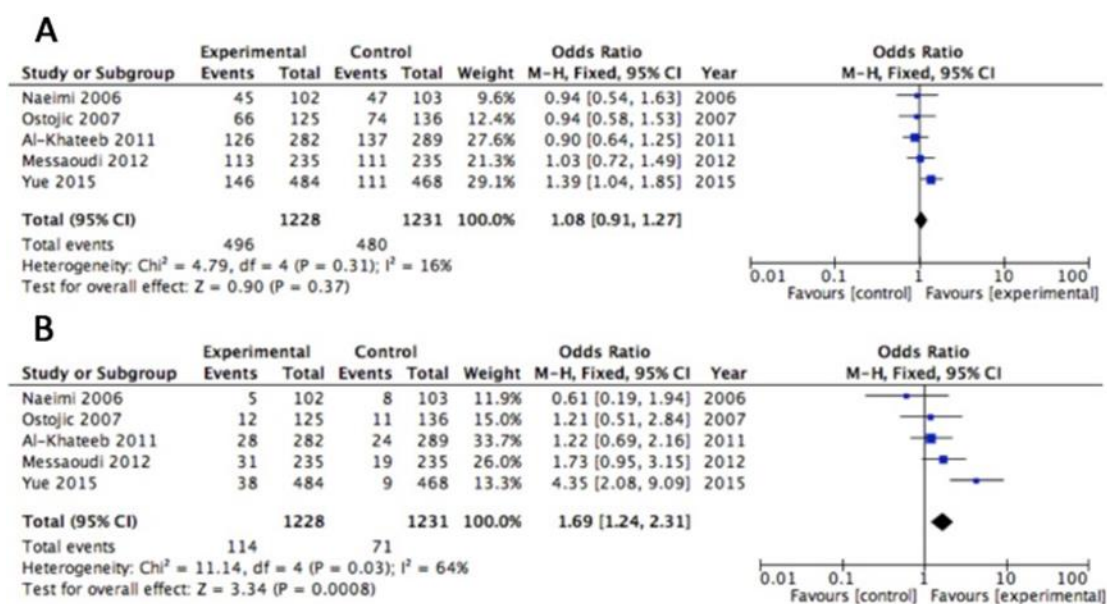


Εικ.2

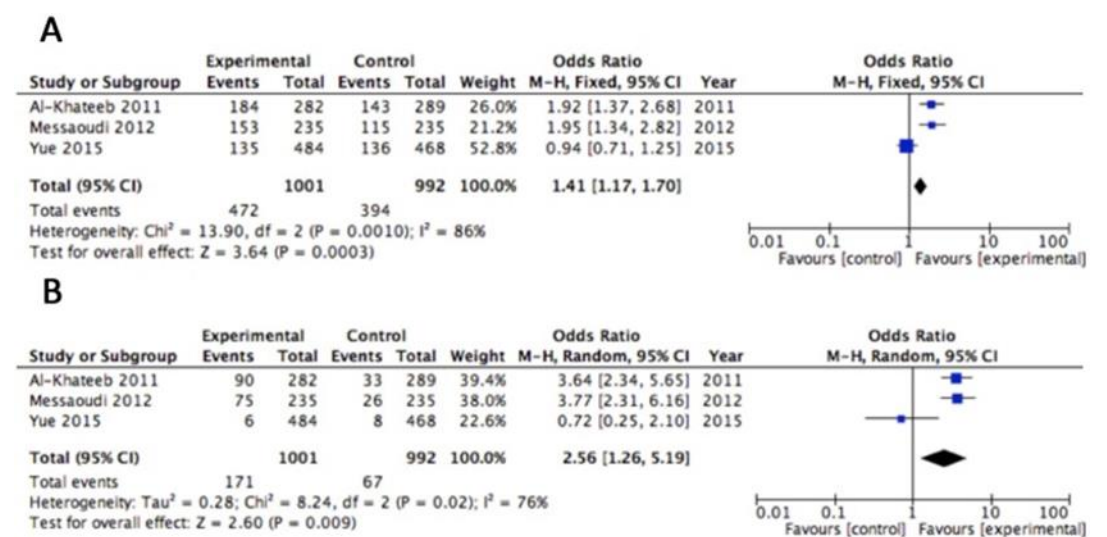
Η σχέση μεταξύ των αυτόματων αποβολών και των εν λόγω πολυμορφισμών: IL-10 (-1082G/A) (A, B) and IL-10 (-819 T/C) (C, D) υπό το επικρατές και αντίστοιχα το υπολλειπόμενο γονιδιακό μοντέλο.

Πέντε μελέτες με 1228 ασθενείς με RPL και 1231 ελέγχους συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση [133, 162 – 165]. Το αποτέλεσμα έδειξε ότι ο πολυμορφισμός **IL-18 (-137G/C)** δεν συσχετίστηκε με την RPL υπό το επικρατές γενετικό μοντέλο (**P = 0,37, OR = 1,08, 95% CI [0.91, 1.27]**) αλλά σχετιζόταν με το υπολλειπόμενο γενετικό μοντέλο (**P < 0.01, OR = 1,69, 95% CI [1.24, 2.31]**). Δύο άρθρα στην ανάλυση ερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ του RPL και του πολυμορφισμού **IL-18 (-607C/A)** σε 227 ασθενείς με RPL και 240 ελέγχους [162, 163]. Αυτός ο πολυμορφισμός δεν συσχετίστηκε με το RPL υπό κανένα μοντέλο (**επικρατές: P = 0,31, OR = 0,82, 95% CI [0.56, 1.21], υπολλειπόμενο: P = 0,17, OR = 0,73, 95% CI [0.47, 1.14]** Εικ.3). Συμπεριλήφθηκαν δύο άρθρα με 517 ασθενείς με RPL και 524 ελέγχους που διερευνούν τον πολυμορφισμό **IL-18 (-119A/C)** [133, 164]. Η ανάλυση των επιδράσεων δεν αποκάλυψε καμία συσχέτιση μεταξύ της **IL-18 (-119A/C)** πολυμορφισμού και RPL με είτε μοντέλο (**επικρατές: P = 0,50, OR = 0,92, 95% CI [0.72, 1.17] υπολλειπόμενο: P = 0,69, 95% CI 1.09 [0.71, 1.68]**). Η ετερογένεια μεταξύ αυτών των μελετών δεν ήταν σημαντική. Τρεις μελέτες ερευνήθηκαν με τους πολυμορφισμούς **IL-18 (-656C/A)** και **IL-18 (-105 g/A)** με 1001 ασθενείς με RPL και 992 ελέγχους και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση [133, 164, 165]. Τα P-values και 95% CIs , απέδειξαν ότι ο πολυμορφισμός IL-18 (-656C/A) δεν συνδέεται με την RPL (**επικρατές: P = 0,09, OR = 1,74, 95% CI [0.92, 3.28], υπολλειπόμενο: P = 0,12, OR = 1,66, 95% CI [0.88, 3.16]**), αλλά το **IL-18 (-105 g/A)** δείχνει μια θετική ένωση (**επικρατές: P = < 0,01, OR = 1,41, 95% CI [1.17, 1.70] υπολλειπόμενο: P < 0.01, OR**

= 2,56, 95% CI [1.26, 5.19] Εικ.4). Ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτό θα πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά, επειδή υπήρχε μεγάλη ετερογένεια. Η ανομοιογένεια καταλογίστηκε στις διάφορες εθνικότητες.



Εικ.3 Η σχέση μεταξύ αυτόματων αποβολών και του πολυμορφισμού: IL-18 (-137G/C) υπό το επικρατές και το υπολλειπόμενο γονιδιακό μοντέλο.



Εικ.4 Η σχέση μεταξύ των αυτόματων αποβολών και του πολυμορφισμού: IL-18 (-105G/A) υπό το επικρατές και το υπολλειπόμενο γονιδιακό μοντέλο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως είναι ήδη γνωστό, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μητρικό ανοσολογικό σύστημα, με την έκκριση και δράση ορισμένων κυτταροκινών, έχει τη δυνατότητα να προάγει την ανάπτυξη της εμβryo-πλακουντιακής μονάδας, λειτουργώντας υπέρ της εμβρυικής επιβίωσης. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν και κυτταροκίνες απαγορευτικές για την εγκυμοσύνη, οι οποίες παίζουν ανασταλτικό ρόλο.

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει καταδείξει ότι μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη εξαρτάται από την ανοσολογική ισορροπία, συμπεριλαμβανομένης της ανοσο-ανοχής, της ανοσολογικής απόκρισης και των σχετικών επιπέδων των κυτταροκινών [167]. Τα αντίστοιχα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται στη διασύνδεση μεταξύ πλακούντα-μήτρας υπόκεινται σε μια διαδικασία ρύθμισης από μητρικά ανοσολογικά κύτταρα [168]. Παρά την πολυπλοκότητα του δικτύου των κυτταροκινών, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, πως οι κυτταροκίνες που ευνοούν την επιβίωση του εμβρύου, είναι οι IL-4, IL-10, IL-35 και TGF-β, ενώ η αποτυχία της εγκυμοσύνης σχετίζεται με των Th1 τύπου κυτταροκινών (IL-2, IL-12, Th17) [118], [119], [120].

Η συντριπτική πλειοψηφία, διαφόρων σχετικών πειραματικών μελετών, εικάζει πως η ενίσχυση της ενδομήτριας έκφρασης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως: IL1-β, IL-6 σχετίζεται με αποβολές [121], [122].

Η ανοσολογική απάντηση στο σύνολό της και πιο συγκεκριμένα η παραγωγή κυτταροκινών, ποικίλλει από άτομο σε άτομο και σε μεγάλο βαθμό ελέγχεται γενετικά. Ένα άτομο δηλαδή, μπορεί να είναι «**υψηλός απαντητής**» μιας κυτταροκίνης, ενώ το ίδιο άτομο, να είναι «**χαμηλός απαντητής**» μιας δεύτερης κυτταροκίνης.

Φαίνεται λοιπόν να επικρατεί η άποψη πως η καταγραφή πολύ υψηλών τιμών στον ορό του ίδιου ατόμου για ορισμένες κυτταροκίνες με πολύ χαμηλές παράλληλα για άλλες, οφείλεται στους γενετικούς πολυμορφισμούς των υπεύθυνων γονιδίων για την παραγωγή των εν λόγω κυτταροκινών. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως στο ανδρικό φύλο το προφίλ των επιπέδων των κυτταροκινών, παρουσιάζει μια σταθερότητα, συγκριτικά με το γυναικείο φύλο, όπου εκεί παρουσιάζονται διάφορες διακυμάνσεις ως προς την παραγωγή (π.χ. της IL-1β) σε συνάρτηση με τον καταμήνιο κύκλο. Το γεγονός αυτό μαρτυρά τη σαφή αλληλεπίδραση ανάμεσα στο ενδοκρινικό και το ανοσολογικό σύστημα. Γίνεται λοιπόν φανερό ότι οι απαντήσεις σε ορισμένες ιντερλευκίνες όπως: της IL-6, της IL-10 και της TGF-β, μπορούν να προβλεφθούν με τη μελέτη του γενότυπου.

Σύμφωνα με μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων, οι κυτταροκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά την κύηση κι έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την ανοσιακή απάντηση [112]. Με αυτόν τον τρόπο, η αναγνώριση του κυήματος από το μητρικό ανοσολογικό σύστημα, πυροδοτεί σύνθετες κυτταρικές και χυμικές απαντήσεις καθώς και την παραγωγή κυτταροκινών, με στόχο την προστασία του «εμβρυικού αλλομοσχεύματος» [120]. Κατά τη διάρκεια της κύησης υπάρχει πιθανότητα μητρικά T-λεμφοκύτταρα κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας τους διαμέσου της εμβρυομητρικής μονάδας να έρθουν σε επαφή με αντιγόνα εμβρυικών κυττάρων και εάν αυτά δεν διατηρήσουν την απαραίτητη ανοχή για την εμβρυική επιβίωση, να οδηγήσουν σε αποτυχία της κύησης και συνεπώς σε αποβολή [123].

Με την έρευνα αυτών των σύνθετων διαδικασιών είτε αυξημένης, είτε μειωμένης παραγωγής κυτταροκινών και της ενδεχόμενης συμβολής τους στην παθογένεση των καθ' ἑξιν αποβολών, είναι αρκετά δύσκολο να διακριθεί η εμπλοκή μοριακών-γονιδιακών μηχανισμών, οι οποίοι πιθανότατα συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια των καθ' ἑξιν αποβολών και να διαπιστωθεί εάν η παραγωγή αυτή είναι η αιτία ή ένα τυχαίο γεγονός στην όλη διαδικασία.

Για το λόγο αυτό οι έρευνες τα τελευταία χρόνια, έχουν εστιάσει στους πολυμορφισμούς (**Single Nucleotide Polymorphisms - SNP's**) συγκεκριμένων γονιδίων κυτταροκινών, οι οποίοι δρουν ως ρυθμιστές της μεταγραφής και είναι δυνατόν να σχετίζονται με καταστάσεις φλεγμονής καθώς και καταστάσεων ρήξης των μεμβρανών του αμνιακού σάκου αλλά και πρόωρου τοκετού [124]. Οι συχνότητες των πολυμορφισμών των αλληλίων και των γενότυπων των κυτταροκινών παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών. Διαφορετικές ιντερλευκίνες εκκρίνονται από διαφορετικά ανοσοκύτταρα και παίζουν ξεχωριστούς ρόλους σε διαφορετικούς ιστούς. Το IL-1β είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που βοηθά στον πολλαπλασιασμό των β- λεμφοκυττάρων και την ωρίμανση, την ενεργοποίηση των κυττάρων «φυσικών δολοφόνων» (NK) και την διέγερση των T-λεμφοκυττάρων [125]. Ο πολυμορφισμός IL-1β (-511C/T) οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής IL-1β και της

αναλογίας των NK κυττάρων του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων [144, 145]. Αυτές οι μεταβολές παρατηρούνται σε γυναίκες με RPL ως μεγαλύτερο αριθμό περιφερειακών CD16 + CD15 + NK κύτταρα [169]. Το IL-6 συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό της τροφοβλάστης, τη διαφοροποίηση και την διείσδυσή της και συμμετέχει στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων και στην εμβρυϊκή εμφύτευση [170, 171]. Μειωμένα επίπεδα του IL-6 οδηγούν σε αντίστοιχα μειωμένη διείσδυση της τροφοβλάστης [130]. Επίσης, η μετάλλαξη του φορέα προώθησης IL-6 (-634) μειώνει άμεσα τη μεταγραφή και την έκφραση IL-6, και αυτή η αλλαγή νουκλεοτιδίων παρέχει επίσης μια πιθανή θέση σύνδεσης του παράγοντα μεταγραφής NF-1, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της τροφοβλάστης [147]. Τα υψηλά επίπεδα της μητρικής IL-10 σχετίζονται με την επιτυχή εγκυμοσύνη και αντίστροφα. Ο πολυμορφισμός IL-10 (-819) μεταβάλλει την έκκριση IL-10 [172]. Άλλες ιντερλευκίνες, όπως το IL-8, και το IL-13, εμπλέκονται επίσης στην εγκυμοσύνη διαμέσου της διαδικασίας διείσδυσης της τροφοβλάστης και του σχηματισμού του πλακούντα. Το IL-18 είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που προκαλείται από IFN-γ και βοηθά στην πόλωση των T-λεμφοκυττάρων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα SNPs βρίσκονται στον σημείο του promoter του γονιδίου, άλλες φορές εμφανίζονται μέσα στα γονίδια και άλλες στις μη κωδικοποιημένες περιοχές του γονιδίου. Σε αυτές τις ευαίσθητες περιοχές, ακόμη και μία βασική αλλοίωση μπορεί να αλλάξει τα επίπεδα σύνδεσης και μεταγραφής των σχετικών πρωτεϊνών [173]. Αυτές οι αλλαγές ίσως αποβούν μοιραίες για την ευαίσθητη ανοσολογική ισορροπία μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Ως εκ τούτου, απαιτείται SNP μετα-ανάλυση του εντοπισμού του δυνητικού στόχου μέσα από ένα μεγάλο πληθυσμό SNPs για την παροχή κλινικών αποδεικτικών στοιχείων. Ένα άλλο θέμα στη μελέτη πολυμορφισμών είναι η ανακριβής περιγραφή της θέσης. IL-1β (-5887C/T) και IL-1β (+ 3593C/T), το IL-1β (-1903C/T) και το IL-1β (-31C/T) μοιράζονται το ίδιο SNP.

Η εθνικότητα είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κατά τη διάρκεια της ανάλυσης. Διαφορετικοί πληθυσμοί έχουν ιστορικό μετανάστευσης. Αυτό προκάλεσε τα SNPs ώστε να αιχμαλωτίσουν όσες περισσότερες γενετικές παραλλαγές. Τα περισσότερα SNPs δεν έχουν καμία επίδραση στην ανάπτυξη ή την υγεία. Ωστόσο, ορισμένες από αυτές τις γενετικές διαφορές έχουν αποδειχθεί πολύ σημαντικές για την ανθρώπινη υγεία. Θα μπορούσαν να τροποποιήσουν την ατομική ανταπόκριση σε συγκεκριμένα φάρμακα, την ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μιας συγκεκριμένης ασθένειας.

Τέλος, αν αυτά τα SNPs αποτελούν καταστάσεις υψηλού κινδύνου, αξίζουν την προσοχή των επιστημόνων, και η έρευνά τους θα οδηγήσει σε περαιτέρω μηχανιστική έρευνα για την ανάπτυξη νέων προγραμμάτων θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. «Από τη σεξουαλικότητα στη μητρότητα», Α' Τόμος Antony L. Komaroff, Αριστείδης Χλωρίδης, Γιώργος Λίππας, Εκδόσεις Φλούδας, 2004.
2. Hughes IA, 2004 Female Development — All by Default? N Engl J Med 351: 748-750.
3. Val P, Swain A, 2005 Mechanisms of Disease: normal and abnormal gonadal development and sex determination in mammals. Nat Clin Pract Urol 2: 616-627.)
4. Αδαμόπουλος ΔΑ, 1994 Φυσιολογική διαφοροποίηση του φύλου- Διαταραχές. Στην: Κούτρας ΔΑ, Αδαμόπουλος ΔΑ, Ράπτης ΣΑ, Σουβατζόγλου ΑΜ, Βασική Ενδοκρινολογία, Εκδοσεις Παρισιάνος, Αθήνα σελ. 829-845.
5. 4. Αδαμόπουλος ΔΑ, 1994 Φυσιολογική λειτουργία ωοθηκών και διαταραχές ωοθηκικής λειτουργίας και εμμηνορρυσιακού κύκλου Στην: Κούτρας ΔΑ, Αδαμόπουλος ΔΑ, Ράπτης ΣΑ, Σουβατζόγλου ΑΜ, Βασική Ενδοκρινολογία, Εκδοσεις Παρισιάνος, Αθήνα σελ 507-567.
6. Biason-Lauber A, De Filippo G, Konrad D, Scarano G, Nazzaro A, Schoenle EJ, 2007 WNT4 deficiency-a clinical phenotype distinct from the classic Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report. Hum Reprod 22: 224-229.
7. Ottolenghi C, Omari S, Garcia-Ortiz JE, et al, 2005 Foxl2 is required for commitment to ovary differentiation. Hum Mol Genet 14: 2053-2062.
8. Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al, 2001 The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Nat Genet 27: 159-166.
9. Sadler, T. W. (2012). Langman's Medical embryology (12th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins.
10. Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Kohei, S. (1997). Έγχρωμη κλινική εμβρυολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
11. Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, Bergen HT, et al. Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. Endocr Rev 1992; 13:623.
12. Crowley WF Jr, Filicori M, Spratt DI, Santoro NF. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. Recent Prog Horm Res 1985; 41:473.
13. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. Trends Endocrinol Metab. 2009 Oct;20(8):402-8.

14. Roy D, Angelini NL, Belsham DD. Estrogen directly respresses gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression in estrogen receptor-alpha (ERalpha)- and ERbeta-expressing GT1-7 GnRH neurons. *Endocrinology* 1999; 140:5045
15. Hameed S, Jayasena CN, Dhillo WS. Kisspeptin and fertility. *J Endocrinol.* 2011;208(2):97-105.
16. Tena-Sempere M. Kiss-1 and reproduction focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology* 2006; 83:275-281.
17. Strauss III J.& C.Williams,2004, 'Ovarian Life Cycle', in 'Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology',eds J.Strauss & R.Barbieri, publ.Elsevier Saunders,,chap.8, p.213.
18. Adashi E., 1996, 'The Ovarian Follicle: Life Cycle of the Pelvic Clock', in 'Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology', eds.E.Adashi,J.Rock,Z.Rosswaks, publ.Lippincott-Raven, vol.I, sect.3, chap.10, p.211)
19. Gougeon A,1986, Dynamics of follicular growth in the human; a model of preliminary results.,*Hum.Reprod* 1: 81)
20. Edson. M.A, Nagaraja K.A, Matzuk M.M., 2009, The Mammalian Ovary from Genesis to Revelation,*Endocr Rev*:30,624
21. McGee E, Hsueh A, 2000, Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*:21(2)2000.
22. Eppig J.,2001, Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction*122, 829 kai Skinner.M, 2005 Regulation of primordial follicle assembly and development.*Hum.Reprod.*11,(5),461
23. Pollack S., Furth E., Kallen C, et al: Localization steroidogenic acute regulatory protein in human tissues. *J. Clin Endocrinol Metab* 82:4243, 1997
24. Miller W. Auchus R., Geller D. The regulation of 17,20 lyase activity. *Steroids* 63:133, 1997
25. Rosenfield R. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin* 28:265, 1999.
26. Anakwe O, Payne A. Non coordinate regulation of de novo synthesis of cytochrome P-450 cholesterol side-chain cleavage and cytochrome P450-17alpha-hydroxylase/ C17-20 lyase in Leydig cell cultures: Relation to Steroid production. *Mol Endocrinol* 1:595, 1987
27. Hsueh AJW, Dahl KD, Vaughan J. et al. Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:5082, 1987.
28. Henderson K., Franchimont P., Inhibin production by bovine ovarian tissues in vitro and its regulation by androgens. *J Reprod Fertil* 67:291, 1983.
29. Hillier S., Wickings E., Illingworth P., et al. Control of inhibin production by human granulosa cells. *Clin Endocrinol* 35:71, 1991.
30. Hillier S., Yong E., Illingworth P., et al. Effect of recombinant activin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *J. Clin Endocrinol Metab* 72:1206, 1991.

31. Αντσακλής Αριστείδης, Μαιευτική και γυναικολογία, Εκδότης: Παρισιάνου Α.Ε. 2011.
32. Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. williams obstetrics: 23rd Edition: The developing human: clinically oriented embryology, (2015), Elsevier Health Sciences.
33. Αρ. Αντσακλής. Μαιευτική και Γυναικολογία, F.G. Cunningham et al. Williams Obstetrics)
34. Καλλιανίδης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Γονιμοποίηση και πρόωμη εμβρυική ανάπτυξη. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών νοσοκομείο Αλεξάνδρα, 2014.
35. Elsebeth Staun-Ram and Eliezer Shalev*, Human trophoblast function during the implantation process, Reproductive Biology and Endocrinology, (1, article 56):56 · February 2005.
36. Krussel et al, 2003; Rashid et al, 2011
37. Staun-Ram and Shalev, 2005; Nardo et al, 2006; Guzeloglou-Kayisli et al, 2007; Makrigiannakis and Minas, 2007; Rashid et al, 2011.
38. Nikas and Psychoyos, 1997; Boron and Boulpaep, 2004; Sharma and Kumar, 2012.
39. Martel et al, 1991; Usadi et al, 2003
40. Nikas and Psychoyos, 1997; Nikas, 1999; Nikas and Aghajanova, 2002; Aghajanova et al, 2003; Sharma and Kumar, 2012.
41. Report of a meeting on “Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction” held at WHO Headquarters in Geneva, Switzerland 17–21 September 2001, Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction (2001: Geneva, Switzerland) Current practices and controversies in assisted reproduction : report of a WHO meeting / editors, Effy Vayena, Patrick J. Rowe and P. David Griffin.
42. Genbacev OD1, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, Yang ZQ, Kiessling LL, Rosen SD, Fisher SJ, Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface, Science. 2003 Jan 17;299(5605):405-8.
43. Fukuda MN1, Sugihara K, Nakayama J., Trophinin: what embryo implantation teaches us about human cancer, Cancer Biol Ther. 2008 Aug;7(8):1165.
44. Dominguez D1, Tournoy J, Hartmann D, Huth T, Cryns K, Deforce S, Serneels L, Camacho IE, Marjaux E, Craessaerts K, Roebroek AJ, Schwake M, D'Hooge R, Bach P, Kalinke U, Moechars D, Alzheimer C, Reiss K, Saftig P, De Strooper B., Phenotypic and biochemical analyses of BACE1- and BACE2-deficient mice. J Biol Chem. 2005 Sep 2;280(35):30797-806. Epub 2005 Jun 29.
45. Makrigiannakis and Minas, 2007; Singh and Aplin, 2009; Sharma and Kumar, 2012.
46. Enders, 2000; Sharkey and Smith, 2003; Guzeloglu-Kayisli et al, 2007.
47. Zhou Y, et al. (2003) Nuclear localization of the cell cycle regulator CDH1 and its regulation by phosphorylation. J Biol Chem 278(14):12530-6.

48. Martinelli et al 2003. Reproductive and Hormonal Aspects of Systemic Autoimmune Diseases.
49. A.S. Serov, C.M. Salafia, M. Filoche, and D.S. Grebenkov, Laboratoire de Physique de la Matière Condensée, Ecole Polytechnique, CNRS, 91128 Palaiseau Cedex, France, Placental Analytics LLC, 93 Colonial Avenue, Larchmont, New York 10538, USA, Analytical theory of oxygen transport in the human placenta, February 5, 2015.
50. Garcia et al, 1988; Bergeron, 2000.
51. Dunn CJ1, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ., Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus, *Drugs*. 2003;63(16):1743-78.
52. Thomas E Spencer and Fuller W Bazer, Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2004.
53. P. Licht, H. Fluhr, J. Neuwinger, D. Wallwiener, L. Wildt. Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation? 2001.
54. Griebel CP1, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA., Management of spontaneous abortion., *Am Fam Physician*. 2005 Oct 1;72(7):1243-50.
55. Dawood et al., 2004.
56. Rai R, Regan L, Recurrent miscarriage, *Lancet* 2006; 368: 601-11.
57. Propst AM, Hill JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Sem Reprod Med* 2000;18:341-50.
58. A de novo complex chromosomal rearrangement with a translocation 7;9 and 8q insertion in a male carrier with no infertility: Case report. Tao Cai, Ping Yu, Danilo A. Tagle, David Lu, Yiwang Chen and Jiahui Xia. 1 National Laboratory of Medical Genetics, Hunan Medical University, Changsha, Peoples' Republic of China, 2 Genetics and Molecular Biology Branch, National Human Genome Research Institute, National Institute of Health, Building 49, Room 3A23, 49 Convent Drive MSC 4442, Bethesda, MD 20892-4442, and 3 Veterans Affairs Medical Center and Georgetown University Medical Center, Washington, DC 20016, USA. *Human Reproduction*, Vol. 16, No. 1, 59-62, January 2001.
59. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol*.
60. Successful pregnancy after preimplantation genetic diagnosis in a female with Robertsonian translocation. Wu YC, Chen CK, Huang HY, Chou CJ, Soong YK. Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2004 Aug;103(8):637-9.
61. Barth WH Jr, Yeomans ER, Hankins GD. Emergent cerclage. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:323-6.(Level III).
62. Balanced complex chromosomal rearrangements (BCCR) with at least three chromosomes and three or more breakpoints: report of three new cases. Lespinasse J, Rethore MO, North MO, Bovier-Lapierre M, Lundsteen C, Fert-Ferrer S, Bugge M,

Kirchoff M. Cytogenetic Laboratory, General Hospital, BP 1125, 73011 Chambéry cedex, France. *Ann Genet.* 2004 Jul-Sep;47(3):315-24.

63. International Journal of Gynecology and objetrics 85 (2004). ACOG practice bulletin Cervical Insufficiency. Number48, November 2003.

64. Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy.

65. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp.*

66. Aneuploidy 12 in a Robertsonian (13;14) carrier: Case report. C. Gutiérrez-Mateo, L. Gadea, J. Benet, D. Wells, S. Munné and J. Navarro. 1 Departament de Biologia Cellular, Fisiologia i Immunologia, Unitat de Biologia i Genètica Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, E-08193 Bellaterra, Spain, 2 Reprogenetics, 101 Old Short Hills Road, Suite 501, West Orange, NJ 07052, 3 Institute for Reproductive Medicine and Science, St Barnabas Medical Centre, 94 Old Short Hills Road, Livingston, NJ 07039, USA. *Human Reproduction* 2005 20(5):1256-1260.

67. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Mayiumi Sugiura-Ogasawara, M.D., Yasuhico Ozaki, M.D., Takeshi Sato, M.D., Nobuhiro Suzumori, M.D, and Kaoru Suzumori, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Japan. *Fertility and Sterility.* Vol.81, No. 2, February 2004.

68. Hayes JM, Cosgrave EFJ, Struwe WB, Wormald M, Davey GP, Jefferis R, Rudd PM. “Glycosylation and Fc Receptors”. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2014, 165-199).

69. Abbas AK, Lichtman AH. “Basic Immunology. Functions and Disorders of the Immune System”. Saunders, second edition, 2004.

70. Janeway CA Jr, Travvers P, Walport M et al. “Immunology. The Immune system in Health and Disease”, 5th edition. New York: Garland Science 2001. The Major Histocompatibility Complex and it’s functions.

71. Γερμενής Α. «Ιατρική Ανοσολογία». Εκδόσεις Παπαζήση, 2000.

72. Quast I, Keller CW, Maurer MA, Giddens JP, Tackenberg B, Wang LX, Munz C, Nimmerjahn F, Dalakas M, Lunemann JD. “Sialytation of IgG Fc domain impairs complement-dependent cytotoxicity”. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125: 4160-4170.

73. Abbas AK, Lichtman AH. “Basic Immunology. Functions and Disorders of the Immune System”. Saunders, second edition, 2004.

74. Τσακρακλίδης Β. «Παθολογία του λεμφικού συστήματος». Κεντρική Διάθεση Γιώργος Τζεβελεκάκης & ΣΙΑ Ε.Ε., Αθήνα, 2011.

75. The MHC Sequencing Consortium, 1999.

76. Athanassakis-Vassiliadis I.,Papamatheakis J. (1991). Modulation of the class II negative state of murine placenta leads to fetal abortion, *Cellul. & Mol. Biol. of the materno-fetal relationship*, 212;69-80).

77. Labarreze C.A., Faulk W.P., (1990). MHC class II reactivity of human villous trophoblast in chronic inflammation of unestablished etiology, *Transplantation*, 50(5);812-816.
78. Bulmer J.N. & Johnson P.M (1985). Antigen expression by trophoblast populations in the human placenta and their possible immunobiological relevance, *Placenta*, 6;121-141.
79. «Η επίδραση των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων FOXP3+ στους μηχανισμούς αυτοανοσίας και ανοσολογικής ανοχής», Περικλής Δουζδουμπάνης, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Πατρών, Πάτρα 2006.
80. «Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment», Leigh R. Guerin, Jelmer R. Prims and Sarah A. Robertson, Research Center for Reproductive Health School of Pediatrics, University of Adelaide Australia, March 2009.
81. Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Αρεταίειο Νοσοκομείο Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Κ. Κρεατσάς Συντονιστής : Σπ. Δενδρινός, Αναπληρωτής Καθηγητής Αθήνα, Νοέμβριος 2005.
82. Τσιριγώτης Π. Ανοσοβιολογία των κυττάρων «Φυσικοί Φονείς», *Haema* 2008; 11(Suppl.2): 345-352).
83. Moretta L, Biassoni R, Bottino C, Human NK cells and their receptors. *Microbes Infect.* 2002 Dec; 4(15):1539-44).
84. Varla-Leftherioti M., Keramitsoglou T., Spyropoulou – Vlachou M., 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: Report from the Reproductive Immunology Component. *Tissue Antigens.* 2007 Apr;69 Suppl 1: 297-303).
85. Coulam CB, Branch DW, Clark DA. American Society of Reproductive Immunology report of the Committee for Establishing Criteria for Diagnosis of Reproductive Autoimmune Syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 1999 Feb;41(2):121-32.
86. Gleicher N., el-Roeiy A. The reproductive Autoimmune failure Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jul;159(1):223-7.
87. Κρεατσάς Γ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
88. Παπαστεριάδη Χ., Δενδρινός Σ., Παππά Ε. Ανοσογενετικός και ορολογικός έλεγχος σε ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές. *Εφηβ Γυν Αναπ. Εμμην.* 1996; 8(2): 132-139
89. Βλαχογιαννόπουλος, Σκοπούλη, Τζιούφας, Μουτσόπουλος. Ανοσολογία. Από: Stephen McPhee, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος(σελ 43-93). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Copyright 2000.
90. Janeway-Travers. *Clinical Immunobiology. The immune system in health and disease.* Chapter 9. Edition: Current Biology Limited, London, San Francisco and Philadelphia. Copyright 2002.
91. Arthur Vander, James Sherman , Dorothy Luciano. *Human Physiology. The mechanisms of body function* (pages: 905-953). Edition: Mc Graw Hill. Copyright 2001.

92. Arthur Guyton, John Hall. Textbook of Medical Physiology (pages:419-450). Edition:Elsevier. Eleventh Edition. Copyright 2006.
93. Amadori A., Zamarchi R., De Silvestro G., Forza G., Gavetton G., Danieli G.A., Clementi M., Chieco-Bianchi L. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nature Med.* 1995;1:1279-1283.
94. Μπόντης Ι., Επιπλοκές της αρχόμενης κύησης. Από: Βασικές γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2002, 79-93.
95. Zourbas S, Dubanchet S, Martal J, Chaouat J: Localization of proinflammatory (IL-12, IL-15) and anti-inflammatory (IL-11, IL-13) cytokines at the fetomaternal interface during murine pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2001; 1263: 519-528.
96. Lin YL, Liang YC, Chiang BL. Placental growth factor down-regulates type 1 T helper immune response by modulating the function of dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2007;82: 1473-80.
97. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today.*1993 14:353-356.
98. Chaix J., Tessmer M.S., Hoebe K., et al. Cutting Edge: Priming of NK Cells by IL-18. *The Journal of Immunology*, 2008, 181, 1627-1631.
99. Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S., Cytokines, In: Cellular and Molecular Immunology (5th edition). WB. Saunders, Philadelphia 2003; pp 243-274.
100. Murphy P., Chemokines and Chemokine Receptors. In Robert Rich. *Clinical Immunology: Principals and Practice*, 3rd edition, 2008. Mosby, Elsevier.
101. Malek TR, Bayer AL. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 665-674.
102. The interplay of the interleukin 1 system in pregnancy and labor. Heng YJ, Liong S, Permezel M, Rice GE, Di Quinzio MK, Georgiou HM. *Reprod Sci.* 2014 Jan;21(1):122-30. doi: 10.1177/1933719113492204. Epub 2013 Jun 7.
103. N S Nicholas, G S Panayi, and A M Nouri Human pregnancy serum inhibits interleukin-2 production. *Clin Exp Immunol.* 1984 Dec; 58(3): 587–595.
104. Piyali Chatterjee, Valorie L. Chiasson, Kelsey R. Bounds, and Brett M. Mitchell. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy, *Front Immunol.* 2014; 5: 253. Published online 2014 May 27. Prepublished online 2014 Apr 28.
105. Profile Required for Pregnancy Success Essential for the Maintenance of the Cytokine B Expression in T Cells in Humans Is Pregnancy-Specific Down-Regulation of NF-κ, Morris Sharon A. McCracken, Eileen Gallery and Jonathan M, *J Immunol* 2004; 172:4583-4591; doi: 10.4049/jimmunol.172.7.4583.
106. Prins JR1, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *J Reprod Immunol.* 2012 Sep;95(1-2):1-14. doi: 10.1016/j.jri.2012.05.004. Epub 2012 Jul 21.

107. Rigmor Austgulen^a, Egil Lien^a, Nina-Beate Liabakk^a, Geir Jacobsenb, Knut Jørgen Arntzen^a, “Institute of Cancer Research, University of Trondheim, University Medical Center, N-7005 Trondheim, Norway Department of Community Medicine and General Practice. University of Trondheim. University Medical Center. N-7005 Trondheim. Norway, Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 57 (1994) 149-155.
108. Lei Sun, MD, Dongwei Mao, MD,^a Yan Cai, MD, Wenhua Tan, MD, Yanlan Hao, MD, Lin Li, MD, and Wei Liu, MD, Association between higher expression of interleukin-8 (IL-8) and haplotype -353A/-251A/+678T of IL-8 gene with preeclampsia, *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec; 95(52): e5537.
109. Thaxton JE¹, Sharma S., Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):482-91. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x. Epub 2010 Feb 16.
110. Fawaz Y. Azizieh^a,* and Raj G. Raghupathy, Tumor Necrosis Factor- α and Pregnancy Complications: A Prospective Study. *Med Princ Pract*. 2015 Feb; 24(2): 165–170.
111. Josep M., ArgilésNeusCarbóFrancisco J., López-Soriano. TNF and pregnancy: the paradigm of a complex interaction. Volume 8, Issue 3, September 1997, Pages 181-188, Elsevier.
112. Prins JR., Gomez-Lopez N, Robertson SA., Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders.
113. Bahadori M¹, Zarei S, Zarnani AH, Zarei O, Idali F, Hadavi R, Jeddi-Tehrani M., IL-6, IL-10 and IL-17 gene polymorphisms in Iranian women with recurrent miscarriage, *Iran J Immunol*. 2014 Jun;11(2):97-104. doi: 10.1111/ijv.1112A4.
114. Jianting M., corresponding author Xingguang Zhang, Gang He, and Chunlin Yang, Association between TNF, IL1B, IL6, IL10 and IFNG polymorphisms and recurrent miscarriage: a case control study, *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15: 83.
115. Zhang M, Xu J, Bao X, Niu W, Wang L, Du L, Zhang N, Sun Y., Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss - A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS One*. 2017 Jan 19;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891. eCollection 2017.
116. Qian J, Zhang N, Lin J, Wang C, Pan X, Chen L, Li D, Wang L¹., Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion, *Biosci Trends*. 2018 May 13;12(2):157-167. doi: 10.5582/bst.2018.01012. Epub 2018 Apr 15.
117. Chao-yan Yue, Bin Zhang, and Chun-mei Ying, Elevated Serum Level of IL-35 Associated with the Maintenance of Maternal-Fetal Immune Tolerance in Normal Pregnancy, *PLoS One*. 2015; 10(6): e0128219.
118. Raghupathy R, Makhseed M., Azizieh F, Hassan N., Al-Azemi M., Al-Shamadi E. Maternal Th1 and Th2 type reactivity to placental antigens in normal human

pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol* 1999;196:122-130.

119. Hill J.A., Polgar K., Anderson D.J., T-Helper 1 type Immunity to Trophoblast in Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *JAMA* 1995; 273:1933-36

120. Varla-Leftherioti M., Immunobiology of recurrent miscarriage. In: Howard J.A. Carp “Recurrent pregnancy loss Causes, Controversies and Treatment”. Ed. Howard J.A. Carp;2007 by Informa UK Ltd; pp: 165-192.

121. Kwan Kim, J., Yang K. M. and Gilman-Sachs, A. Recurrent pregnancy loss: A disease of inflammation and coagulation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2009;35: 609-622.

122. Haddad EK, Duclos AJ, Lapp WS, Baines MG, Early embryo loss is associated with the prior expression of macrophage activation markers in the decidua. *J Immunol* 1997; 158:4886-91.

123. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Zourbas S., Sandra O., Martal J. Th1/Th2 Paradigm in Pregnancy: Paradigm Lost? Cytokines in pregnancy/Early abortion: Reexamining the Th1/Th2 Paradigm. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:93-119.

124. Annels M.F., Hart P.H., Mullinghan C.G., et al. Interleukins-1, -4, -6, -10, tumor necrosis factor, transforming growth factor – β , FAS and mannose binding protein C gene polymorphism in Australian women: Risk of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 191: 2056-2067.

125. 1. Hefler LA, Tempfer CB, Unfried G, Schneeberger C, Lessl K, Nagele F, et al. A polymorphism of the interleukin-1beta gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Fertility and sterility*. 2001;76(2):377–9. [PubMed] [Google Scholar]

126. 2. Pearson H. Reproductive immunology: Immunity's pregnant pause. *Nature*. 2002;420(6913):265–6. 10.1038/420265a [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

127. 3. B C CL, R V E. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Romanian population. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2014;12(9):617–22. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

128. 4. Wang ZC, Yunis EJ, De los Santos MJ, Xiao L, Anderson DJ, Hill JA. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes and immunity*. 2002;3(1):38–42. 10.1038/sj.gene.6363812 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

129. 5. Drozdik M, Szlarb N, Kurzawski M. Interleukin-6 level and gene polymorphism in spontaneous miscarriage. *Tissue antigens*. 2013;82(3):171–6. 10.1111/tan.12179 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

130. 6. Pitman H, Innes BA, Robson SC, Bulmer JN, Lash GE. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women

- with sporadic miscarriage. *Human reproduction*. 2013;28(8):2075–86. 10.1093/humrep/det233 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. 7. Fan DX, Duan J, Li MQ, Xu B, Li DJ, Jin LP. The decidual gamma-delta T cells up-regulate the biological functions of trophoblasts via IL-10 secretion in early human pregnancy. *Clinical immunology*. 2011;141(3):284–92. 10.1016/j.clim.2011.07.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 132. 8. Najafi S, Hadinedoushan H, Eslami G, Aflatoonian A. Association of IL-17A and IL-17 F gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(11):1491–6. 10.1007/s10815-014-0294-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 133. 9. Al-Khateeb GM, Sater MS, Finan RR, Mustafa FE, Al-Busaidi AS, Al-Sulaiti MA, et al. Analysis of interleukin-18 promoter polymorphisms and changes in interleukin-18 serum levels underscores the involvement of interleukin-18 in recurrent spontaneous miscarriage. *Fertility and sterility*. 2011;96(4):921–6. 10.1016/j.fertnstert.2011.06.079 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 134. 10. Messaoudi S, Al-Khateeb GM, Dendana M, Sater MS, Jazia KB, Noura M, et al. Genetic variations in the interleukin-21 gene and the risk of recurrent idiopathic spontaneous miscarriage. *European cytokine network*. 2011;22(2):123–6. 10.1684/ecn.2011.0287 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 135. 11. Wilson R, Jenkins C, Miller H, McInnes IB, Moore J, McLean MA, et al. Abnormal cytokine levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;115(1):51–4. 10.1016/j.ejogrb.2003.11.029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 136. 12. Barbaux S, Poirier O, Godefroy T, Kleinert H, Blankenberg S, Cambien F, et al. Differential haplotypic expression of the interleukin-18 gene. *European journal of human genetics: EJHG*. 2007;15(8):856–63. 10.1038/sj.ejhg.5201842 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 137. 13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Tugwell P. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In: *3rd Symposium on Systematic Reviews: Beyond the Basics*, Oxford, UK. 2000;3–5 July 2000.
 138. 14. Parveen F, Shukla A, Agarwal S. Cytokine gene polymorphisms in northern Indian women with recurrent miscarriages. *Fertility and sterility*. 2013;99(2):433–40. 10.1016/j.fertnstert.2012.09.025 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 139. 15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177–88. [PubMed] [Google Scholar]

140. 16. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 1959;22(4):719–48. [PubMed] [Google Scholar]
141. 17. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2002;21(11):1539–58. 10.1002/sim.1186 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. 18. Saijo Y, Sata F, Yamada H, Konodo T, Kato EH, Kataoka S, et al. Interleukin-4 gene polymorphism is not involved in the risk of recurrent pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*. 2004;52(2):143–6. 10.1111/j.1600-0897.2004.00193.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. 19. Reid JG, Simpson NA, Walker RG, Economidou O, Shillito J, Gooi HC, et al. The carriage of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*. 2001;45(1):35–40. [PubMed] [Google Scholar]
144. 20. Hefler LA, Tempfer CB, Bashford MT, Unfried G, Zeillinger R, Schneeberger C, et al. Polymorphisms of the angiotensinogen gene, the endothelial nitric oxide synthase gene, and the interleukin-1beta gene promoter in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Molecular human reproduction*. 2002;8(1):95–100. [PubMed] [Google Scholar]
145. 21. Linjawi S, Li TC, Laird S, Blakemore A. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta polymorphisms in women with recurrent miscarriage. *Fertility and sterility*. 2005;83(5):1549–52. 10.1016/j.fertnstert.2004.10.052 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
146. 22. Agrawal S, Parveen F, Faridi RM, Prakash S. Interleukin-1 gene cluster variants and recurrent pregnancy loss among North Indian women: retrospective study and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2012;24(3):342–51. 10.1016/j.rbmo.2011.11.021 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
147. 23. Kim JO, Lee WS, Lee BE, Jeon YJ, Kim YR, Jung SH, et al. Interleukin-1beta -511T>C genetic variant contributes to recurrent pregnancy loss risk and peripheral natural killer cell proportion. *Fertility and sterility*. 2014;102(1):206–12 e5. 10.1016/j.fertnstert.2014.03.037 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. 24. Daher S, Shulzhenko N, Morgun A, Mattar R, Rampim GF, Camano L, et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *Journal of reproductive immunology*. 2003;58(1):69–77. [PubMed] [Google Scholar]
149. 25. Unfried G. A polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and idiopathic recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2003;18(2):267–70. [PubMed] [Google Scholar]
150. 26. Prigoshin N, Tambutti M, Larriba J, Gogorza S, Testa R. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause. *American journal*

- of reproductive immunology. 2004;52(1):36–41. 10.1111/j.1600-0897.2004.00179.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
151. 27. Saijo Y, Sata F, Yamada H, Kondo T, Kato EH, Kishi R. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the interleukin-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss in Japanese women. *Fertility and sterility*. 2004;81(2):374–8. 10.1016/j.fertnstert.2003.06.023 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 152. 28. von Linsingen R, Bompeixe EP, Bicalho Mda G. A case-control study in IL6 and TGFB1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in southern Brazilian patients. *American journal of reproductive immunology*. 2005;53(2):94–9. 10.1111/j.1600-0897.2005.00250.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 153. 29. Ma X, Xu LJ, Wang J, Xian MM, Liu M. Association of IL-1beta and IL-6 gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in a Chinese Han population. *International journal of immunogenetics*. 2012;39(1):15–9. 10.1111/j.1744-313X.2011.01049.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 154. 30. Alkhuriji AF, Alhimaidi AR, Babay ZA, Wary AS. The relationship between cytokine gene polymorphism and unexplained recurrent spontaneous abortion in Saudi females. *Saudi medical journal*. 2013;34(5):484–9. [PubMed] [Google Scholar]
 155. 31. Bahadori M, Zarei S, Zarnani AH, Zarei O, Idali F, Hadavi R, et al. IL-6, IL-10 and IL-17 gene polymorphisms in Iranian women with recurrent miscarriage. *Iranian journal of immunology: IJI*. 2014;11(2):97–104. [PubMed] [Google Scholar]
 156. 32. Demirturk F, Ates O, Gunal O, Bozkurt N, Aysal T, Nacar MC. IL-6 gene promoter polymorphisms: genetic susceptibility to recurrent pregnancy loss. *Bratislava Medical Journal*. 2014;115(08):479–82. [PubMed] [Google Scholar]
 157. 33. Babbage SJ, Arkwright PD, Vince GS, Perrey C, Pravica V, Quenby S, et al. Cytokine promoter gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Journal of reproductive immunology*. 2001;51(1):21–7. [PubMed] [Google Scholar]
 158. 34. Karhukorpi J, Laitinen T, Karttunen R, Tiilikainen AS. The functionally important IL-10 promoter polymorphism (-1082G→A) is not a major genetic regulator in recurrent spontaneous abortions. *Molecular human reproduction*. 2001;7(2):201–3. [PubMed] [Google Scholar]
 159. 35. Kamali-Sarvestani E, Zolghadri J, Gharesi-Fard B, Sarvari J. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss in Iranian women. *Journal of reproductive immunology*. 2005;65(2):171–8. 10.1016/j.jri.2005.01.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 160. 36. Zammiti W, Mtiraoui N, Cochery-Nouvellon E, Mahjoub T, Almawi WY, Gris JC. Association of -592C/A, -819C/T and -1082A/G interleukin-10 promoter polymorphisms with idiopathic recurrent spontaneous abortion.

- Molecular human reproduction. 2006;12(12):771–6. 10.1093/molehr/gal084 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. 37. Kaur A, Kaur A. Recurrent pregnancy loss: TNF-alpha and IL-10 polymorphisms. *Journal of human reproductive sciences*. 2011;4(2):91–4. 10.4103/0974-1208.86090 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 162. 38. Naeimi S, Ghiam AF, Mojtahedi Z, Dehaghani AS, Amani D, Ghaderi A. Interleukin-18 gene promoter polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;128(1–2):5–9. 10.1016/j.ejogrb.2006.02.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 163. 39. Ostojic S, Volk M, Medica I, Kapovic M, Meden-Vrtovec H, Peterlin B. Polymorphisms in the interleukin-12/18 genes and recurrent spontaneous abortion. *American journal of reproductive immunology*. 2007;58(5):403–8. 10.1111/j.1600-0897.2007.00501.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 164. 40. Messaoudi S, Dandana M, Magdoud K, Meddeb S, Ben Slama N, Hizem S, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss in a Tunisian population. *Journal of reproductive immunology*. 2012;93(2):109–13. 10.1016/j.jri.2011.12.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 165. 41. Yue J, Tong Y, Zhou J, Liu Q, Yang J. Genetic variant in interleukin-18 is associated with idiopathic recurrent miscarriage in Chinese Han population. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(2):4180–9. 10.3390/ijms16024180 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 166. 42. Magdoud K, Hellal R, Zemni R, Touraine R, Mahjoub T, Almawi WY. Association of the IL-10 receptor A536G (S138G) loss-of-function variant with recurrent miscarriage. *American journal of reproductive immunology*. 2014;72(1):1–4. 10.1111/aji.12227 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 167. 43. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*. 2010;63(6):611–23. 10.1111/j.1600-0897.2010.00847.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 168. 44. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:387–411. 10.1146/annurev-immunol-032712-100003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 169. 45. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, et al. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*. 2013;70(5):398–411. 10.1111/aji.12137 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 170. 46. Motro B, Itin A, Sachs L, Keshet E. Pattern of interleukin 6 gene expression in vivo suggests a role for this cytokine in angiogenesis. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990;87(8):3092–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
171. 47. Galazios G, Papazoglou D, Giagloglou K, Vassaras G, Maltezos E, Anastasiadis P. Interleukin-6 levels in umbilical artery serum in normal and abnormal pregnancies. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002;78(2):147–51. [PubMed] [Google Scholar]
 172. 48. Qaddourah RH, Magdoud K, Saldanha FL, Mahmood N, Mustafa FE, Mahjoub T, et al. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms and changes in IL-10 secretion in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2014;29(5):1025–34. 10.1093/humrep/deu043 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 173. 49. Lee JC, Espeli M, Anderson CA, Linterman MA, Pocock JM, Williams NJ, et al. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell*. 2013;155(1):57–69. 10.1016/j.cell.2013.08.034 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 174. 50. Lupianez DG, Kraft K, Heinrich V, Krawitz P, Brancati F, Klopocki E, et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell*. 2015;161(5):1012–25. 10.1016/j.cell.2015.04.004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 175. Liu YS, Wu L, Tong XH, Wu LM, He GP, Zhou GX, et al. Study on relationship between Th17 cells and unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65:503-11 doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00921.x. [PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
 176. Wang WJ, Hao CF, Lin Y, Yin GJ, Bao SH, Qiu LH, et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol*. 2010;84:164-70 doi 10.1016/j.jri.2009.12.003. [PubMed][Google Scholar]
 177. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22 – IL-22R1 system. *Nat Rev*. 2014;13:21-38 [PubMed][Google Scholar]
 178. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*. 2004;21:241-51 doi 10.1016/j.immuni.2004.07.007. [PubMed][CrossRef][Gogle Scholar]
 179. Wang Y, Xu B, Li MQ, Li DJ, Jin LP. IL-22 secreted by decidual stromal cells and NK cells promotes the survival of human trophoblasts. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:1781-90. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 180. Croxford A, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur J Immunol*. 2012;42:2263-73 doi: 10.1002/eji.201242598. [PubMed][CrossRef][Google Scholar]

