

ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΟΡΓΟΥΛΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ 8
ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Η,
ΣΤΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ, ΣΤΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΚΑΙ
ΣΤΟ ΦΘΑΡΤΟ**

ΠΟΛΥΖΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΧΕΙΡ. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το ενδομήτριο είναι ο ιστός που υφίσταται τις μεγαλύτερες μορφολογικές μεταβολές κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας με σκοπό την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και την μετατροπή του σε φθαρτό για την κύηση του εμβρύου. Οι μορφολογικές μεταβολές του κυττάρου και κατ' επέκταση του ιστού είναι αποτέλεσμα βιοχημικών αλλαγών και παραγωγής κυρίως καινούργιων πρωτεϊνών ή και άλλων βιοχημικών ουσιών που χαρακτηρίζουν την εκάστοτε φάση και μορφολογική κατάσταση του κυττάρου και του ιστού. Η ανακάλυψη των μονοκλωνικών αντισωμάτων έφερε επανάσταση στην δυνατότητα διερεύνησης της παραγωγής και κινητικότητας όχι μόνο ολόκληρων βιοχημικών μορίων αλλά και μικρότατων τμημάτων αυτών που είναι οι αντιγονικές ομάδες που αναγνωρίζονται από ένα αντίσωμα.

Σε αυτήν εδώ την εργασία διερευνάται ανοσοϊστοχημικώς η κατανομή της αντιγονικής ομάδας Η που περιέχει το σάκχαρο Ο-N- ακετυλογλυκοζαμίνη και κάποιο παρακείμενο πρωτεϊνικό τμήμα στα κύτταρα του ενδομητρίου σε όλες τις φάσεις του καθώς και στον φθαρτό.

Η κατανομή της αντιγονικής ομάδας Η συγκρίνεται με την κατανομή της κερατίνης 8, γιατί η κερατίνη 8 περιέχει την αντιγονική ομάδα Η που περιλαμβάνει και το μοναδικό σάκχαρο της κερατίνης 8. Η γλυκοζιλίωση των πρωτεϊνών και ειδικά αυτή με την Ο-N- ακετυλογλυκοζαμίνη έχει μεγάλη φυσιολογική σημασία καθώς πρωτεΐνες με αυτό το σάκχαρο λαμβάνουν μέρος στο σχηματισμό μορίων του κυτταροσκελετού, μορίων συγκόλλησης μεταξύ των κυττάρων, μορίων πρωτεϊνών του θερμικού σοκ, ενζύμων, μεταγραφικών παραγόντων του DNA, συστατικών της χρωματίνης, ογκοπρωτεϊνών και ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών. Συνεπώς η μελέτη της παραγωγής και κινητικότητας διαφόρων γλυκοζιλιωμένων πρωτεϊνών θα ρίξει περισσότερο φως στην βιολογία του ενδομητρίου με απώτερο σκοπό να κατανοηθούν καλύτερα οι παθολογικές διαταραχές του και η δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης σ' αυτές.

Από τη θέση αυτή θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Χρήστο Κίττα - Διευθυντή του εργαστηρίου Ιστολογίας - Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Αθηνών για την ανάθεση του θέματος της διδακτορικής μου εργασίας και για την ακάματο καθοδήγησή του κατά την διάρκεια της εκτέλεσής της.

Ακόμα θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ανατομίας - Ιστολογίας-Εμβρυολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Παν/μίου Θεσσαλίας κ. Δημήτριο Λ. Αρβανίτη για την προσφορά του μονοκλωνικού αντισώματος Η.

Αθήνα 2020

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΕΣ
• ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ	1
• ΦΘΑΡΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ	13
• ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ARIAS-STELLA	14
• ΑΝΤΙΣΩΜΑ Η ΚΑΙ ΕΠΙΤΟΠΙΟ Η	16
• ΑΝΤΙΣΩΜΑ Η ΚΑΙ ΚΕΡΑΤΙΝΗ 8	18
• ΚΕΡΑΤΙΝΕΣ	20
• ΚΕΡΑΤΙΝΗ 8	22
• ΚΕΡΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ	24
• ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
• ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΧΡΩΣΗΣ	28
• ΣΥΖΗΤΗΣΗ	82
• ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	91
• SUMMARY	93
• ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

Περιοχικές παραλλαγές

Το ενδομήτριο χωρίζεται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την περιοχή που βρίσκεται. Στο ενδομήτριο του κατώτερου μέρους ή ισθμού της μήτρας και στο ενδομήτριο του κυρίως σώματος της μήτρας.

Το ενδομήτριο του ισθμού της μήτρας είναι γενικά λειπότερο από αυτό του κυρίως σώματος 1,2 . Οι αδένες και το στρώμα του απαντούν βραδέως στον ορμονικό ερεθισμό γι' αυτό φαίνεται να είναι εκτός φάσεως όταν συγκρίνεται με το υπόλοιπο ενδομήτριο του σώματος της μήτρας. Το επιθήλιο του ενδοτραχήλου μεταπίπτει βαθμιαία στο επιθήλιο του ισθμού γι' αυτό η παρουσία τμημάτων ενδομητρίου που περιέχουν και περιοχές ενδοτραχήλου βοηθούν ώστε να αναγνωρισθεί το ενδομήτριο του ισθμού στα ξέσματα του ενδομητρίου. Το στρώμα του περιέχει περισσότερο κολλαγόνο σε σύγκριση με αυτό του κυρίως σώματος, γι' αυτό φαίνεται πιο ηωσινόφιλο και λιγότερο κυτταροβριθές.

Το ενδομήτριο του κυρίως σώματος της μήτρας απαντά πλήρως στον ορμονικό ερεθισμό και παρουσιάζει δύο στιβάδες: τη βασική στιβάδα και την πάνω από αυτή λειτουργική στιβάδα.

Η βασική στιβάδα αποτελεί τη ζώνη του ενδομητρίου με τους ασθενώς παραγωγικούς αδένες και το περιβάλλον πυκνό στρώμα που βρίσκεται ακριβώς πάνω από το μυομήτριο. Η επαφή της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου με το μυομήτριο είναι ανώμαλη , γι' αυτό ο λείος μυϊκός ιστός του μυομητρίου και το στρώμα του ενδομητρίου σχηματίζουν μεταξύ τους προσεκβολές . Η βασική στιβάδα παίζει σημαντικό ρόλο στην βιολογία του ενδομητρίου γιατί αποτελεί την στιβάδα εκείνη από την οποία αναγεννάται η λειτουργική στιβάδα μετά την απόπτωσή της κατά την εμμηνορροσία ή μετά την αφαίρεσή της κατά την απόξεση της μήτρας 3 . Στην αναγέννηση της λειτουργικής στιβάδας μπορεί επίσης να συμβάλλουν η πολύ βαθειά μοίρα της λειτουργικής στιβάδας όταν παραμείνει καθώς και το παραμένον επιθήλιο του ισθμού της μήτρας 4,5 .

Η εμφάνιση της βασικής στιβάδας παραμένει σχετικώς σταθερή κατά τη διάρκεια του εμμηνορροσιακού κύκλου . Ειδικά οι αδένες παρουσιάζουν ασθενώς παραγωγική εμφάνιση χαρακτηριζόμενοι από ψευδοπολυστοιβάδωση των πυρήνων των επιθηλιακών κυττάρων με σπάνιες μτώσεις , κοκκιώδη κατανομή χρωματινής και χωρίς στοιχεία έκκρισης .

Το στρώμα είναι ατρακτοκυτταρικό χωρίς σημεία φθαρτικής μετατροπής. Εξαιρέση γίνεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της εγκυμοσύνης όπου η βασική στιβάδα παρουσιάζει στοιχεία έκκρισης στα αδένια και φθαρτική μετατροπή του στρώματος 6 .

Η λειτουργική στιβάδα είναι αυτή που παρουσιάζει τις μεταβολές που παρατηρούνται κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και παραδοσιακά διαιρείται σε δυο ζώνες : τη συμπαγή ζώνη προς την επιφάνεια και τη σπογγιώδη ζώνη βαθύτερα οι οποίες φαίνονται κατά την τελική εκκριτική φάση του κύκλου και την εγκυμοσύνη .

Τα στοιχεία του ενδομητρίου

Το ενδομήτριο αποτελείται από επιθηλιακά στοιχεία (επιθήλιο επιφάνειας και αδενικό επιθήλιο) και μεσεγχυματικά στοιχεία (στρώμα και αγγεία) τα οποία κατά τα αναπαραγωγικά χρόνια πολλαπλασιάζονται συγχρόνως διαφοροποιούνται και τελικά καταστρέφονται σε μηνιαία διαστήματα 7, 8 , 9 ,10 , 11 .

Τα επιθηλιακά στοιχεία

Το επιθήλιο της επιφάνειας και το αδενικό επιθήλιο αποτελούνται από τρεις τύπους κυττάρων , οι δύο από τους οποίους είναι λειτουργικές ποικιλίες του ίδιου κυττάρου .

Το παραγωγικό επιθηλιακό κύτταρο ή κύτταρο της βασικής στιβάδας

Το επιθηλιακό κύτταρο της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου και το επιθηλιακό κύτταρο της παραγωγικής φάσεως του λειτουργικού ενδομητρίου είναι όμοια . Αυτός ο τύπος του κυττάρου χαρακτηρίζεται από υψηλή αναλογία πυρήνος κυτταροπλάσματος, επιμήκη σαν λουκάνικο πυρήνα, με κοκκιώδη δομή χρωματίνης και αφανή πυρήνια . Το κυτταρόπλασμα είναι λίγο και γενικά βασεόφιλο ή αμφίφιλο . Οι μιτώσεις είναι συχνές . Η αυλική επιφάνεια των κυττάρων μπορεί να καλύπτεται από ψήγματα έκκρισης ή από μικρολάχνες.

Όταν αυτό κυριαρχεί στην σύνθεση του επιθηλίου όπως συμβαίνει στο παραγωγικό ενδομήτριο οι πυρήνες παρουσιάζουν ψευδοπολυστοιβάδωση.

Η εμφάνισή του στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δεν είναι χαρακτηριστική.

ΤΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Η χαρακτηριστική κυτταροπλασματική διαφοροποίηση του επιθηλιακού κυττάρου του ενδομητρίου γίνεται προς την κατεύθυνση της μη βλεννώδους εκκρίσεως . Αμέσως μετά την ωορρηξία εκκριτικά κυτταροπλασματικά προϊόντα συσσωρεύονται κάτω από τον πυρήνα μετά μετατοπίζονται πάνω από τον πυρήνα και τελικά εκκρίνονται στον αυλό του αδενίου. Αυτή η αλληλουχία των αλλαγών καταλήγει στη δημιουργία δύο τύπων εκκριτικού κυττάρου :

Στο κενοτοπιώδες και στο μη κενοτοπιώδες εκκριτικό κύτταρο. Οι δύο τύποι του εκκριτικού κυττάρου περιέχουν πυρήνες που είναι διαφορετικοί από τους πυρήνες του αδιαφοροποίητου ή του παραγωγικού επιθηλιακού κυττάρου.

Χαρακτηριστικά οι πυρήνες τους είναι στρογγυλοί , κυστικοί με ομοιόμορφη κατανομή ανοικτής χρωματίνης και μπορούν να περιέχουν

εμφανή πυρήνια . Το κενотоπιώδες εκκριτικό κύτταρο περιέχει ένα διαυγές κενοτόπιο είτε κάτω είτε πάνω από τον πυρήνα, ενώ το μη κενотоπιώδες περιέχει ομοιόμορφο μετρίως ηωσινόφιλο πυκνό κυτταρόπλασμα .

Ακόμα απαντάται ένας τρίτος τύπος εκκριτικού κυττάρου παρόμοιος με το εκκριτικό κύτταρο της σάλπιγγας .Αυτό το κύτταρο έχει ένα επιμήκη πυρήνα με κοκκιώδη χρωματίνη, μέτριο ποσό πυκνού ηωσινόφιλου κυτταροπλάσματος και ένα υποστρόγγυλο φουσκαλάκι στην αυλική μοίρα του κυτταροπλάσματος ίδιο με αυτό που παρατηρείται στους αποκρινείς αδένες .

Αυτά τα κύτταρα απαντούν συχνά στο επιθήλιο της επιφάνειας και περιπτώσιακά μπορεί να επενδύουν σε ολόκληρο αδένιο . Μερικά από αυτά τα κύτταρα μπορεί να αντιπροσωπεύουν εξαντλημένα κροσσωτά κύτταρα .

Το κροσσωτό κύτταρο

Στο κροσσωτό κύτταρο 12,13,14 του ενδομητρίου δεν έχει δοθεί και μεγάλη σημασία κατά το παρελθόν. Εν τούτοις αυτό βρίσκεται σταθερά στα παρασκευάσματα του ενδομητρίου και πιθανώς αντιπροσωπεύει μία από τις γραμμές διαφοροποίησης που ανοίγονται στα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στοιβάδας .Τα κροσσωτά κύτταρα είναι περισσότερα στην περιοχή του ισθμού και στο παραγωγικό ενδομήτριο 15 .

Τα κροσσωτά κύτταρα έχουν ένα διακριτό στρογγυλό κυστικό πυρήνα που περιέχει λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη. Αν και οι πυρηνικοί χαρακτήρες παραμένουν σχετικά αναλλοίωτοι κατά τη διάρκεια της κυτταρικής ανάπτυξης ,το σχήμα και η εντόπιση του κυττάρου ποικίλλουν σε συνάρτηση με το στάδιο της κροσσογένεσης. Η εξέλιξη αυτού του κυττάρου διελευκάνθηκε από τον Hamperl 16 με βάση παρατηρήσεις που έγιναν με το κοινό μικροσκόπιο. Στη συνέχεια παρατηρήσεις που έγιναν με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο επιβεβαίωσαν τα ευρήματα του Hamperl 17,18.

Τα ενωρίτερα αναγνωρίσιμα κροσσωτά κύτταρα βρίσκονται δίπλα στη βασική μεμβράνη του αδενίου και έχουν σχεδόν πυραμιδικό σχήμα, έχουν διαυγές κυτταρόπλασμα και ένα κεντρικά τοποθετημένο στρογγυλό πυρήνα. Μία στρογγυλεμένη κυτταροπλασματική ζώνη που περιέχει ηωσινόφιλο ινιδώδες υλικό μπορεί να ταυτοποιηθεί με χρώσεις ρουτίνας. Αυτή η ζώνη αντιστοιχεί στους ενδοκυτταρικούς κροσσούς όπως φαίνονται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Όταν το αυξανόμενο κροσσωτό κύτταρο φθάσει στην αυλική επιφάνεια του αδενίου οι κροσσοί εκτίθενται στην αυλική επιφάνεια. Αρχικά η αυλική επιφάνεια του κροσσωτού κυττάρου είναι κοίλη αλλά όσο αυξάνεται το κύτταρο γίνεται κυρτή και τελικά οι κροσσοί ανατέλλουν σαν μία μεροκρινής έκκριση. Στο στάδιο αυτό το κύτταρο έχει ένα χαρακτηριστικό ατρακτοειδές ή αποειδές σχήμα.

Μία ποικιλία χρωστικών χρωματίζει τους κροσσούς αλλά οι καλύτερες χρώσεις είναι η ΡΤΑΗ και η σιδηρούχος αιματοξυλίνη. Η πρώτη βάφει τα βασικά σωματίια των κροσσών (βλεφαροπλάστες) , ενώ η δεύτερη τους κροσσούς.

Το φυσιολογικό ενδομητρικό αδένιο επενδύεται από τα προαναφερθέντα επιθηλιακά κύτταρα τοποθετημένα σε ένα μη πολύστοιβο κυβοειδές προς κυλινδρικό επιθήλιο, το οποίο κατά την παραγωγική φάση φαίνεται ψευδώς πολύστοιβο (ψευδοπολύστοιβο). Κατά την αρχική παραγωγική φάση τα αδένια είναι ευθεία και έχουν στενούς αυλούς. Αρχίζοντας από τη μέση της παραγωγικής φάσης και εν συνεχεία τα αδένια αρχίζουν και γίνονται σπειροειδή χωρίς διακλαδώσεις. Γι' αυτό φαίνονται πριονωτά κατά την τελευταία εκκριτική και την εμμηνορρυσιακή φάση. Το επιθήλιο της επιφάνειας αποτελείται κυρίως από αποκρινή και κροσσωτά κύτταρα και είναι σταθερό κατά τη διάρκεια του κύκλου.

ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα ενδομητρικά αδένια και το επιθήλιο της επιφάνειας ξεχωρίζουν από το υποστηρικτικό στρώμα από ένα βασικό υμένα. Το στρώμα του ενδομητρίου είναι σύμπλεγμα από κυτταρικά, μη κυτταρικά και αγγειακά στοιχεία το οποίο αναγεννάται μετά από κάθε εμμηνορρυσία .

Κυτταρικά στοιχεία

Το **στρωματικό κύτταρο** του ενδομητρίου είναι το κυρίαρχο κυτταρικό στοιχείο του στρώματος και η εμφάνισή του ποικίλλει ευρέως ανάλογα με το στάδιο του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Κατά τη διάρκεια της αρχικής παραγωγικής φάσης αυτά τα κύτταρα έχουν ασαφές κυτταρόπλασμα και πυκνούς ωοειδείς ή ατρακτοειδείς πυρήνες. Αυτή η αδιαφοροποίητη εμφάνιση αντανάκλαται από την πενία σε κυτταροπλασματικά οργανίδια .Καθώς ο κύκλος προχωρά τα στρωματικά κύτταρα γίνονται μακρύτερα και αποκτούν περισσότερο κυτταρόπλασμα .Κατά τη διάρκεια της τελευταίας παραγωγικής φάσης και κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δείχνει αυξημένα ποσά κοκκιώδους ενδοπλασματικού δικτύου και έσω και έξω κυτταροπλασματικού κολλαγόνου.

Προς το τέλος της εκκριτικής φάσης τα στρωματικά κύτταρα κυρίως στις περιαγγειακές περιοχές γίνονται στρογγυλότερα αποκτούν περισσότερο κυτταρόπλασμα και κυστικούς πυρήνες, και μερικές φορές εμφανή πυρήνια . Τα κυτταροπλασματικά όρια γίνονται περισσότερο ευδιάκριτα. Αυτά τα στρωματικά κύτταρα ονομάζονται **προφθαρτικά**. Εάν εγκατασταθεί το κήμα αυτές οι αλλαγές γίνονται πιο γενικευμένες και πιο αναπτυγμένες ούτως ώστε όλο το στρώμα του ενδομητρίου να μετατρέπεται σε ταινίες κυττάρων με οξέως διακριτά κυτταρικά όρια , άφθονο κυτταρόπλασμα και κεντρικά τοποθετημένους κυστικούς πυρήνες. Αυτά τα στρωματικά κύτταρα ονομάζονται **φθαρτικά**. Αυτή η μοναδική μετατροπή του στρώματος ονομάζεται **φθαρτοποίηση** όταν είναι πλήρης όπως στην εγκυμοσύνη και **προφθαρτοποίηση** όταν είναι μερική όπως γίνεται στο τελευταίο στάδιο της εκκριτικής φάσης του κύκλου.

Μία ταυτόσημη μετατροπή μπορεί να παρατηρηθεί στο στρώμα οργάνων που προέρχονται από το σωλήνα του Muller όπως το επιπολής στρώμα της ωοθήκης , το στρώμα της σάλπιγγας και του τραχήλου της μήτρας.

Υπερμικροσκοπικώς το άφθονο κυτταρόπλασμα του φθαρτικού κυττάρου περιέχει άφθονο διευρυμένο κοκκιώδες ενδοπλασματικό δίκτυο, συσκευές Golgi και μιτοχόνδρια . Τα φθαρτικά κύτταρα σχηματίζουν βασική μεμβράνη και έχουν πολύπλοκες κυτταρικές προσεκβολές και ζώνες απόφραξης μεταξύ τους .

Ένα δεύτερο κυρίαρχο κυτταρικό στοιχείο ιδίως κατά την τελευταία εκκριτική φάση είναι το **στρωματικό κοκκιόκυτταρο** . Το κύτταρο μοιάζει με το ηωσινόφιλο ή ουδετερόφιλο κοκκιόκυτταρο. Επειδή ο πυρήνας του είναι πυκνός υπερχρωματικός και κατατμημένος και το κυτταρόπλασμά του περιέχει ηωσινόφιλα κοκκία. Αλλά υπερμικροσκοπικές και ιστοχημικές μελέτες προτείνουν ότι είναι διαφορετικά από τα κοκκιόκυτταρα του αίματος.

Τα κυτταροπλασματικά κοκκία είναι φλοξινόφιλα εν αντιθέσει με αυτά των ουδετερόφιλων και ηωσινοφίλων και έχουν ξεχωριστούς υπερμικροσκοπικούς χαρακτήρες 19. η Dallenbach- Hellwig 20 είχε προτείνει ότι αυτά τα κύτταρα αντιπροσωπεύουν μία γραμμή στρωματικής κυτταρικής διαφοροποίησης. Αυτή και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι αυτά τα κύτταρα περιέχουν ρελαξίν και υπέθεσε ότι η εμμηνορρυσιακή καταστροφή του δικτύου της ρετικουλίνης, εξαρτάται από αυτά τα κύτταρα θεωρία που αμφισβητείται από άλλους. Ο συνήθης τύπος των ουδετερόφιλων του αίματος μπορεί να παρατηρηθεί στο ενδομήτριο κατά την εμμηνορρυσία .

Συχνά κύτταρα με νεφροειδείς πυρήνες και άφθονο κεντοπιώδες κυτταρόπλασμα που περιέχει και λιποσταγονίδια βρίσκονται στα ενδομήτρια που ερεθίζονται από οιστρογόνα. Αυτά τα κύτταρα ονομάζονται **στρωματικά αφρώδη κύτταρα** και η προέλευσή τους δεν έχει ξεκαθαρισθεί .Η Dallenbach- Hellwig πιστεύει ότι προέρχονται από το στρώμα παρά από ιστιόκυτταρα 21 . Τα λεμφοκύτταρα είναι φυσιολογικά στοιχεία του ενδομητρίου και τα μαστο-κύτταρα μπορεί να υπάρχουν χωρίς να υπάρχει φλεγμονή .

ΜΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου παράγουν ένα δίκτυο ινών ρετικουλίνης το οποίο γένεται προοδευτικά πυκνότερο όσο προχωρεί ο κύκλος ούτως ώστε στην τελευταία φάση της εκκριτικής περιόδου κάθε κύτταρο του στρώματος περιβάλλεται από δίκτυο ρετικουλίνης 22 .Αυτό το δίκτυο υφίσταται διάλυση κατά την εμμηνορρυσία .Το μεσοκυττάριο διάστημα είναι επίσης πλούσιο σε βλεννοπολυσακχαρίτες υψηλού μοριακού βάρους κατά τη διάρκεια της μέσης περιόδου της παραγωγικής φάσης και της εκκριτικής περιόδου.

ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η αγγείωση του ενδομητρίου παρουσιάζει μία μοναδική προσαρμοστικότητα κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων .Παίζει κεντρικό ρόλο στην εμμηνορρυσία και είναι υπεύθυνη για τον σχηματισμό μιας επιτυχημένης επιφάνειας ανταλλαγής με την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Οι σπειροειδείς αρτηρίες του ενδομητρίου είναι οι πρωταρχικές θέσεις αυτών των δραστηριοτήτων . 23 .

Οι ακτινοειδείς αρτηρίες του ενδομητρίου προέρχονται από το σύστημα των περισιπόμενων αρτηριών του μυομητρίου . Καθώς οι ακτινοειδείς αρτηρίες πορεύονται προς την ενδομητρική κοιλότητα παρέχουν βασικούς κλάδους και εν συνεχεία πορεύονται ως σπειροειδείς ενδομητρικές αρτηρίες .Οι βασικές αρτηρίες δεν αντιδρούν στα ορμονικά ερεθίσματα των στεροειδών ορμονών ενώ οι σπειροειδείς αρτηρίες αντιδρούν στα επίπεδα των στεροειδών ορμονών είτε με πολλαπλασιασμό είτε με σύσπαση κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας .

Στην αρχική παραγωγική φάση οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι λεπτοτοιχωματικές και ευθείες . Όσο η παραγωγική φάση προχωρά γίνονται πιο σπειροειδείς και το τοίχωμά τους παχύνεται . Αυτές οι αλλαγές συνεχίζονται κατά την εκκριτική φάση. Αν δεν γίνει εμφύτευση εμβρύου το επίπεδο της στεροειδούς ορμόνης μειώνεται με αποτέλεσμα να γίνεται σύσπαση του τοιχώματος των σπειροειδών αρτηριών που έχει σαν αποτέλεσμα την ισχαμία της λειτουργικής στοιβάδας του ενδομητρίου και την τελική απόπτωσή της .

ΝΕΥΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το ενδομήτριο περιέχει λεπτές αμύελες νευρικές ίνες που είναι συνήθως αόρατες με τις κοινές μικροσκοπικές χρώσεις .21. Περιπτώσιακά μεγαλύτερα νευρικά κλώνια με εμύελες ίνες μπορεί να παρατηρηθούν στη βασική στοιβάδα.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Η μορφολογία του ενδομητρίου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. Έτσι το ενδομήτριο κατατάσσεται στις ακόλουθες περιόδους ανάλογα με την ηλικία: 1) Στο ενδομήτριο του νεογέννητου, 2) στο ενδομήτριο των προεμμηνορρυσιακών χρόνων, 3) στο ενδομήτριο των περιεμμηνορρυσιακών χρόνων, 4) στο ενδομήτριο των εμμηνορρυσιακών χρόνων, ή ενδομήτριο των αναπαραγωγικών χρόνων, 5) στο ενδομήτριο των περιμετεμμηνορρυσιακών χρόνων και 6) στο ενδομήτριο ή ενδομήτριο της εμμηνόπαυσης.

ΤΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΤΩΝ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΩΝ Ή ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΩΝ ΧΡΟΝΩΝ

Τα αναπαραγωγικά χρόνια της γυναίκας χαρακτηρίζονται από κανονικούς πρακτικά μηνιαίους κύκλους, με συνοδό εμμηνορρυσία. Το κυρίαρχο στεροειδές που εκκρίνεται κατά το πρώτο μισό του κύκλου είναι τα οιστρογόνα τα οποία προκαλούν υπερπλασία του ενδομητρίου. Το δεύτερο μισό του κύκλου που αρχίζει μετά την ωορρηξία κυριαρχείται από την έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης και αυτός ο συνδυασμός ορμονών προκαλεί διαφοροποίηση του ενδομητρίου με αποτέλεσμα έκκριση των αδένων και προφθαρτική μετατροπή του στρώματος. Με την απόσυρση του ορμονικού ερεθισμού λόγω καταστροφής του ωχρού σωματίου παρατηρείται απόπτωση του ενδομητρίου και αρχή για τον επόμενο κύκλο .24,25,26 .

ΤΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

Κάθε μήνα κατά τα αναπαραγωγικά χρόνια περίπου γύρω στα 20 αρχέγονα ωοθυλάκια ωριμάζουν αυτόνομα προς πρωτογενή και δευτερογενή ωοθυλάκια. Κατά την διάρκεια των δύο εβδομάδων που ακολουθεί την τελευταία εμμηνορρυσία ένα ή σπανιότερα περισσότερα από ένα από αυτά τα ωοθυλάκια ωριμάζει προς τριτογενές ωοθυλάκιο . Τα υπόλοιπα μετατρέπονται σε άτρητα ωοθυλάκια .Αυτή η περίοδος της ωοθηκικής ανάπτυξης είναι γνωστή σαν ωοθυλακική φάση, εκλύεται από την έκκριση αυξημένης FSH ορμόνης και αντιστοιχεί στην παραγωγική φάση του ενδομητρικού κύκλου. Η διάρκεια αυτής της φάσης είναι σχετικά σταθερή σε μία γυναίκα .Εν τούτοις ποικίλει από άτομο σε άτομο και διαρκεί από 10-20 ημέρες .Κατά την παραγωγική φάση η αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα του ωοθυλακίου έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του επιπέδου των οιστρογόνων.

Το ενδομήτριο αντιδρά στην αύξηση των οιστρογόνων με συγχρονισμένο πολλαπλασιασμό των αδενίων του στρώματος και των αγγείων. Κατά την διάρκεια του πρώτου τρίτου της παραγωγικής φάσης (αρχική παραγωγική φάση) ο ρυθμός πολλαπλασιασμού και των τριών στοιχείων είναι συγχρονισμένος με αποτέλεσμα οι αδένες και τα αγγεία να είναι ευθεία και όχι σπειροειδή. Μετά από λίγες μέρες ο ρυθμός πολλαπλασιασμού και αύξηση των αδενίων και των αγγείων ξεπερνάει αυτόν του στρώματος με αποτέλεσμα τα αδένια και τα αγγεία να γίνονται σπειροειδή (μέση και τελική παραγωγική φάση).

Αναλυτικότερα:

Αρχική παραγωγική φάση: Το ενδομήτριο είναι λεπτό σε πάχος και περιέχει ευθέα μη σπειροειδή παραγωγικά αδένια μέσα σε ένα οιδηματώδες ατρακτοκυτταρικό στρώμα. Οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι λεπτοτοιχωματικές και ευθείες. Τα αδένια είναι παραγωγικά σε μεγάλο αριθμό μιτώσεων. Το στρώμα συχνά έχει μια εμφάνιση σαν ιστοκαλλιέργεια εξαιτίας των αστεροειδών στρωματικών κυττάρων με μικρές δενδριτικές αποφυάδες από μη εμφανές κυτταρόπλασμα .

Μέση παραγωγική φάση: Το ενδομήτριο περιέχει παραγωγικά αδένια που παρουσιάζουν ελαφρά σπειροειδή μορφή μέσα σε ένα οιδηματώδες ατρακτοκυτταρικό στρώμα με πολλές μιτώσεις. Τα αδένια είναι παραγωγικά με ψευδοπολυστοιβάδωση, των πυρήνων με μεγάλο αριθμό μιτώσεων. Το στρώμα είναι οιδηματώδες και αυτό το χαρακτηριστικό μαζί με την ελαφρά σπειροειδή μορφή των αδενίων ξεχωρίζει την μέση από την τελευταία παραγωγική φάση.

Τελευταία παραγωγική φάση: Τα παραγωγικά αδένια είναι τώρα σπειροειδή με σημαντική ελικώση, και το στρώμα είναι περισσότερο συμπαγές

από ότι στην αρχική και μέση παραγωγική φάση. Τα σπειροειδή αδένια παρουσιάζουν σημαντική ψευδοπολυστοιβάδωση των πυρήνων τους.

ΤΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

Η ωοθυλακιορρηξία προκαλείται από μία απότομη αύξηση της έκκρισης της ωχρινοτρόπου (LH) ορμόνης και εξαιτίας σύγχρονης απότομης αύξησης της ωχρινοτρόπου (LH) και της θυλακιοτρόπου (FSH) η οποία συμβαίνει την 14^η ημέρα ενός κύκλου που διαρκεί 28 ημέρες σηματοδοτεί την έναρξη της εκκριτικής φάσης. Έτσι η διάρκεια από την τελευταία εμμηνορρυσία μέχρι την ωοθυλακιορρηξία για μια συγκεκριμένη γυναίκα, από των ορμονών της υπόφυσης προκαλεί ένα σύνολο μετατροπών στο ωοθυλάκιο που έχει σαν αποτέλεσμα την εξώθηση του ωαρίου από το τριτογενές ωοθυλάκιο και τη μετατροπή του ωοθυλακίου σε ωχρό σωματίο. Σαν αποτέλεσμα αυτής της μετατροπής του ωοθυλακίου αλλάζει η ορμονική έκκρισή του και τώρα το ωχρό σωματίο εκκρίνει και οιστρογόνα και προγεστερόνη. Η ζωή του ωχρού σωματίου καθορίζει την ωχρινική ωοθηκική φάση που αντιστοιχεί στο εκκριτικό ενδομήτριο. Κατά μέσο όρο η ωοθυλακική και η ωχρινική φάση διαρκούν 14 ημέρες η καθεμιά αλλά η ωχρινική φάση διαρκεί 14 μέρες σε όλες τις γυναίκες και έτσι μπορεί να καθοριστεί επακριβώς η μορφολογία του εκκριτικού ενδομητρίου για τη συγκεκριμένη μεταωοθυλακιορρηκτική ημέρα.

Το ενδομήτριο που έχει πολλαπλασιαστεί από την επίδραση των οιστρογόνων απαντά τώρα στον σύγχρονο ερεθισμό οιστρογόνων και προγεστερόνης διαφοροποιούμενο με ένα συγκεκριμένο διακριτικό τρόπο. Τις πρώτες 24-36 ώρες της εκκριτικής φάσης το ενδομήτριο παραμένει μορφολογικά αμετάβλητο, επειδή το ενδομήτριο στο μεγαλύτερο του τμήμα διατηρεί τη μορφή της τελικής παραγωγικής φάσης, αν και σπάνια διάσπαρτα υποπυρηνικά κενοτόπια μπορεί να εμφανιστούν. Αυτό το μορφολογικά ακαθόριστο ενδομήτριο ονομάζεται ενδιάμεσο.

Η πρώτη αδιαμφισβήτητη ένδειξη ότι έχει επέλθει ωοθυλακιορρηξία είναι η παρουσία υποπυρηνικών κενοτοπίων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των επιθηλιακών κυττάρων των ενδομητρικών αδενίων. Πρέπει να τονιστεί ότι ωοθυλακιορρηξία μπορεί να έχει γίνει σε άτομα που παρουσιάζουν υποπυρηνικά κενοτόπια σε ποσοστό μικρότερο του 50% των ενδομητρικών αδενίων. Όμως για να διαγνώσουμε με βεβαιότητα ότι ωοθυλακιορρηξία έχει γίνει βάσει της μορφολογίας του ενδομητρίου πρέπει το ποσοστό των αδενίων με υποπυρηνικά κενοτόπια να είναι μεγαλύτερο του 50%.

Στις επόμενες μέρες τα υποπυρηνικά κενοτόπια μετακινούνται σε υπερπυρηνική θέση. Την 5^η μέρα η περισσότερη έκκριση έχει χυθεί στον αυλό των αδενίων.

Το παθολογικό μορφολογικό χαρακτηριστικό της αρχικής εκκριτικής φάσης (μεταωοθυλακιορρηκτικές μέρες 2-5) είναι το κενοτοπικό εκκριτικό κύτταρο. Το στρώμα είναι ατρακτοκυτταρικό και έχει βασικά την ίδια εμφάνιση που είχε κατά την τελική παραγωγική φάση.

Η μέση εκκριτική φάση διαρκεί από την 5^η μεταωοθυλακιορρηκτική μέρα μέχρι την 9^η και χαρακτηρίζεται από μη κενοτοπιώδη, εμφανώς σπειροειδή αδένια, μέσα σε ένα ατρακτοκυτταρικό στρώμα. Η αυλική έκκριση είναι η πλέον εμφανής σ' αυτή την περίοδο και τα αδένια εμφανώς είναι πυκνά τοποθετημένα .

Η τελική εκκριτική φάση διαρκεί από την 10^η μέχρι την 14^η μεταωοθυλακιορρηκτική μέρα. Το χαρακτηριστικό μορφολογικό στοιχείο της είναι η προφθαρτική μετατροπή του στρώματος. Αυτή η διαγνωστική στρωματική αλλαγή προαναγγέλεται από μία αυξημένη προφανή εμφάνιση των σπειροειδών αρτηριών. Από την 10^η μεταωοθυλακιορρηκτική ημέρα ομάδες προφθαρτικών στρωματικών κυττάρων εμφανίζονται γύρω από τις σπειροειδείς αρτηρίες αρχικά στις περιοχές των αγγείων που είναι κοντά στην επιφάνεια του ενδομητρίου. Ακολούθως νησίδες προφθαρτικών κυττάρων εμφανίζονται στην επιφανειακή μοίρα της συμπαγούς λειτουργικής μοίρας του ενδομητρίου. Κατά την 13^η μεταωοθυλακιορρηκτική μέρα αυτές οι νησίδες των προφθαρτικών κυττάρων γίνονται πιο εκτεταμένες. Η έκταση της προφθαρτικής μετατροπής παραλληλίζεται σχεδόν από το βαθμό της διήθησης. Η εμφάνιση των αδενίων κατά την τελική εκκριτική φάση δεν διαφέρει σημαντικά από την εμφάνιση που έχουν κατά την μέση εκκριτική φάση. Επενδύονται από το μη κενοτοπιώδες εκκριτικό επιθήλιο και κατά τις τελευταίες μέρες αυτής της φάσης έχουν χαρακτηριστική πριονωτή εμφάνιση, που αναφέρεται και σαν εκκριτική εξάντληση.

Καθώς η τελική εκκριτική φάση συνεχίζεται ,αυξημένος αριθμός πυκνών κοκκιωδών υποπυρηνικών σωματιών συσσωρεύεται μέσα σε μακροφάγα μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων ή μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα αυτά καθευατά. Πολλά απ' αυτά τα κοκκία έχουν τις ιστοχημικές αντιδράσεις και την υπερμικροσκοπική εμφάνιση πυρηνικών συντριμμίων.²⁷

Η ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΗ ΦΑΣΗ

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αποσύνθεση του ωχρού σωματίου μετά από διάρκεια ζωής 14 ημερών δεν είναι γνωστοί. Αυτή η αποσύνθεση οδηγεί στην μείωση του επιπέδου των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στον ορό του αίματος που έχει σαν αποτέλεσμα μια πολύπλοκη σειρά αγγειακών και αιμοδυναμικών αλλαγών στο ενδομήτριο που καταλήγουν στην ισχαιμική νέκρωση και απόπτωση του μεγαλύτερου τμήματος του λειτουργικού ενδομητρίου 28. Η επερχόμενη διάλυση του ενδομητρίου υποδηλώνεται αρχικά από την εμφάνιση στρωματικών αιμορραγιών και αυξημένου αριθμού στρωματικών κοκκιοκυττάρων. Ακολούθως η λειτουργική στοιβάδα συρρικνώνεται και μετά τα συστατικά της δηλαδή οι αδένες και το στρώμα κομματιάζονται και συντρίβονται. Το τελευταίο μισό της εμμηνορρυσιακής φάσης εκδηλώνει αναγεννητικές αλλαγές στο ενδομήτριο οι οποίες βαθμιαία μοιάζουν με το αρχικό παραγωγικό ενδομήτριο. Η αρχική φάση της αναγέννησης πιθανόν δεν ελέγχεται ορμονικά .5.

ΦΘΑΡΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Ο αναπτυσσόμενος προφθαρτός μετατρέπεται βαθμιαία σε φθαρτό μετά την 14^η μεταωοθλακιορρηκτική μέρα της ωχρινικής φάσης της σύλληψης. Αυτή η μετατροπή ολοκληρώνεται κατά το τέλος του πρώτου μήνα της κύσεως. Η πλήρως ανεπτυγμένη φθαρτική αντίδραση είναι χαρακτηριστική. Σχεδόν όλο το στρώμα του ενδομητρίου έχει μετατραπεί σε πλατειές ζώνες κυττάρων σαν σε πλάκες πεζοδρομίου αποτελούμενο από φθαρτικά στρωματικά κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα με ευκρινή κυτταροπλασματικά όρια και κεντρικά τοποθετημένους κυστικούς πυρήνες.

Αυτές οι μετατροπές είναι πιο αξιοσημείωτες στην επιφανειακή μοίρα της λειτουργικής στοιβάδας του ενδομητρίου, όπου τα αδένια συμπιέζονται και η επιθηλιακή επένδυσή τους αποπλατύνεται και μοιάζει με ενδοθηλιακή επένδυση. Αυτή η συμπαγής εν είδη πλατειών φύλλων ζώνη (η συμπαγής ζώνη) βρίσκεται πάνω από τη σπογγιώδη ζώνη που περιέχει αδένια με πριονωτή όψη τα οποία συνεχίζουν να παρουσιάζουν εκκριτικούς χαρακτήρες. Πολλά από τα αδένια της σπογγιώδους ζώνης επενδύονται από κύτταρα με άτυπους πυρηνικούς χαρακτήρες που πλησιάζουν αυτούς που παρατηρούνται στην αντίδραση Arias-Stella. Διασπαρμένα στρωματικά κοκκιοκύτταρα απαντώνται συχνά. Τα φθαρτικά κύτταρα μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικό βαθμό πλειομορφίας των πυρήνων και κυτταρολογικής ατυπίας. Αυτό είναι ιδιαίτερα ευκρινές στη θέση εμφύτευσης. Επιπρόσθετα αυτή η περιοχή διηθείται από τροφοβλαστικά στοιχεία τα οποία φυσιολογικά έχουν μια παράξενη πολύμορφη εμφάνιση. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται συγκυτιακή ενδομητρίτιδα. Αμφότερη η συγκυτιακή ενδομητρίτιδα και η φθαρτική ατυπία μπορεί εσφαλμένα να θεωρηθούν σαν κακοήθεια, αλλά η σύγχυση με το αδενοκαρκίνωμα μπορεί να αποφευχθεί αφ' ενός από την εκκριτική εμφάνιση των ευρημάτων και αφ' ετέρου από το κλινικό ιστορικό.

Ενώ μία πλήρης φθαρτική αντίδραση είναι σταθερό εύρημα μιας μητρικής κύησης, δεν αποτελεί παθολογικό εύρημα. Μία ταυτόσημη φθαρτική αντίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε μία εξωμήτρια έκτοπη κύηση. Μπορεί ακόμα να προκληθεί από προγεστερινούχα παρασκευάσματα ή να συνδυασθεί με παραμένον ωχρό σωματίο χωρίς συνοδό κύηση όπως συμβαίνει στην κύστη ωχρού σωματίου.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ARIAS - STELLA

Καταστάσεις στις οποίες παρατηρούνται υψηλές τιμές προγεστερόνης (ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη) συνδυάζονται μερικές φορές από μια χαρακτηριστική αδενική αντίδραση που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Arias - Stella το 1954 και από τότε φέρει το όνομά του. Πιο συχνά αυτή η αντίδραση απαντάται στους αδένες του ενδομητρίου, αλλά μπορεί να συμβεί και στους αδένες των εστιών της ενδομητρίωσης, της αδενομύωσης, στους ενδοτραχηλικούς αδένες, στο επιθήλιο της σάλπιγγας και στους αδένες πολυπόδων του ενδομητρίου και λιγότερο του ενδοτραχήλου.

Το φαινόμενο Arias-Stella 29,30,31 συμβαίνει χαρακτηριστικά σε μία εστία πυκνά τοποθετημένων αδενίων των οποίων η υπερβολική ελίκωση και σύμπτωση κάνει το επενδυματικό τους επιθήλιο να σχηματίζει εμφανείς θηλώδεις σχηματισμούς. Αυτό το επιθήλιο αποτελείται από κύτταρα που παρουσιάζουν σημαντική πυρηνική πολυμορφία και υπερχρωμασία. Το κυτταρόπλασμά τους είναι είτε υπερβολικά κενοτοπιώδες και διαυγές (διαυγή κύτταρα) είτε πυκνά ηωσινόφιλο (πυκνά κύτταρα). Περιπτώσιακά τα πυκνά ηωσινόφιλα κύτταρα μπορεί να επενδύουν τα αδένια όπως τα καρφία (προκαδούρες) στις σόλες των αρβύλων. Οι μιτώσεις αν υπάρχουν είναι σπάνιες. Σε άλλες περιοχές το ενδομήτριο παρουσιάζει την προγεστερονική του εικόνα δηλαδή εκκριτικά αδένια και φθαρτική στρωματική αντίδραση.

Σε λιγότερο βαθμό τα φαινόμενα τα πυρηνικής πολυμορφίας και υπερχρωμασίας καθώς και η κυτταροπλασματική κενοτοπίωση απαντώνται στα εκκριτικά αδένια κάθε εγκυμοσύνης γι' αυτό η αντίδραση Arias-Stella αποτελεί μία έξαρση αυτών των φαινομένων.

Υπερμικροσκοπικός το κυτταρόπλασμα των διαυγών κυττάρων των αδενίων στην αντίδραση Arias-Stella περιέχει άφθονο γλυκογόνο ενώ το κυτταρόπλασμα των πυκνών ηωσινόφιλων κυττάρων άφθονα οργανίδια όπως κοκκιώδες ενδοπλασματικό δίκτυο και μιτοχόνδρια.

Το φαινόμενο Arias-Stella μπορεί να παρατηρηθεί σε μία σειρά κλινικών καταστάσεων όπως στη φυσιολογική ενδομήτρια κύηση, στην εξωμήτρια κύηση, στην τροφοβλαστική νόσο της εγκυμοσύνης και στο παραμένον ωχρό σωματίο. Ακόμα μπορεί να σχετίζεται με χορήγηση παραγόντων που επάγουν την ωοθυλακιορρηξία ή με προγεστερινούχα παρασκευάσματα 32,33.

Για τη φύση του φαινομένου Arias-Stella υπάρχουν διχογνωμίες καθώς ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι οφείλεται σε μια έξαρση της έκκρισης που εστιάζεται από τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, προγεστερόνης και χοριακής γοναδοτροπίνης, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι οφείλεται σε υπόστροφες εκφυλιστικές αλλαγές. Τα υπερμικροσκοπικά ευρήματα της εκκριτικής δραστηριότητας, οι μη εκφυλισμένοι πυρήνες και οι περιπτώσιακές πυροκινησίες ευνοούν την υπόθεση υπερλειτουργίας.

Το άτυπο επιθήλιο που επενδύει τους αδένες στο φαινόμενο Arias-Stella μπορεί να οδηγήσει στην εσφαλμένη εντύπωση ότι πρόκειται για διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του ενδομητρίου. Όμως στο φαινόμενο Arias-Stella αυτά τα άτυπα αδένια συνοδεύονται σε άλλες θέσεις από τυπικά εκκριτικά αδένια με συνοδό στρώμα που παρουσιάζει φθαρτική ή προφθαρτική αντίδραση. Επιπλέον τα αδένια του διαυγοκυτταρικού καρκινώματος παρουσιάζουν άφθονες πυροκινησίες σε αντίθεση με τις απούσες ή σπάνιες πυρηνοκινησίες των αδενίων στο φαινόμενο Arias -Stella .

ΑΝΤΙΣΩΜΑ Η ΚΑΙ ΕΠΙΤΟΠΙΟ Η

Το αντίσωμα Η είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παρασκευάστηκε σε ποντικούς μετά από ένεση ώριμων ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, που πάρθηκαν από εγκεφάλους προβάτων. Τα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα απομονώθηκαν από τους εγκεφάλους των προβάτων σύμφωνα με τη μέθοδο των Szuchet et al (49) κατά την οποία επιτυγχάνεται η απομόνωση των σωμάτων των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων από τα υπόλοιπα στοιχεία του νευρικού συστήματος.

Η διαδικασία παραγωγής του μονοκλωνικού αντισώματος Η έγινε ως εξής (50) Σαν αντιγόνο χρησιμοποιήθηκαν ολόκληρα τα σώματα των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων.

Αρχικά χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκώς 24X10 ολιγοδενδροκύτταρα, σε κάθε θηλυκό ποντικό τύπου Balbc. Δεκατέσσερις μέρες αργότερα χορηγήθηκε μία δεύτερη ενδοπεριτοναϊκή ένεση που περιείχε 15X10 ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα. Οι οροί από τα ποντίκια ελέγχοντο περιοδικά για την παρουσία αντισωμάτων. Μετά από ένα μήνα χορηγήθηκε μία τρίτη δόση ενδοφλέβια που περιείχε 16X10 ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα.

Μετά από τρεις μέρες αφαιρέθηκαν οι σπλήνες των ποντικών με άσηπτες χειρουργικές τεχνικές και τα κύτταρά τους χρησιμοποιήθηκαν για κυτταρικό υβριδισμό με κύτταρα της κυτταρικής σειράς SP2/0 που προέρχονται από πολλαπλούν μυέλωμα ποντικού. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε στην τεχνική των Kohler και Milstein (51) όπως περιγράφεται από τον Galfre και Milstein.(52)

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο 4 ml κυττάρων σπλήνος συγχωνεύτηκαν με 1 ml κυττάρων μυέλωματος με προσθήκη 50% ανά όγκο πολυεθυλαινικής γλυκόλης. Μετά από δύο πλύσεις με DMEM, τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν σε εκλεκτικό HAT υλικό με DHEM και 20% ορό αλόγου.

Τα υγρά της κυτταρικής καλλιέργειας (supernatants) ελέγχοντο για αντισώματα με την τεχνική της ELISA, χρησιμοποιώντας σαν αντιγόνα εκχυλίσματα από ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, ινοβλάστες και μικρογλοιακά κύτταρα μετά από κατεργασία αυτών των κυττάρων με Triton X-100.

Οι κλώνοι, που ήταν θετικοί στα εκχυλίσματα των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, αλλά αρνητικοί στα εκχυλίσματα των ινοβλαστών και των

μικρογλοιακών κυττάρων χρησιμοποιήθηκαν περαιτέρω. Η κλωνοποίηση έγινε με αραιώση κατά την οποία τοποθετήθηκαν (0,2-1,0 κύτταρο/ανά βοθρίο ιστοκαλλιέργειας) πάνω από στρώμα θυμοκυττάρων ποντικού που αριθμούσαν (10 ανά βοθρίο ιστοκαλλιέργειας) σε ΗΤ υγρό μέσο καλλιέργειας.

Τα κύτταρα των νέων κλώνων επανακλωνοποιήθηκαν μέχρις ότου όλοι οι μετέπειτα κλώνοι να παρουσιάζουν τις ίδιες ιδιότητες (Arvanitis et al).(50)

Το αντίσωμα Η είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού της τάξης Ig M, το οποίο αναγνωρίζει εξ'ορισμού το επιτόπιο Η. Το επιτόπιο Η βρίσκεται σε περισσότερα από ένα πολυπεπίδια στα εκχυλίσματα των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων που λαμβάνονται μετά την κατεργασία τους με Triton X-100. Τα πολυπεπίδια αυτά έχουν μοριακά βάρη περίπου 219.000, 160.000, 204.000 και 155.000. Τα δύο πρώτα πολυπεπίδια βρίσκονται σε σχετικά μεγάλη συγκέντρωση, σε αντίθεση με τα δύο τελευταία στην παραπάνω σειρά που βρίσκονται σε μικρή συγκέντρωση (Arvanitis D et al).(50)

Ενώ το αντίσωμα Η, παρασκευάστηκε εναντίον των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων του προβάτου, έρευνες απέδειξαν ότι το επιτόπιο Η εκτός από τα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα βρίσκεται και σε κύτταρα που βρίσκονται εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα οποία προέρχονται και από τα τρία βλαστικά δέρματα δηλαδή το εξώδερμα, το μεσόδερμα και το ενδόδερμα (Arvanitis et al στο 23^ο συνέδριο της Αμερικάνικης εταιρείας Νευροχημείας στο Houston του Τέξας των ΗΠΑ το 1992).

ΑΝΤΙΣΩΜΑ Η ΚΑΙ ΚΕΡΑΤΙΝΗ 8

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτουν τα ακόλουθα κύρια χαρακτηριστικά του επιτόπιου Η: 1)Το επιτόπιο Η βρίσκεται σε περισσότερα από ένα είδος κυττάρων και 2)Το επιτόπιο Η βρίσκεται σε περισσότερα από ένα πολυπεπίδια .

Επειδή το αντίσωμα Η είναι της τάξης IgM και επειδή πολλά αντισώματα αυτής της τάξης αναγνωρίζουν επιτόπια που έχουν σάκχαρα , οι συγγραφείς αιότι προκύπτει από την ανάλυση της μέχρι τώρα βιβλιογραφίας ,έδειξαν ότι πράγματι το επιτόπιο Η περιέχει σάκχαρο γιατί όπως αναφέρουν η αφαίρεση των ομάδων των σακχάρων από τα πολυπεπίδια των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων που φέρουν το επιτόπιο Η έχει σαν αποτέλεσμα τη μη αντίδραση του αντισώματος Η με αυτά. Επομένως ένα τρίτο χαρακτηριστικό του επιτόπιου Η είναι ότι το επιτόπιο Η περιέχει ομάδα σακχάρων στη δομή του . Περαιτέρω διερεύνηση για την εξιχνίαση της δομής του επιτόπιου Η και την ταυτοποίηση του σακχάρου που περιέχεται σ' αυτό έχει μέχρι στιγμής οδηγήσει στα ακόλουθα :Το επιτόπιο Η βρίσκεται σε έξι πολυπεπίδια με μοριακά βάρη 232.000, 67.000,54.000,51.000,50.000 και 37.000,τα οποία παράγονται από την κυτταρική σειρά MCF-7 που προέρχεται από ανθρώπινο καρκίνωμα μαστού. Το πολυπεπίδιο με μοριακό βάρος 54.000 αντιστοιχεί με την κερατίνη 8 (Arvanitis D. et al).(50)

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας οι συγγραφείς παρατηρούν ότι η κερατίνη 8 περιέχει ένα μόνο είδος σακχάρου στο μόριό της που είναι η Ο-N- ακετυλογλυκοζαμίνη (C-F chou et al) (53) και επομένως ένα άλλο χαρακτηριστικό του επιτόπιου Η είναι ότι πρέπει να περιέχει το σάκχαρο Ο-N- ακετυλογλυκοζαμίνη. Περαιτέρω γίνεται διερεύνηση αν και κατά πόσον η Ο-N-ακετυλογλυκοζαμίνη αντιπροσωπεύει ολόκληρο το επιτόπιο Η ή αποτελεί μέρος αυτού. Έτσι οι συγγραφείς παρατηρούν (Arvanitis et al) (50) ότι η κερατίνη 18 που παράγεται από την σειρά MCF-7 (54) και περιέχει και αυτή σάκχαρο Ο-N-ακετυλογλυκοζαμίνη στο μόριό της δεν περιέχει το επιτόπιο Η γιατί δεν αντιδρά με το αντίσωμα Η .Έτσι από αυτό το γεγονός, συμπεραίνεται ότι το επιτόπιο Η περιέχει το σάκχαρο Ο-N-ακετυλογλυκοζαμίνη και επί πλέον ένα τμήμα του παρακείμενου πρωτεϊνικού μέρους της πολυπεπτιδικής αλυσού.

Έτσι συμπερασματικά καταλήγουμε στο εξής όσον αφορά τη σχέση αντισώματος Η, επιτόπιου Η και κερατίνης δ: Η κερατίνη δ περιέχει στο μόριό της το επιτόπιο Η που αναγνωρίζεται από το μονοκλωνικό αντίσωμα Η και ότι το επιτόπιο Η περιέχει το σάκχαρο Ο-Ν-ακετυλογλυκοζαμίνη και επιπλέον ένα τμήμα του παρακείμενου πρωτεϊνικού μέρους του μορίου της κερατίνης δ.

ΚΕΡΑΤΙΝΕΣ

Τα **ενδιάμεσα ινίδια της κερατίνης**, που απαντούν κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα αντιπροσωπεύουν ένα από τα πέντε είδη ενδιάμεσων ινιδίων των κυττάρων. Τα υπόλοιπα τέσσερα είναι τα **νευροϊνίδια** που απαντούν στα νευρικά κύτταρα, **τα ινίδια της όξινης πρωτεΐνης της γλοίας**, που απαντούν κυρίως στα νευρογλοιακά κύτταρα με χαρακτηριστικότερους εκπροσώπους τα αστροκύτταρα και τα επενδυματικά κύτταρα του νευρικού συστήματος, **τα ινίδια της δεσμίνης**, που απαντούν στα μυϊκά κύτταρα (σκελετικές μυϊκές ίνες, λείες μυϊκές ίνες, καρδιακές μυϊκές ίνες) και **τα ινίδια της βιμεντίνης**, που απαντούν κυρίως στα μεσεγχοματικά κύτταρα.

Όλα τα ενδιάμεσα ινίδια έχουν πάχος 10 nm.

Τα ινίδια της κερατίνης σχηματίζονται από τον πολυμερισμό των μορίων των κερατινών. Οι κερατίνες είναι πρωτεΐνες είκοσι ειδών. Αρχικά περιγράφησαν δεκαεννέα πρωτεΐνες και αργότερα προστέθηκε και η εικοστή. Οι κερατίνες ή κυτταροκερατίνες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μοριακό βάρος και το ισοηλεκτρικό ΡΗ. Το ισοηλεκτρικό τους ΡΗ κυμαίνεται από 5-8 και το μοριακό τους βάρος από 40.000-68.000. Τα ινίδια της κερατίνης δημιουργούνται από τον πολυμερισμό και την ένωση διαφόρων ειδών κυτταροκερατινών, ανάλογα με το είδος του επιθηλιακού κυττάρου στο οποίο απαντούν. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα νεοπλάσματα, που προέρχονται από διάφορα είδη επιθηλιακών κυττάρων διατηρούν συνήθως τα ίδια είδη κερατινών με τα αντίστοιχα τους φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα.

Αναλυτικά τα πολυπεπίδια των κερατινών ή κυτταροκερατινών κατατάσσονται ως ακολούθως:

Η **κερατίνη 1** με μοριακό βάρος 68.000 και η **κερατίνη 2 με μοριακό βάρος 65.500**. Τα πεπίδια αυτά απαντούν κυρίως στην επιδερμίδα, (34) στο πλακώδες επιθήλιο του πρωκτικού σωλήνα και στο πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας. (35)

Η **κερατίνη 3** με μοριακό βάρος 63.000 απαντά στο επιθήλιο του κερατοειδούς του οφθαλμού του ανθρώπου.

Η **κερατίνη 4** με μοριακό βάρος 59.000, η **κερατίνη 5** με μοριακό βάρος 58.000 και η **κερατίνη 6** με μοριακό βάρος 56.000, απαντούν σε διάφορες αναλογίες στα πολύστοιβα πλακώδη μη κερατινοποιημένα επιθήλια, όπως αυτό της γλώσσας καθώς και στο ψευδοπολύστοιβο κροσσωτό της τραχείας, στο επιθήλιο των αποκρινών και ιδρωτοποιών αδένων του δέρματος και στο επιθήλιο των αδένων του μαστού. Ακόμα τα πολυπεπίδια 5 και 6 απαντούν στην επιδερμίδα και στα θυλάκια των τριχών. (36)

Η **κερατίνη 7** με μοριακό βάρος 54.000 και η **κερατίνη 8** με μοριακό βάρος 52.500 απαντούν σε διάφορα απλά επιθήλια, στο ψευδοπολύστοιβο κροσσωτό επιθήλιο της τραχείας, στο μεταβατικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστεως και στο επιθήλιο διαφόρων πολύπλοκων αδένων. (37)

Η **κερατίνη 9** με μοριακό βάρος 64.000, η **κερατίνη 10** με μοριακό βάρος 56.500 και η **κερατίνη 11** με μοριακό βάρος 56.000, βρίσκονται μόνο στην επιδερμίδα. (38) Η κερατίνη 9 είναι άφθονη στην επιδερμίδα των πελμάτων, ενώ οι κερατίνες 10 και 11 απαντούν στην επιδερμίδα των περισσοτέρων μερών του σώματος.

Η **κερατίνη 12** με μοριακό βάρος 55.000 απαντά στο επιθήλιο του κερατοειδούς του οφθαλμού του ανθρώπου.

Η **κερατίνη 13** με μοριακό βάρος 54.000 απαντά σε αφθονία στα πολύστοιβα πλακώδη μη κερατινοποιούμενα επιθήλια, όπως στο επιθήλιο της γλώσσας και του πρωκτικού σωλήνα.

Η **κερατίνη 14** με μοριακό βάρος 50.000, η **κερατίνη 15** με μοριακό βάρος 50.000, η **κερατίνη 16** με μοριακό βάρος 48.000 και η **κερατίνη 17** με μοριακό βάρος 46.000 απαντούν σε διάφορους συνδυασμούς στην επιδερμίδα, σε καλλιέργειες κερατινοκυττάρων, (39) σε πολλά μη κερατινοποιούμενα πολύστοιβα πλακώδη επιθήλια καθώς και στο ψευδοπολύστοιβο κυλινδρικό κροσσωτό της τραχείας και στο επιθήλιο διαφόρων αδένων.

Η **κερατίνη 18** με μοριακό βάρος 45.000 παρουσιάζει την ίδια κατανομή στους ιστούς όπως και η κερατίνη 8. (40)

Η **κερατίνη 19** με μοριακό βάρος 40.000 απαντά σε ένα ευρύ φάσμα επιθηλιακών ιστών. Απαντά σε μεγάλη αναλογία στα απλά επιθήλια, (41) αλλά σε μικρή αναλογία σε διάφορα πλακώδη επιθήλια και σε ορισμένα κερατινοκύτταρα σε καλλιέργειες, αλλά δεν βρίσκεται στα ηπατοκύτταρα και στην επιδερμίδα.

Η **κερατίνη 20** με μοριακό βάρος 46.000.

ΚΕΡΑΤΙΝΗ 8

Η κερατίνη 8 στην αρχική κατάταξη των κερατινών στον κατάλογο του Moll (42) και των συνεργατών του αναφέρεται με μοριακό βάρος 52.500 αργότερα σε άλλες εργασίες και με λίγο τροποποιημένες τεχνικές αναφέρεται ότι έχει τελικό μοριακό βάρος 54.000.

Η κερατίνη 8 συνδέεται κυρίως με την κερατίνη 18 και λιγότερο με την κερατίνη 19 για να σχηματίσει ινίδια κερατίνης, γι' αυτό όπως προαναφέρθηκε η κατανομή της κερατίνης 8 και 18 είναι σχεδόν ταυτόσημη στους ιστούς του σώματος.

Η κερατίνη (8) απαντά στα κύτταρα των απλών επιθηλίων. Σαν απλά επιθήλια χαρακτηρίζονται όλα τα επιθήλια εκτός από το πολύστοιβο πλακώδες κερατινοποιούμενο και το πολύστοιβο πλακώδες μη κερατινοποιούμενο. Έτσι η κερατίνη 8 βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα των βρογχολίων, στα πνευμονοκύτταρα των κυψελίδων των πνευμόνων, στα κύτταρα του ψευδοπολύστοιβου κυλινδρικού κροσσωτού επιθηλίου της αναπνευστικής οδού και στα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα και του περιτοναίου. Ακόμα παρατηρείται στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων όπως του εγγύς εσπειραμένου, της αγκύλης του Henle, του άπω εσπειραμένου, και των αθροιστικών σωληναρίων, καθώς και στα κύτταρα του μεταβατικού επιθηλίου της ουροφόρου οδού δηλαδή καλύκων, νεφρικής πυέλου, ουρητήρων και ουροδόχου κύστεως.

Στο δέρμα απαντά στα κύτταρα των ιδρωτοποιών αδένων και των αποκρινών αδένων π.χ. της μασχάλης.

Στο μαστό απαντά στα κύτταρα των πόρων και των αδενοκυψελών.

Στο γαστρεντερικό σύστημα βρίσκεται στα καλυπτήρια και αδενικά κύτταρα του βλεννογόνου του στομάχου του λεπτού και του παχέος εντέρου.

Στο γεννητικό σύστημα του θήλεος βρίσκεται στα επιθηλιακά στοιχεία της ωθήκης, της σάλπιγγος και στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου και του επιθηλίου και των αδένων του ενδοτραχήλου.

Στο γεννητικό σύστημα του αρρενος βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα των όρχεων, της επιδιδυμίδας, του σπερματικού πόρου, του προστάτη και της ουρήθρας.

Στο ενδοκρινικό σύστημα βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα όλων των ενδοκρινών αδένων.

Στους εξωκρινείς αδένες απαντά τόσο στα επιθηλιακά κύτταρα των αδενοκυψελών όσο και των εκφορητικών πόρων. Έτσι βρίσκεται σε αφθονία τόσο στο ήπαρ όσο και στο πάγκρεας.

Επιγραμματικά θα μπορούσε να πει κάποιος ότι η κερατίνη 8 απαντά σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα του πολύστοιβου πλακώδους επιθηλίου κερατινο-ποιούμενου ή μη κερατινοποιούμενου.

Αρχικά οι κερατίνες θεωρήθηκαν μόρια τα οποία παράγαν αποκλειστικά τα επιθηλιακά κύτταρα, αργότερα όμως έρευνες έδειξαν ότι οι κερατίνες μπορούν να παραχθούν και από μη επιθηλιακά κύτταρα. Έτσι έχει ανακοινωθεί, ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα (43) και οι όγκοι τους σ'ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να παράγουν κερατίνες.

ΚΕΡΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

Τα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου δηλαδή τα κύτταρα των αδενίων και της επιφάνειας περιέχουν κερατίνες και μάλιστα τις κερατίνες 8,18 και 19 όπως έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες. Η κερατίνη 8 συνδέεται συνήθως με την κερατίνη 18 για να δημιουργήσει το ινίδιο της κερατίνης, που απαντά κυρίως στα απλά επιθήλια στα οποία ανήκει και το επιθήλιο του ενδομητρίου. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει, ότι οι κερατίνες μέσα στο επιθηλιακό ή στο αδενικό κύτταρο μπορεί να εντοπίζονται είτε υποπυρηνικά δηλαδή στο βασικό τμήμα του κυττάρου είτε υπερπυρηνικά δηλαδή στο κορυφαίο τμήμα του κυττάρου ή διαχύτως σε όλο το κυτταρόπλασμα. Από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν υπάρχει συμφωνία αν γίνεται μεταβολή του ποσού της κερατίνης στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου στις διάφορες φάσεις του κύκλου. Έτσι υπάρχουν μελέτες, όπου υποστηρίζεται, ότι η ποσότητα της κερατίνης αυξάνεται στα αδένια στην εκκριτική φάση συγκριτικά με την ποσότητα της κερατίνης, που υπάρχει στην παραγωγική φάση, ⁴⁴ ενώ σε άλλες μελέτες υποστηρίζεται, ότι η περιεκτικότητα της κερατίνης παραμένει σταθερή στα αδένια και δεν μεταβάλλεται στις διάφορες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου. ⁴⁵.

Η ενδοκυτταρική εντόπιση της κερατίνης δηλαδή βασική, κορυφαία ή διάχυτη δεν έχει συνδεθεί αποκλειστικά με καμία φάση του κύκλου. Σ' ορισμένες όμως περιπτώσεις όπου στα κύτταρα των αδενίων έχει παρατηρηθεί αποκλειστικά βασική εντόπιση αυτή έγινε στην παραγωγική φάση. ⁴⁶

Όσον αφορά την παρουσία κερατινών στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου οι μέχρι στιγμής μελέτες έχουν δώσει αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι τα κύτταρα του στρώματος δεν παράγουν κερατίνες σε καμία φάση του κύκλου. Αυτό είναι πολύ πειστικό τη στιγμή που αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν τις κερατίνες των απλών επιθηλίων δηλαδή 8,18,19,εντοπίζουν αυτές τις κερατίνες στα αδένια του ενδομητρίου ανοσοϊστοχημικά, ενώ αδυνατούν να τις εντοπίσουν στο παρακείμενο στρώμα του ίδιου ενδομητρίου. ^{44,45} Υπάρχει όμως μία μελέτη ⁴⁷ που αναφέρει ανοσοϊστοχημική εντόπιση κερατίνης στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου σ' όλες τις φάσεις του κύκλου.

Ενώ όμως η παρουσία κερατινών στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου *in vivo* δεν έχει αποκλεισθεί τελειωτικά *in vitro* και κάτω από ειδικές συνθήκες έχει αποδειχθεί, ότι τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και του φθαρτού μπορούν να παράγουν κερατίνες οι οποίες έχουν ταυτοποιηθεί ανοσοϊστοχημικά και βιοχημικά. Σ' αυτές τις κερατίνες συγκαταλέγονται οι κερατίνες 8,18 και 19.⁴⁸

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΤΟ ΥΛΙΚΟ ΜΑΣ

Το υλικό μας αποτελείται από 30 περιπτώσεις παραγωγικού, 30 περιπτώσεις αρχόμενου εκκριτικού, 30 περιπτώσεις μέσου εκκριτικού, 30 περιπτώσεις τελικού εκκριτικού ενδομητρίου και 30 περιπτώσεις φθαρτού. Από ξέσματα ενδομητρίου που πάρθηκαν από το Νοσοκομείο «ΤΖΑΝΕΙΟ» Πειραιώς.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Το υλικό μονιμοποιήθηκε για 24 ώρες σε 10% ουδέτερη φορμόλη και κατόπιν αφού αφυδατώθηκε σταδιακά σε διαλύματα 70%,80%,90%,100% αιθυλικής αλκοόλης και ξυλόλης κλείστηκε σε κύβους παραφίνης. Από τους κύβους παραφίνης κόπηκαν τομές πάχους 4 μικρών. Στη συνέχεια από κάθε περίπτωση βάφτηκαν τομές ηωσίνης-αιματοξυλίνης και ανοσοϊστοχημικώς με αντίσωμα Η και αντίσωμα εναντίον της κερατίνης 8.

Διαδικασία χρώσης ηωσίνης-αιματοξυλίνης

Οι τομές παραφίνης αποπαραφινώθηκαν, αφού έμειναν σε κλίβανο 60 βαθμών Κελσίου για 1 ώρα και περάστηκαν από διαλύματα ξυλόλης και 100%,80% και 70% αιθυλικής αλκοόλης για 10' σε κάθε διάλυμα. Στη συνέχεια, αφού πλύθηκαν με νερό και βάφτηκαν με αιματοξυλίνη για 1 λεπτό, πλύθηκαν με νερό, οξινίστηκαν, πλύθηκαν με νερό, βάφτηκαν με ηωσίνη για 2 λεπτά, πλύθηκαν με νερό και στη συνέχεια αφυδατώθηκαν, αφού πέρασαν διαδοχικά από διαλύματα 70% και 100% αιθυλικής αλκοόλης και κατόπιν ξυλόλης για 10' σε κάθε διάλυμα, καλύφθηκαν με καλυπτρίδες με υλικό permount.

Διαδικασία ανοσοϊστοχημικής χρώσης των τομών με το αντίσωμα Η και το αντίσωμα εναντίον της κερατίνης 8

Τομές από τα ίδια block που χρησιμοποιήθηκαν για τη χρώση ηωσίνης-αιματοξυλίνης, αφού ελέγχθηκε η καταλληλότητά τους για ανοσοϊστοχημική χρώση, δηλαδή παρουσία μη νεκρωμένων και εκφυλισμένων περιοχών και αποφυγή εκτεταμένων αιμορραγιών, χρησιμοποιήθηκαν για ανοσοϊστοχημική χρώση με τον παρακάτω τρόπο: αρχικά έγινε αποπαραφίνωση των τομών με επώαση αυτών σε κλίβανο 60 βαθμών Κελσίου για 1 ώρα και στη συνέχεια με πέρασμα από διαλύματα ξυλόλης και 100%,80% και 50% αιθυλικής αλκοόλης για 10 λεπτά σε κάθε διάλυμα. Στη συνέχεια πλύθηκαν με απεσταγμένο H₂O. Οι τομές που χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό της κερατίνης 8 τοποθετήθηκαν σε διάλυμα ενζύμου πρωτεϊνάσης που αγοράστηκε από την σίγμα για 6' σε θερμοκρασία δωματίου και μετά ξεπλύθηκαν με απεσταγμένο H₂O. Στη συνέχεια όλες οι τομές πλύθηκαν με ρυθμιστικό διάλυμα Tris Ph 7,6 και τοποθετήθηκαν για 30 λεπτά σε 3% διάλυμα H₂O₂ σε Tris για να γίνει αναστολή της ενδογενούς υπεροξειδάσης. Στη συνέχεια οι τομές ξεπλήθηκαν με ρυθμιστικό διάλυμα Tris 3X5' και μετά επώασθηκαν με διάλυμα 10% φυσιολογικού ορού κουνελιού σε Tris 30' για να εξουδετερωθεί η μη ειδική σύνδεση των μονοκλωνικών αντισωμάτων με τα συστατικά των κυττάρων και έπειτα απομακρύνθηκε το διάλυμα του φυσιολογικού ορού χωρίς να πλυθούν οι τομές. Στη συνέχεια έγινε επώαση των τομών με το πρωτογενές αντίσωμα Η και αντίσωμα εναντίον της κερατίνης 8. Το μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού Η παρασκευάστηκε στο Πανεπιστήμιο του Σικάγου και είναι προσφορά από τον κύριο Δ. Αρβανίτη Καθηγητή Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και το αντίσωμα εναντίον της κερατίνης 8 αγοράστηκε από την DAKO και αντιπροσωπεύει το μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού 35BH11.

Το αντίσωμα Η κάλυψε τις τομές σαν αδιάλυτο διάλυμα υγρού καλλιέργειας (supernatant) ενώ το αντίσωμα εναντίον της κερατίνης 8 σαν διάλυμα 1:100 σε Tris. Η επώαση διήρκεσε 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια αφού πλύθηκαν οι τομές με Tris για 5X6 λεπτά έγινε η επώαση των τομών με το δευτερογενές αντίσωμα, που είναι ένα αντίσωμα κουνελιού συνδεδεμένο με το ένζυμο υπεροξειδάσης παρασκευασμένο εναντίον ορού ποντικού και αγορασμένο από την DAKO. Η επώαση διήρκεσε 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια οι τομές πλύθηκαν με Tris για 5X6 λεπτά και μετά ακολούθησε η επώαση των τομών σε διάλυμα DAB 40 mgr σε 100 ml Tris και σε 100 ml H₂O₂ για 10 λεπτά. Μετά οι τομές αφού πλύθηκαν με Tris και απεσταγμένο νερό, βάφτηκαν με αιματοξυλίνη, αφυδατώθηκαν και καλύφθηκαν με καλυπτρίδες με permount .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΧΡΩΣΗΣ

Κερατίνη 8 και λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της παραγωγικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της παραγωγικής φάσης παρουσιάζουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους, η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από πολλή χαμηλή έως μέτρια. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 1 Α Η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης παρουσιάζεται στο σχήμα 1. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν, το 20% παρουσιάζει αδένια με πολλή χαμηλή έκφραση κερατίνης 8, το 20% αδένια με χαμηλή έκφραση και το 60% αδένια με μέτρια έκφραση κερατίνης 8. Η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 ήταν διάχυτη, υποπυρηνική (βασική), ή υπερπυρηνική (κορυφαία) στα διάφορα αδένια στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν.

B) Στρώμα.

Κανένα κυτταρικό στοιχείο του στρώματος του ενδομητρίου δηλαδή στρωματικό κύτταρο ή κύτταρο του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων δεν παρουσίασε σε καμία από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν ,κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμά του (πίνακας 1 Α) και (σχήμα 2).

Αντιγονική Ομάδα Η και λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της παραγωγικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της παραγωγικής φάσης παρουσιάζουν την αντιγονική ομάδα Η στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους, η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από χαμηλή έως μέτρια. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 1B . Η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης παρουσιάζεται στο σχήμα 3. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 20% παρουσίαζε πολλή χαμηλή, το 20% χαμηλή και το 60% μέτρια έκφραση της αντιγονικής ομάδας Η . Η κυτταροπλασματική εντόπιση της αντιγονικής ομάδας Η ήταν διάχυτη, υποπυρηνική (βασική), ή υπερπυρηνική (κορυφαία) στα διάφορα αδένια στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τόσο ο βαθμός της έκφρασης, όσο και η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 και της αντιγονικής ομάδας Η υπήρξαν παράλληλες σε κάθε περίπτωση και αυτό είναι κατανοητό αφού η αντιγονική ομάδα Η εντοπίζεται και στην κερατίνη 8.

B) Στρώμα

Τα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της παραγωγικής φάσης παρουσιάζουν ετερογένεια όσον αφορά την παρουσία της αντιγονικής ομάδας Η .Έτσι υπήρχαν στρωματικά κύτταρα που δεν περιείχαν την αντιγονική ομάδα Η, ενώ παρακείμενα στρωματικά κύτταρα περιείχαν την αντιγονική ομάδα Η. Ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 1B, για κάθε περίπτωση, ενώ η ποσοστιαία αναλογία παρουσιάζεται στο σχήμα 4. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 40% παρουσίαζε αρνητική έκφραση και το 60% πολλή χαμηλή έκφραση. Από τα αποτελέσματα φαίνεται, ότι η μεγάλη πλειοψηφία των στρωματικών κυττάρων δεν περιέχει την αντιγονική ομάδα Η .Τα κύτταρα του στρώματος που είναι θετικά για την αντιγονική ομάδα Η παρουσιάζουν ένα θετικό κοκκίο χρώσης παραπυρηνικά και ορισμένα από αυτά πιο διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση η οποία υπήρξε γενικώς χαμηλής έντασης. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα κύτταρα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων υπήρξαν έντονα θετικά για την αντιγονική ομάδα Η.

Κερατίνη 8 και λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε ,ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης παρουσιάζουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από πολλή χαμηλή έως μέτρια. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 2 Α, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 5. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 4% παρουσίαζε αδένια με πολλή χαμηλή έκφραση, το 33% αδένια με χαμηλή έκφραση και το 63% αδένια με μέτρια έκφραση κερατίνης 8. Η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 ήταν κυρίως υπερπυρηνική ή υποπυρηνική και χαρακτηριστικά απουσίαζε από τα κυτταροπλασματικά κενοτόπια τα οποία βρίσκονται στα αδενικά κύτταρα σ' αυτή τη φάση του κύκλου.

B) Στρώμα.

Κανένα κυτταρικό στοιχείο του στρώματος του ενδομητρίου δηλαδή στρωματικά κύτταρα ή κύτταρα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων δεν παρουσίαζε σε καμία από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα του (πίνακας 2 Α) και σχήμα 6 .

Αντιγονική ομάδα H και λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης παρουσιάζουν την αντιγονική ομάδα H στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από πολλή χαμηλή έως μέτρια .Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 2B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 7. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 4% παρουσίαζε πολλή χαμηλή έκφραση το 33% χαμηλή έκφραση και το 63% μέτρια έκφραση της αντιγονικής ομάδας H . Η κυτταροπλασματική εντόπιση της αντιγονικής ομάδας H ήταν κυρίως υπερπυρηνική ή υποπυρηνική και χαρακτηριστικά απουσίαζε από τα κυτταροπλασματικά κενοτόπια που υπάρχουν στα αδενικά κύτταρα σ' αυτή τη φάση του κύκλου. Αξιζει να σημειωθεί ότι τόσο ο βαθμός της έκφρασης όσο και η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 και της αντιγονικής ομάδας H υπήρξαν παράλληλες σε κάθε περίπτωση και αυτό είναι κατανοητό αφού η αντιγονική ομάδα H εντοπίζεται και στην κερατίνη 8.

B) Στρώμα.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης μπορεί να εκφρασθεί η αντιγονική ομάδα H. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 2B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 8. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 20% παρουσίαζε αρνητική έκφραση και το 80% πολλή χαμηλή έκφραση της αντιγονικής ομάδας H . Η ποιότητα της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα στρωματικά κύτταρα της αρχικής εκκριτικής φάσης είναι παράλληλη με αυτή της παραγωγικής φάσης καθώς η μεγάλη πλειοψηφία των στρωματικών κυττάρων είναι αρνητική για την παρουσία της αντιγονικής ομάδας H , ενώ λίγα στρωματικά κύτταρα στις περιπτώσεις με πολλή χαμηλή έκφραση παρουσίαζε είτε θετικά παραπυρηνικά κοκκία είτε μια πιο διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση κυρίως χαμηλής έντασης. Αξιζει ακόμη να σημειωθεί, ότι τα κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων του στρώματος παρουσίαζαν ικανή κυτταροπλασματική χρώση.

Κερατίνη 8 και λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε , ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης παρουσιάζουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από χαμηλή έως μέτρια . Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 3 A , ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 9. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 20% παρουσίαζε χαμηλή έκφραση και το 80% μέτρια έκφραση κερατίνης 8. Η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 ήταν κυρίως διάχυτη.

B) Στρώμα.

Κανένα κυτταρικό στοιχείο του στρώματος του ενδομητρίου δηλαδή στρωματικό κύτταρο ή κύτταρο των αιμοφόρων αγγείων δεν παρουσίαζε σε καμία από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμά του (πίνακας 3 A) και (σχήμα 10).

Αντιγονική ομάδα H και η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσεως.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε ,ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης περιέχουν την αντιγονική ομάδα H στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους ή έκφραση της οποίας κυμαίνεται από χαμηλή έως μέτρια. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 3 B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 11. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 20% παρουσίασε χαμηλή έκφραση και το 80% μέτρια έκφραση της αντιγονικής ομάδας H .Η κυτταροπλασματική εντόπιση της αντιγονικής ομάδας H ήταν κυρίως διάχυτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο ο βαθμός της έκφρασης όσο και η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 και της αντιγονικής ομάδας H υπήρξαν παράλληλες σε κάθε περίπτωση και αυτό είναι κατανοητό αφού η αντιγονική ομάδα H εντοπίζεται και στην κερατίνη 8.

B) Στρώμα.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε ,ότι στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης μπορεί να εκφραστεί η αντιγονική ομάδα H . Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 3 B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 12. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 80% παρουσίασε πολλή χαμηλή έκφραση και το 20% χαμηλή έκφραση. Τα στρωματικά κύτταρα που ήταν θετικά για την αντιγονική ομάδα H παρουσίασαν είτε θετικά παραπυρηνικά κοκκία είτε μία πιο διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση κυρίως χαμηλής εντάσεως. Τα κύτταρα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων παρουσίασαν ικανή κυτταροπλασματική χρώση για την αντιγονική ομάδα H.

Κερατίνη 8 λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης περιέχουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από μέτρια έως υψηλή. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον 4 A, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 13. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 67% παρουσιάζει μέτρια έκφραση και το 33% υψηλή έκφραση κερατίνης 8. Η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 ήταν κυρίως διάχυτη.

B) Στρώμα.

Κανένα κυτταρικό στοιχείο του στρώματος του ενδομητρίου δηλαδή στρωματικό κύτταρο ή κύτταρο του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων δεν παρουσιάζει σε καμία από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα του πίνακα 4 A και σχήμα 14.

Αντιγονική ομάδα H και λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης.

A) Αδένια.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης περιέχουν την αντιγονική ομάδα H στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από μέτρια έως υψηλή. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 4B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 15.

Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 67% παρουσίασε μέτρια έκφραση και το 33% υψηλή έκφραση. Η κυτταροπλασματική εντόπιση ήταν κυρίως διάχυτη . Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο ο βαθμός της έντασης όσο και η κυτταροπλασματική εντόπιση για την κερατίνη 8 και για την αντιγονική ομάδα H ήταν παράλληλες σε κάθε περίπτωση και αυτό είναι κατανοητό αφού η αντιγονική ομάδα H περιέχεται και στην κερατίνη 8 .

B) Στρώμα.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα στρωματικά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης μπορούν να εκφράσουν την αντιγονική ομάδα H σε όλες τις περιπτώσεις.

Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 4 B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία στο σχήμα 16 . Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το σύνολο αυτών 100% παρουσίασε μέτρια έκφραση της αντιγονικής ομάδας H στα στρωματικά κύτταρα. Αξίζει να σημειωθεί , ότι ο βαθμός της έντασης της χρώσης ήταν ετερογενής για τα στρωματικά κύτταρα μέσα σε κάθε περίπτωση. Έτσι κάθε περίπτωση περιλάμβανε στρωματικά κύτταρα με αρνητική , χαμηλή, μέτρια και έντονη χρώση με αποτέλεσμα ο μέσος όρος της έκφρασης για κάθε περίπτωση να δίνει μέτρια έκφραση . Τα προφθαρτικά κύτταρα που συγκεντρώνονται γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία ή στην επιφανειακή μοίρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου παρουσίαζαν μέτρια ή έντονη διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση. Τα στρωματικά κύτταρα που δεν παρουσίαζαν προφθαρτική μετατροπή ήταν είτε αρνητικά ή παρουσίαζαν χαμηλή ένταση χρώσης που χαρακτηριζόταν είτε από την παρουσία παραπυρηνικών κοκκίων είτε από μία πιο διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση χαμηλής εντάσεως. Έτσι στα στρωματικά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης παρουσιάζεται όλο το φάσμα της κυτταροπλασματικής εντόπισης της αντιγονικής ομάδας H που είναι το ακόλουθο: 1) Μη προφθαρτικά στρωματικά κύτταρα αρνητικά 2) Μη προφθαρτικά στρωματικά κύτταρα με ένα παραπυρηνικό κυτταροπλασματικό κοκκίο .

3) Μη προφθαρτικά στρωματικά κύτταρα με πιο διάχυτη χαμηλής εντάσεως κυτταροπλασματική χρώση 4) Προφθαρτικά κύτταρα με μέτρια διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση και 5) Προφθαρτικά κύτταρα με έντονη διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση .Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κοκκιοκύτταρα του στρώματος παρέμειναν αρνητικά, σ' όλες τις περιπτώσεις ενώ τα κύτταρα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων παρουσίασαν ικανή κυτταροπλασματική χρώση σ' όλες τις περιπτώσεις .

Κερατίνη 8 και λειτουργική στιβάδα του φθαρτού.**A) Αδένια**

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του φθαρτού περιέχουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους, η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από μέτρια έως υψηλή . Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 5 A, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 17. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν, το 94% έδειξε μέτρια και το 6% έντονη έκφραση κερατίνης 8. Η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 ήταν κυρίως διάχυτη.

B) Στρώμα

Κανένα κυτταρικό στοιχείο του στρώματος της λειτουργικής στιβάδος του φθαρτού δηλαδή στρωματικό κύτταρο ή κύτταρο του τοιχώματος των αγγείων δεν παρουσίασε σε καμία περίπτωση από τις 30 περιπτώσεις κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμά του σχήμα 18.

Αντιγονική ομάδα H και λειτουργική στιβάδα του φθαρτού.**A) Αδένια**

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του φθαρτού περιέχουν την αντιγονική ομάδα H στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους, η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από μέτρια έως υψηλή. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση ο βαθμός της έκφρασης παρουσιάζεται στον πίνακα 5B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης στο σχήμα 19. Έτσι από τις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν, το 94% έδειξε μέτρια και το 6% υψηλή έκφραση αντιγονικής ομάδας H. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τόσο ο βαθμός της έκφρασης όσο και η κυτταροπλασματική εντόπιση της κερατίνης 8 και της αντιγονικής ομάδας H υπήρξαν παράλληλες σε κάθε περίπτωση και αυτό είναι κατανοητό αφού η αντιγονική ομάδα H εντοπίζεται και στην κερατίνη 8.

B) Στρώμα

Η ανοσοϊστοχημική αντίδραση έδειξε, ότι τα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του φθαρτού περιείχαν στο κυτταρόπλασμά τους την αντιγονική ομάδα H, η έκφραση της οποίας ήταν υψηλή και στις 30 περιπτώσεις που μελετήθηκαν, δηλαδή στο 100% των περιπτώσεων, σχήμα 20. Η κυτταροπλασματική εντόπιση ήταν διάχυτη και η ένταση της χρώσης έντονη στα στρωματικά κύτταρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κοκκιοκύτταρα του στρώματος του φθαρτού παρέμειναν αρνητικά σ' όλες τις περιπτώσεις και ότι τα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων παρουσίασαν ικανή χρώση.

Κερατίνη 8 και βασική στιβάδα του ενδομητρίου.

Η βασική στιβάδα του ενδομητρίου παραμένει μορφολογικά σχετικά σταθερή κατά την διάρκεια του κύκλου και την φθαρτική αντίδραση και γι' αυτό μελετήθηκε στο σύνολο των περιπτώσεων ανεξαρτήτως της φάσεως του κύκλου ή της παρουσίας της σε φθαρτό. Επειδή δεν περιείχαν όλες οι περιπτώσεις που μελετήθηκαν βασική στιβάδα, το σύνολο των περιπτώσεων που περιείχαν βασική στιβάδα ενδομητρίου ήταν 28.

A) Αδένια

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου περιέχουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από πολλή χαμηλή έως μέτρια. Αναλυτικά ο βαθμός της έκφρασης της κερατίνης 8 για κάθε περίπτωση που περιέχει βασική στιβάδα ενδομητρίου παρουσιάζεται στους πίνακες 1 A, 2 A, 3 A, 4 A, και 5 A, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης παρουσιάζεται στο σχήμα 21. Έτσι από τις 28 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 10% έδειξε πολλή χαμηλή έκφραση, το 8% χαμηλή έκφραση και το 82% μέτρια έκφραση κερατίνης 8. Η κυτταροπλασματική εντόπιση ήταν κυρίως διάχυτη.

B) Στρώμα

Κανένα κυτταρικό στοιχείο του στρώματος της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου, δηλαδή στρωματικό κύτταρο ή κύτταρο του τοιχώματος των αγγείων δεν περιέχει την κερατίνη 8 σε καμία από τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν πίνακες 1 A, 2 A, 3 A, 4 A και 5 A καθώς και σχήμα 22.

Αντιγονική ομάδα H και βασική στιβάδα του ενδομητρίου

A) Αδένια

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε, ότι τα αδένια της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου περιέχουν την αντιγονική ομάδα H στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων τους η έκφραση της οποίας κυμαίνεται από πολλή χαμηλή έως μέτρια. Αναλυτικά για κάθε περίπτωση που περιέχει βασική στιβάδα ενδομητρίου ο βαθμός της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H παρουσιάζεται στους πίνακες 1 B,2 B,3 B,4 B, και 5 B, ενώ η ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης παρουσιάζεται στο σχήμα 23.

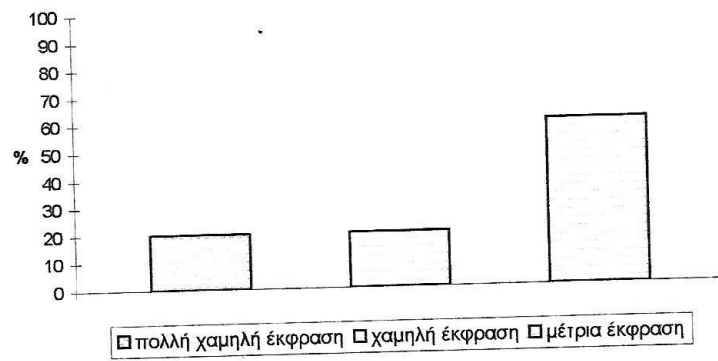
Έτσι από τις 28 περιπτώσεις που μελετήθηκαν το 10% παρουσίασε πολλή χαμηλή έκφραση ,το 8% χαμηλή και το 82% μέτρια έκφραση της αντιγονικής ομάδας H. Η κυτταροπλασματική εντόπιση ήταν κυρίως διάχυτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο ο βαθμός της έκφρασης όσο και η κυτταροπλασματική εντόπιση ήταν παράλληλες για την κερατίνη 8 και για την αντιγονική ομάδα H σε κάθε περίπτωση και αυτό είναι κατανοητό αφού η αντιγονική ομάδα H περιέχεται και στην κερατίνη 8.

B) Στρώμα

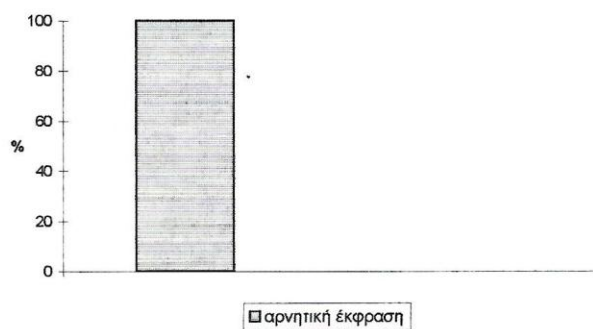
Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε ότι καμία από τις 28 περιπτώσεις που μελετήθηκαν δεν παρουσίασε στρωματικά κύτταρα που περιείχαν την αντιγονική ομάδα H, πίνακες 1 B,2 B,3 B,4B,και 5 B και έτσι το σύνολο των περιπτώσεων δηλαδή το 100% σχήμα 24 παρουσίασε αρνητική έκφραση για την αντιγονική ομάδα H στα στρωματικά του κύτταρα. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι τα κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου παρουσίασαν ικανή χρώση για την αντιγονική ομάδα H σ' όλες τις περιπτώσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Α
ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ 8

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	+	—	A	A
2 ^η	±	—	A	A
3 ^η	±	—	A	A
4 ^η	±	—	±	—
5 ^η	++	—	++	—
6 ^η	+	—	+	—
7 ^η	++	—	A	A
8 ^η	++	—	A	A
9 ^η	++	—	A	A
10 ^η	++	—	A	A
11 ^η	++	—	++	—
12 ^η	++	—	++	—
13 ^η	++	—	++	—
14 ^η	++	—	A	A
15 ^η	+	—	A	A
16 ^η	+	—	A	A
17 ^η	++	—	++	—
18 ^η	++	—	A	A
19 ^η	++	—	++	—
20 ^η	++	—	++	—
21 ^η	+	—	A	A
22 ^η	++	—	A	A
23 ^η	±	—	A	A
24 ^η	++	—	A	A
25 ^η	++	—	A	A
26 ^η	++	—	A	A
27 ^η	±	—	A	A
28 ^η	+	—	+	—
29 ^η	±	—	±	—
30 ^η	++	—	++	—

Σχήμα 1

Σχήμα 1. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της κερατίνης 8 στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του παραγωγικού ενδομητρίου.

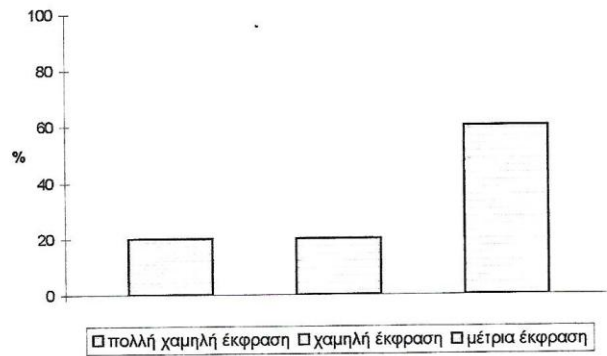
Σχήμα 2.

Σχήμα 3. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του παραγωγικού ενδομητρίου.

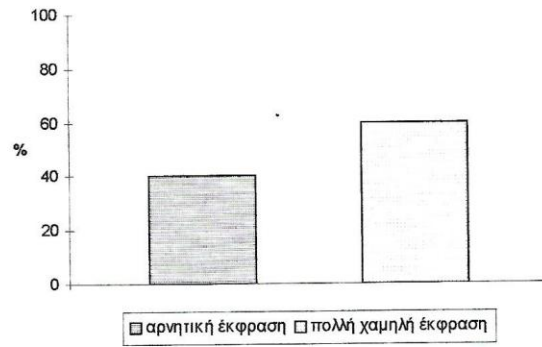
ΠΙΝΑΚΑΣ 1B
ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΟΣ Η

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	+	-	A	A
2 ^η	+ -	+ -	A	A
3 ^η	+ -	+ -	A	A
4 ^η	+ -	+ -	+ -	-
5 ^η	++	-	++	-
6 ^η	+	+ -	+	-
7 ^η	++	-	A	A
8 ^η	++	-	A	A
9 ^η	++	+ -	A	A
10 ^η	++	+ -	A	A
11 ^η	++	+ -	++	-
12 ^η	++	+ -	++	-
13 ^η	++	-	++	-
14 ^η	++	+ -	A	A
15 ^η	+	-	A	A
16 ^η	+	-	A	A
17 ^η	++	-	++	-
18 ^η	++	+ -	A	A
19 ^η	++	+ -	++	-
20 ^η	++	+ -	++	-
21 ^η	+	-	A	A
22 ^η	++	+ -	A	A
23 ^η	+ -	+ -	A	A
24 ^η	++	+ -	A	A
25 ^η	++	-	A	A
26 ^η	++	-	A	A
27 ^η	+ -	+ -	A	A
28 ^η	+	+ -	+	-
29 ^η	+ -	+ -	+ -	-
30 ^η	++	-	++	-

ΣΥΜΒΟΛΑ: (A) Απουσία, (-) Αρνητική Έκφραση, (+ _) Πολλή χαμηλή Έκφραση, (+) Χαμηλή Έκφραση, (++) Μέτρια Έκφραση, (+++)Υψηλή Έκφραση.

Σχήμα 3

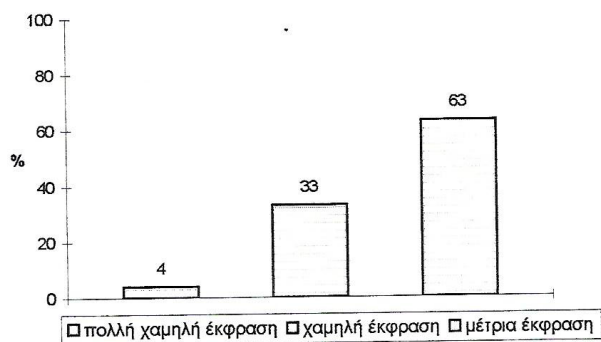
Σχήμα 2. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα αδένια της λειτουργικής σιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του παραγωγικού ενδομητρίου.

Σχήμα 4

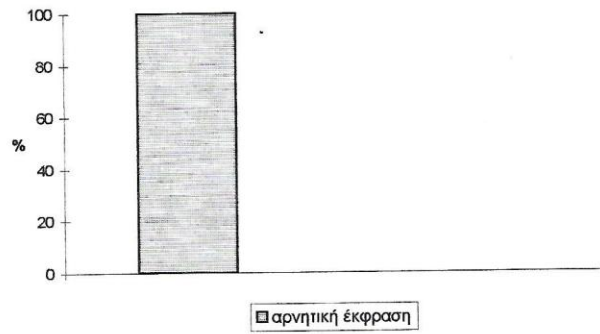
Σχήμα 4. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα κύτταρα του στρώματος, της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του παραγωγικού ενδομητρίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Α
ΑΡΧΟΜΕΝΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ 8

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	±	-	±	-
2 ^η	++	-	++	-
3 ^η	++	-	++	-
4 ^η	+	-	A	A
5 ^η	++	-	A	A
6 ^η	+	-	A	A
7 ^η	++	-	A	A
8 ^η	++	-	A	A
9 ^η	++	-	A	A
10 ^η	++	-	A	A
11 ^η	++	-	++	-
12 ^η	++	-	A	A
13 ^η	++	-	A	A
14 ^η	++	-	A	A
15 ^η	+	-	A	A
16 ^η	+	-	A	A
17 ^η	+	-	A	A
18 ^η	+	-	A	A
19 ^η	++	-	A	A
20 ^η	++	-	A	A
21 ^η	++	-	A	A
22 ^η	++	-	A	A
23 ^η	++	-	A	A
24 ^η	++	-	A	A
25 ^η	++	-	A	A
26 ^η	++	-	A	A
27 ^η	+	-	A	A
28 ^η	+	-	A	A
29 ^η	+	-	A	A
30 ^η	+	-	A	A

Σχήμα 5

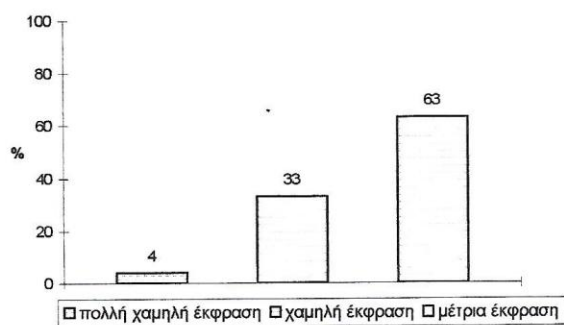
Σχήμα 5. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της κερατίνης 8 στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης.

Σχήμα 6

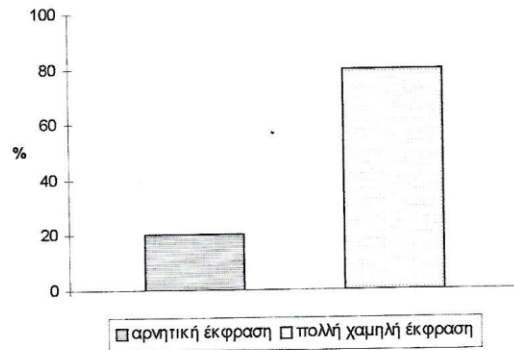
Σχήμα 6. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2Β
ΑΡΧΟΜΕΝΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΟΣ Η

Αριθμός Περίπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	±	±	±	-
2 ^η	++	-	++	-
3 ^η	++	+	++	-
4 ^η	+	±	A	A
5 ^η	++	±	A	A
6 ^η	+	-	A	A
7 ^η	++	±	A	A
8 ^η	++	±	A	A
9 ^η	++	±	A	A
10 ^η	++	±	A	A
11 ^η	++	-	++	-
12 ^η	++	-	A	A
13 ^η	++	±	A	A
14 ^η	++	±	A	A
15 ^η	+	±	A	A
16 ^η	+	±	A	A
17 ^η	+	±	A	A
18 ^η	+	±	A	A
19 ^η	++	±	A	A
20 ^η	++	±	A	A
21 ^η	++	±	A	A
22 ^η	++	±	A	A
23 ^η	++	±	A	A
24 ^η	++	-	A	A
25 ^η	++	-	A	A
26 ^η	++	±	A	A
27 ^η	+	±	A	A
28 ^η	+	±	A	A
29 ^η	+	±	A	A
30 ^η	+	±	A	A

Σχήμα 7

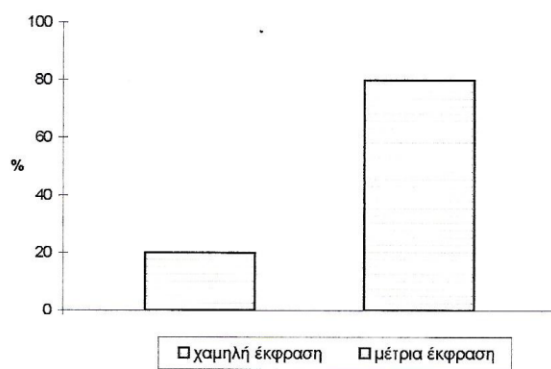
Σχήμα 7. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης.

Σχήμα 8

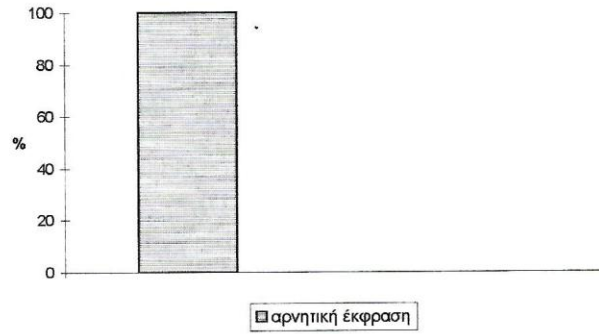
Σχήμα 8. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα κύτταρα του στρώματος, της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της αρχικής εκκριτικής φάσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Α
ΜΕΣΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ 8

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	++	-	A	A
2 ^η	++	-	A	A
3 ^η	+	-	A	A
4 ^η	++	-	++	-
5 ^η	++	-	A	A
6 ^η	++	-	A	A
7 ^η	++	-	++	-
8 ^η	++	-	A	A
9 ^η	++	-	A	A
10 ^η	+	-	A	A
11 ^η	++	-	A	A
12 ^η	+	-	A	A
13 ^η	++	-	A	A
14 ^η	++	-	++	-
15 ^η	++	-	A	A
16 ^η	+	-	A	A
17 ^η	++	-	A	A
18 ^η	++	-	A	A
19 ^η	++	-	A	A
20 ^η	++	-	A	A
21 ^η	++	-	A	A
22 ^η	++	-	A	A
23 ^η	++	-	A	A
24 ^η		-	A	A
25 ^η	++	-	A	A
26 ^η	++	-	A	A
27 ^η	++	-	A	A
28 ^η	+	-	A	A
29 ^η	++	-	A	A
30 ^η	+	-	A	A

Σχήμα 9

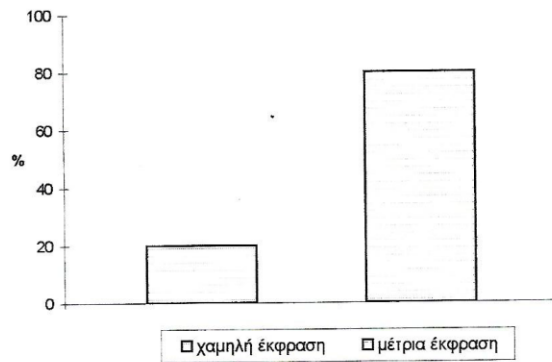
Σχήμα 9. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης.

Σχήμα 10

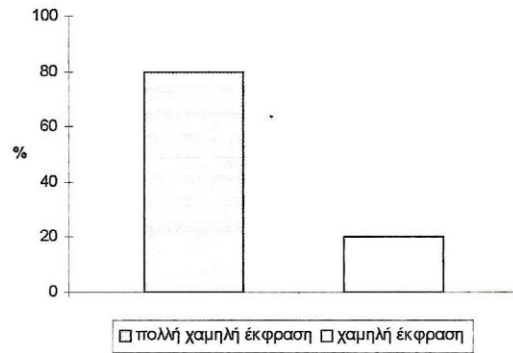
Σχήμα 10. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3B
ΜΕΣΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΟΣ Η

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	++	±	A	A
2 ^η	++	++/±(+)	A	A
3 ^η	+	±	A	A
4 ^η	++	±	++	-
5 ^η	++	±	A	A
6 ^η	++	±	A	A
7 ^η	++	±	++	-
8 ^η	++	±	A	A
9 ^η	++	++/±(+)	A	A
10 ^η	+	±	A	A
11 ^η	++	±	A	A
12 ^η	+	±	A	A
13 ^η	++	±	A	A
14 ^η	++	±	++	-
15 ^η	++	±	A	A
16 ^η	+	±	A	A
17 ^η	++	±/++	A	A
18 ^η	++	±(+)	A	A
19 ^η	++	++/±(+)	A	A
20 ^η	++	++/±(+)	A	A
21 ^η	++	±	A	A
22 ^η	++	±	A	A
23 ^η	++	±	A	A
24 ^η	++	±	A	A
25 ^η	++	±	A	A
26 ^η	++	++/±(+)	A	A
27 ^η	++	±	A	A
28 ^η	+	±	A	A
29 ^η	++	±	A	A
30 ^η	+	±	A	A

Σχήμα 11

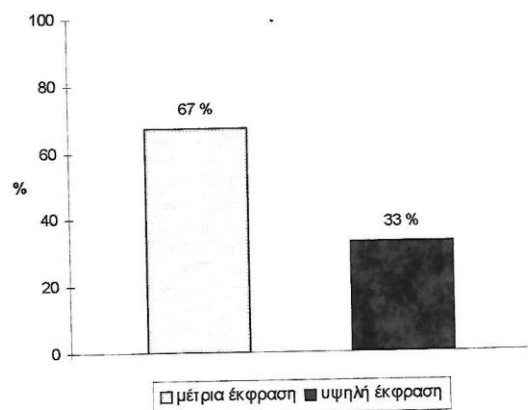
Σχήμα 11. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της μέσης εκκριντικής φάσης.

Σχήμα 12

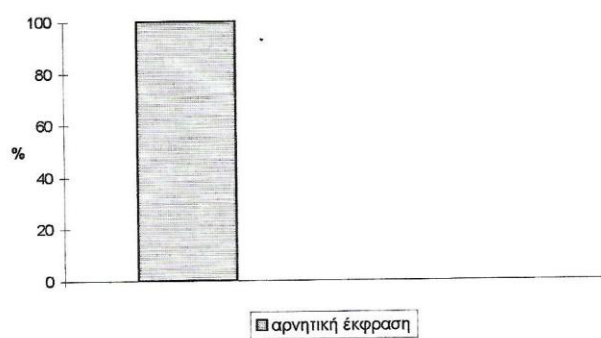
Σχήμα 12. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της μέσης εκκριτικής φάσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Α
ΤΕΛΙΚΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ 8

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	++	-	A	A
2 ^η	+++	-	++	-
3 ^η	+++	-	A	A
4 ^η	++	-	++	-
5 ^η	++	-	A	A
6 ^η	++	-	A	A
7 ^η	++	-	++	-
8 ^η	+++	-	A	A
9 ^η	++	-	A	A
10 ^η	+++	-	A	A
11 ^η	+++	-	A	A
12 ^η	++	-	A	A
13 ^η	+++	-	A	A
14 ^η	+++	-	A	A
15 ^η	+++	-	A	A
16 ^η	++	-	A	A
17 ^η	++	-	A	A
18 ^η	+++	-	A	A
19 ^η	+++	-	A	A
20 ^η	++	-	A	A
21 ^η	++	-	++	-
22 ^η	++	-	A	A
23 ^η	++	-	++	-
24 ^η	++	-	A	A
25 ^η	++	-	A	A
26 ^η	++	-	++	-
27 ^η	++	-	A	A
28 ^η	++	-	++	-
29 ^η	++	-	A	A
30 ^η	++	-	A	A

Σχήμα 13

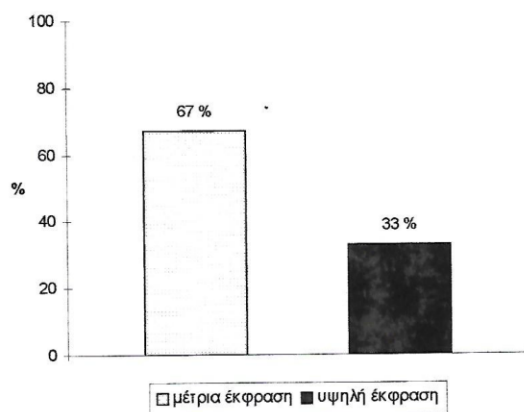
Σχήμα 13. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης.

Σχήμα 14

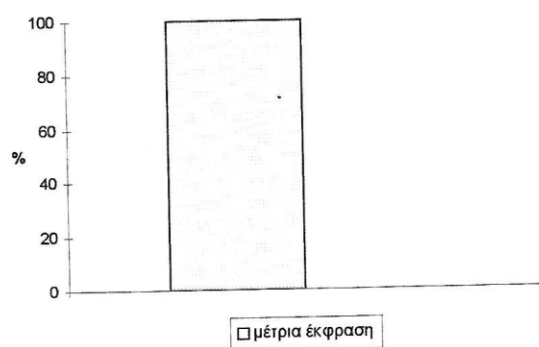
Σχήμα 14. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4B
ΤΕΛΙΚΟ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΟΣ Η

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
2 ^η	+++	+++/++/±(++)	+++	-
3 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
4 ^η	++	+++/++/±(++)	++	-
5 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
6 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
7 ^η	++	+++/++/±(++)	++	-
8 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
9 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
10 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
11 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
12 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
13 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
14 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
15 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
16 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
17 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
18 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
19 ^η	+++	+++/++/±(++)	A	A
20 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
21 ^η	++	+++/++/±(++)	++	-
22 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
23 ^η	++	+++/++/±(++)	++	-
24 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
25 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
26 ^η	++	+++/++/±(++)	++	-
27 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
28 ^η	++	+++/++/±(++)	++	-
29 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A
30 ^η	++	+++/++/±(++)	A	A

Σχήμα 15

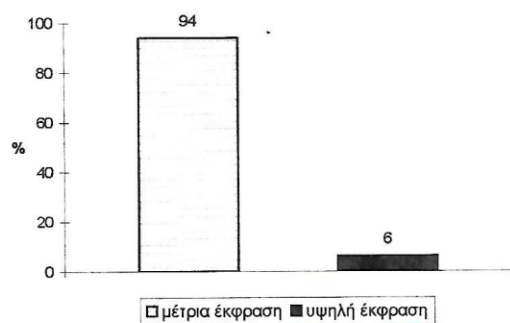
Σχήμα 15. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης.

Σχήμα 16

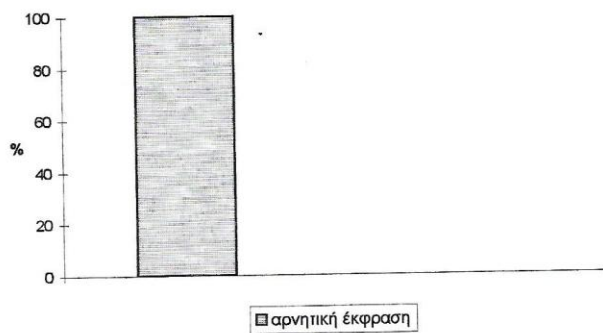
Σχήμα 16. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα κύτταρα του στρώματος, της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου στις 30 περιπτώσεις του ενδομητρίου της τελικής εκκριτικής φάσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Α
ΦΘΑΡΤΟΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΕΡΑΤΙΝΗΣ 8

Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	++	-	A	A
2 ^η	++	-	A	A
3 ^η	++	-	A	A
4 ^η	++	-	A	A
5 ^η	++	-	++	-
6 ^η	+++	-	A	A
7 ^η	++	-	A	A
8 ^η	++	-	A	A
9 ^η	++	-	A	A
10 ^η	++	-	A	A
11 ^η	++	-	A	A
12 ^η	++	-	A	A
13 ^η	++	-	A	A
14 ^η	++	-	A	A
15 ^η	++	-	A	A
16 ^η	++	-	++	-
17 ^η	+++	-	A	A
18 ^η	++	-	A	A
19 ^η	++	-	A	A
20 ^η	++	-	A	A
21 ^η	++	-	A	A
22 ^η	++	-	A	A
23 ^η	++	-	A	A
24 ^η	++	-	A	A
25 ^η	++	-	A	A
26 ^η	++	-	A	A
27 ^η	++	-	A	A
28 ^η	++	-	A	A
29 ^η	++	-	A	A
30 ^η	++	-	A	A

Σχήμα 17

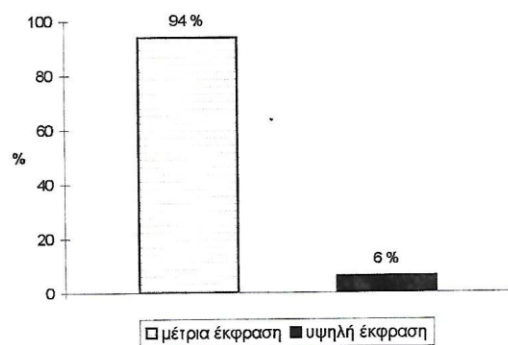
Σχήμα 17. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του φθαρτού στις 30 περιπτώσεις του φθαρτού.

Σχήμα 18

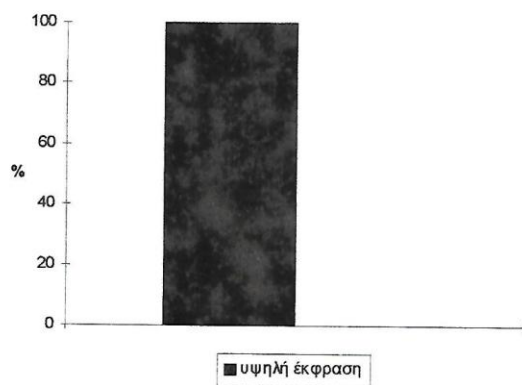
Σχήμα 18. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του φθαρτού στις 30 περιπτώσεις του φθαρτού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Β
ΦΘΑΡΤΟΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΟΣ Η

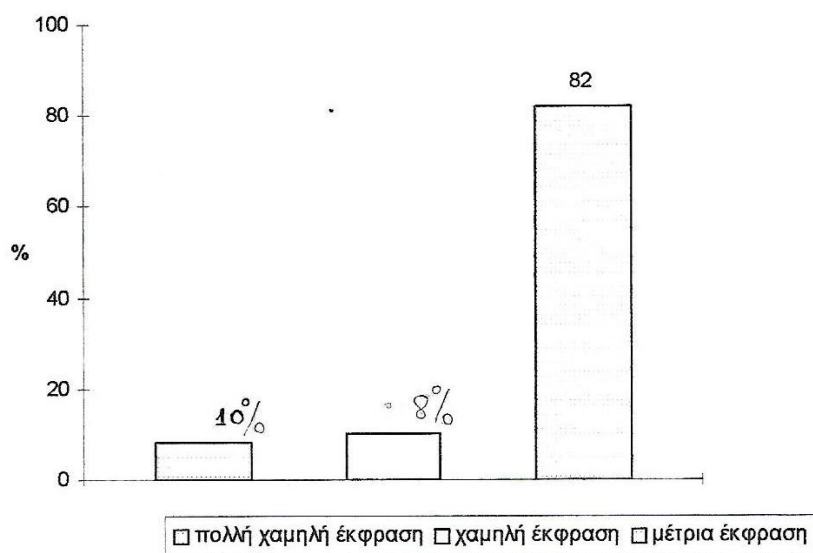
Αριθμός Περιπτώσεων	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		ΒΑΣΙΚΗ ΣΤΟΙΒΑΔΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	
	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ	ΑΔΕΝΙΑ	ΣΤΡΩΜΑ
1 ^η	++	+++	A	A
2 ^η	++	+++	A	A
3 ^η	++	+++	A	A
4 ^η	++	+++	A	A
5 ^η	++	+++	++	-
6 ^η	+++	+++	A	A
7 ^η	++	+++	A	A
8 ^η	++	+++	A	A
9 ^η	++	+++	A	A
10 ^η	++	+++	A	A
11 ^η	++	+++	A	A
12 ^η	++	+++	A	A
13 ^η	++	+++	A	A
14 ^η	++	+++	A	A
15 ^η	++	+++	A	A
16 ^η	++	+++	++	-
17 ^η	+++	+++	A	A
18 ^η	++	+++	A	A
19 ^η	++	+++	A	A
20 ^η	++	+++	A	A
21 ^η	++	+++	A	A
22 ^η	++	+++	A	A
23 ^η	++	+++	A	A
24 ^η	++	+++	A	A
25 ^η	++	+++	A	A
26 ^η	++	+++	A	A
27 ^η	++	+++	A	A
28 ^η	++	+++	A	A
29 ^η	++	+++	A	A
30 ^η	++	+++	A	A

Σχήμα 19

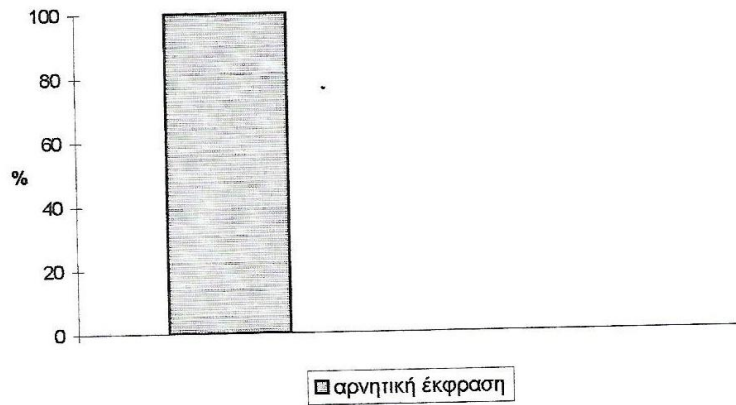
Σχήμα 19. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του φθαρτού στις 30 περιπτώσεις του φθαρτού.

Σχήμα 20

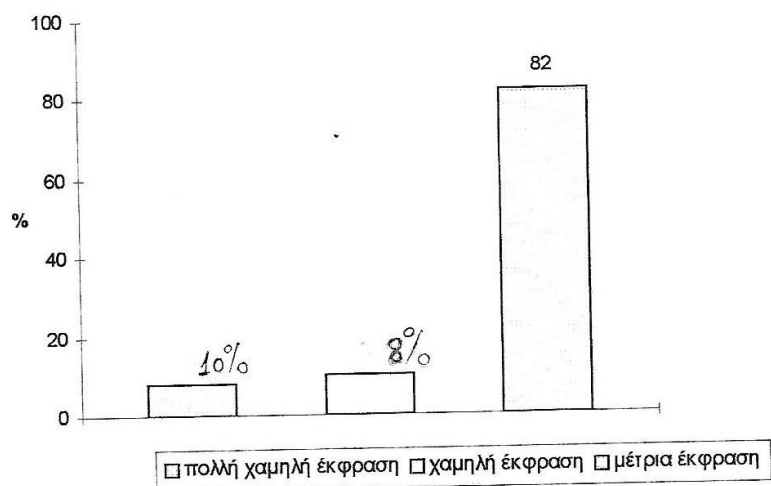
Σχήμα 20. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του φθαρού στις 30 περιπτώσεις του φθαρού.

Σχήμα 21

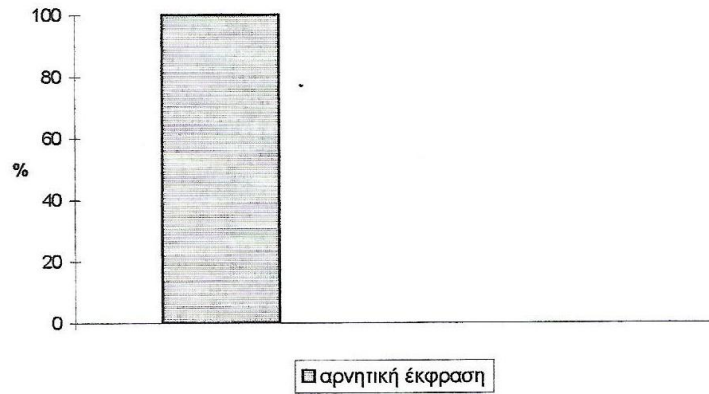
Σχήμα 21. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα αδένια της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου σε 28 περιπτώσεις δειγμάτων ανεξαρτήτως φάσεως του κύκλου.

Σχήμα 22

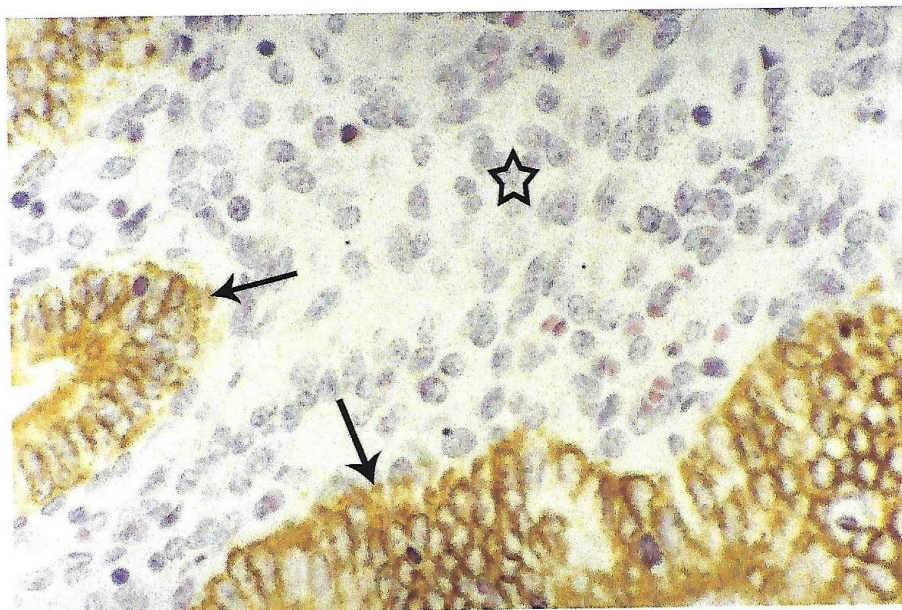
Σχήμα 22. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της Κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου σε 28 περιπτώσεις δειγμάτων ανεξαρτήτως φάσεως του κύκλου.

Σχήμα 23

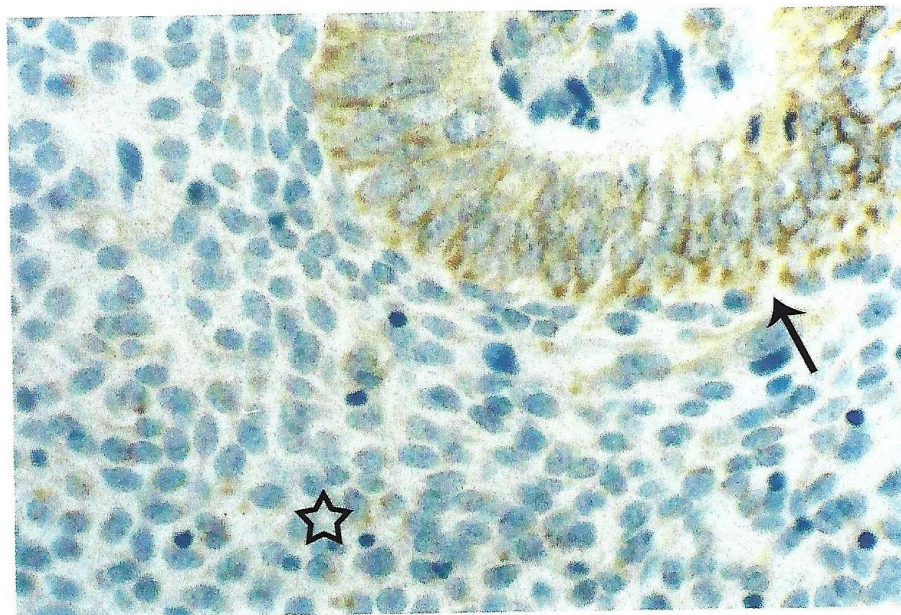
Σχήμα 23. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα αδένια της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου σε 28 περιπτώσεις δειγμάτων ανεξαρτήτως φάσεως του κύκλου.

Σχήμα 24

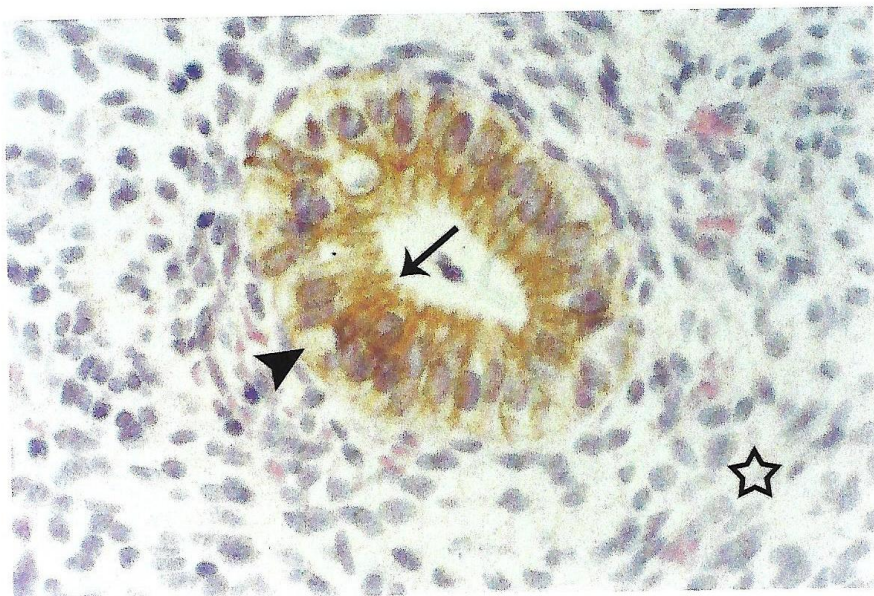
Σχήμα 24. Ποσοστιαία αναλογία της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας H στα κύτταρα του στρώματος της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου σε 28 περιπτώσεις δειγμάτων ανεξαρτήτως φάσεως του κύκλου.



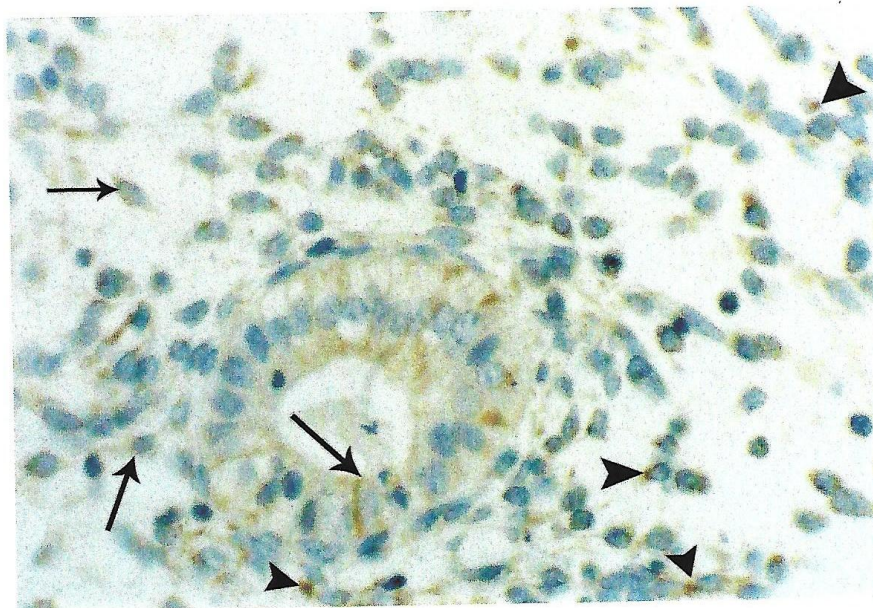
Εικ. 1. Ανοσοιστοχημική χρώση παραγωγικού ενδομητρίου για κερατίνη 8. Έντονη χρώση επιθηλιακών κυττάρων αδενίων (βέλη). Απουσία χρώσης όλων των κυττάρων του στρώματος (αστερίσκος). Μεγ. X 400 (H-A)



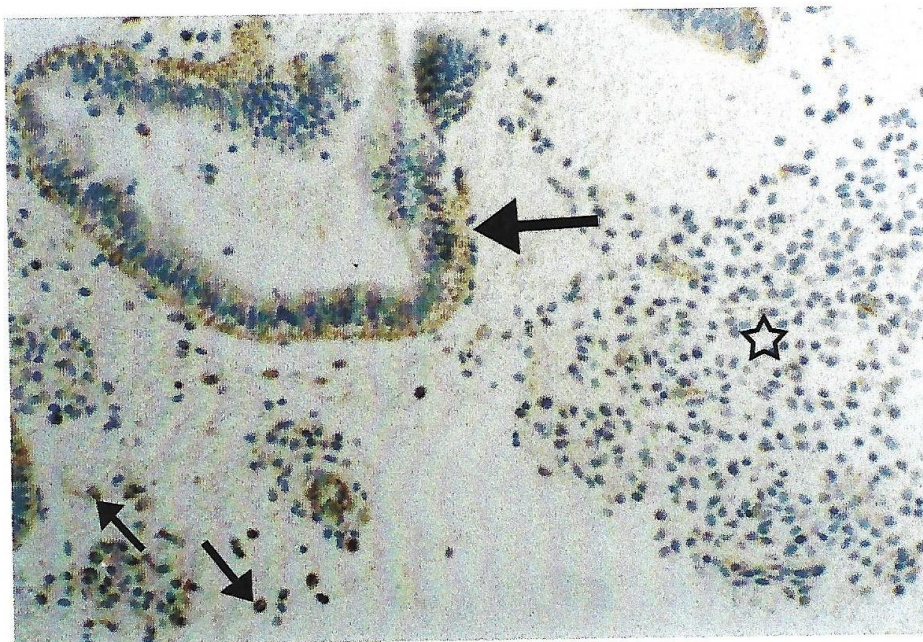
Εικ. 2. Ανοσοιστοχημική χρώση παραγωγικού ενδομητρίου για την αντιγονική ομάδα H. Μέτρια κυτταροπλασματική χρώση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενίου (βέλος). Απουσία χρώσης των κυτταρικών στοιχείων του στρώματος (αστερίσκος) Μεγ. X 400 (A)



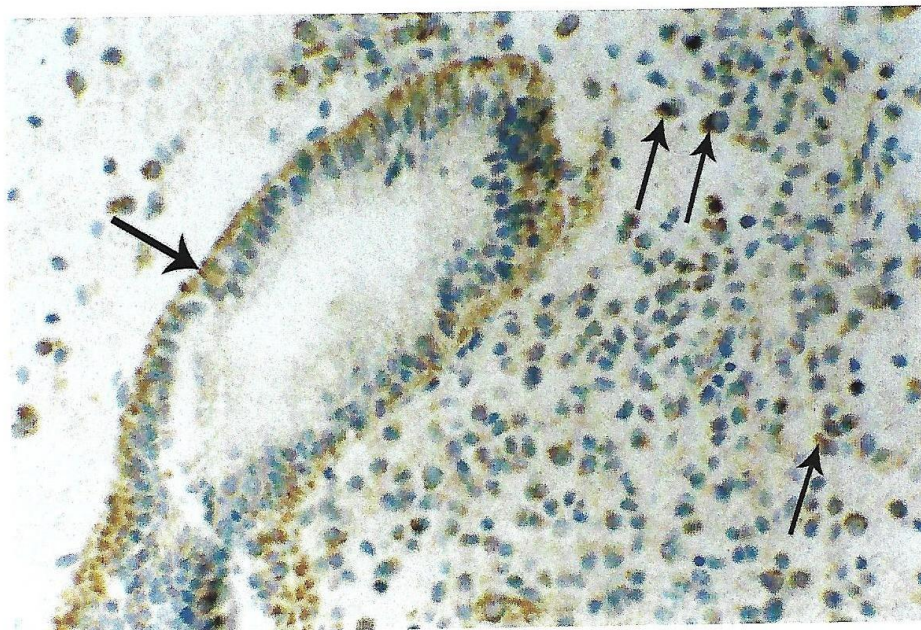
Εικ.3. Ανοσοιστοχημική χρώση αρχικού εκκριτικού ενδομητρίου για κερατίνη 8. Μέτρια χρώση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενίου (βέλος). Υποπυρηνικό κενοτοτόπιο (κεφαλή βέλους). Απουσία χρώσης των κυτταρικών στοιχείων του στρώματος(αστερίσκος) Μεγ. 400X (H-A)



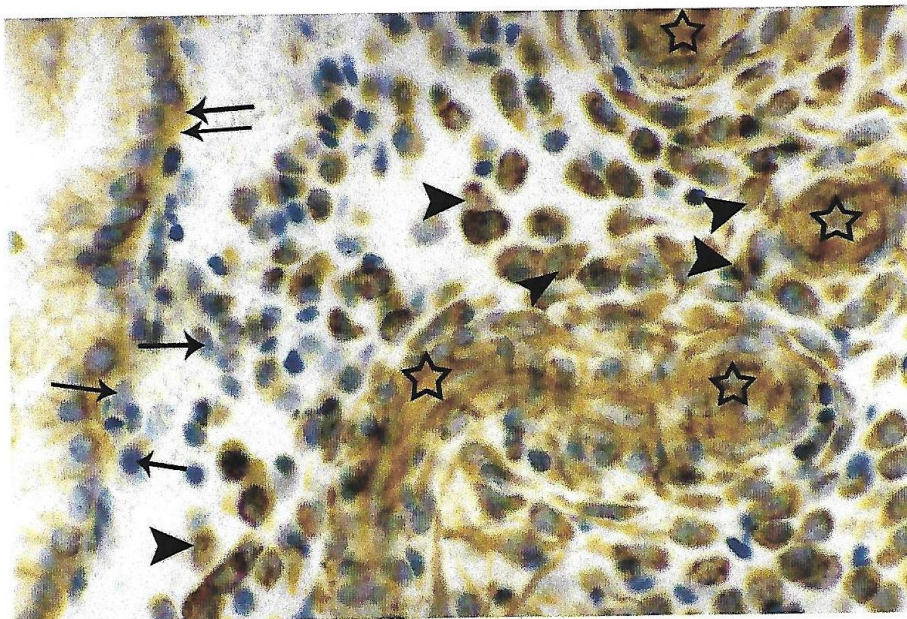
Εικ.4. Ανοσοιστοχημική χρώση αρχικού εκκριτικού ενδομητρίου για την αντιγονική ομάδα H. Διαδοχική τομή εικόνας 3. Ασθενής χρώση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενίου (βέλος). Σπάνια στρωματικά κύτταρα με παραπυρηνική κυτταροπλασματική χρώση που φαίνεται σαν κοκκίο (κεφαλές βελών). Αρνητικά στρωματικά κύτταρα (μικρά βέλη) Μεγ. 400 X (A)



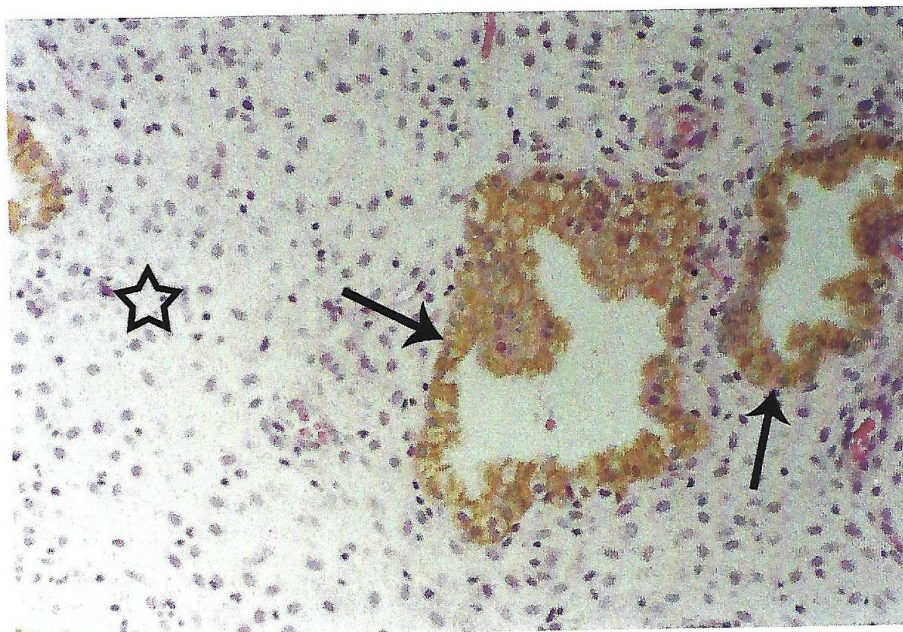
Εικ. 5. Ανοσοιστοχημική χρώση αρχικού εκκριτικού ενδομητρίου για την αντιγονική ομάδα H. Μέτρια χρώση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενίου (Μεγάλο βέλος). Σπάνια στρωματικά κύτταρα βαμμένα. (μικρά βέλη). Στρωματικά κύτταρα αρνητικά (αστερίσκος) Μεγ. 250 X (A)



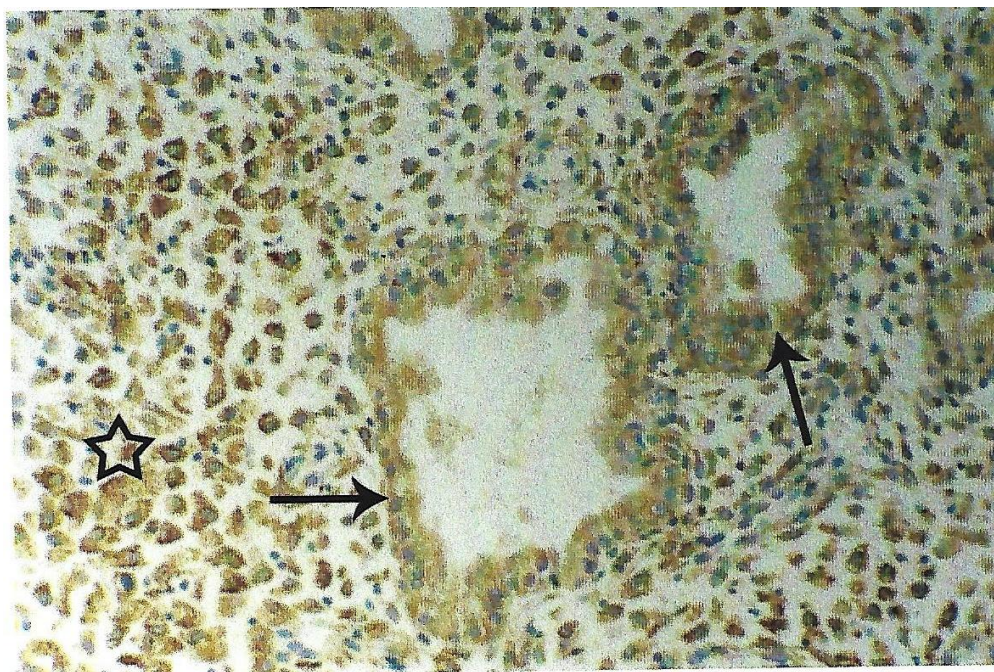
Εικ. 6. Ανοσοιστοχημική χρώση αρχικού εκκριτικού ενδομητρίου για την αντιγονική ομάδα H. Μέτρια χρώση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενίου (Μεγάλο βέλος). Σπάνια στρωματικά κύτταρα βαμμένα. (μικρά βέλη). Μεγ. 250 X (A)



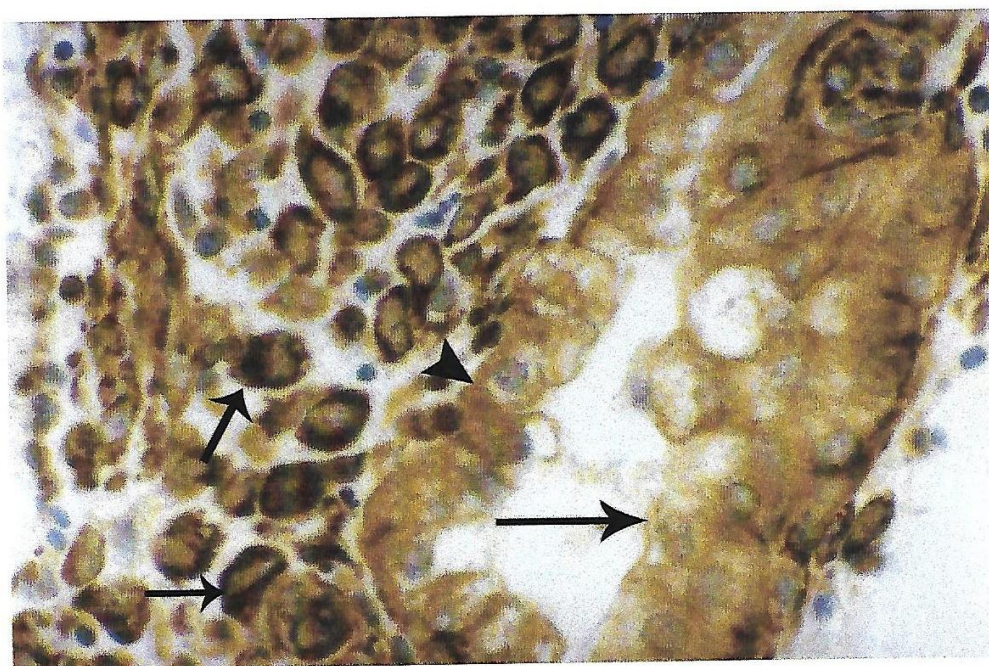
Εικ. 7. Ανοσοιστοχημική χρώση για αντιγονική ομάδα H ενδομητρίου τελικής εκκριτικής φάσης. Επιθηλιακά κύτταρα αδενίου με ασθενή χρώση (διπλό βέλος). Πολλά προφθαρτικά κύτταρα στρώματος γύρω από αγγεία με μέτρια και έντονη χρώση (κεφαλές βελών). Μη προφθαρτικά στρωματικά κύτταρα μακριά από αγγεία χωρίς χρώση (μικρά βέλη). Κύτταρα τοιχώματος αγγείων με έντονη χρώση (αστερίσκοι).



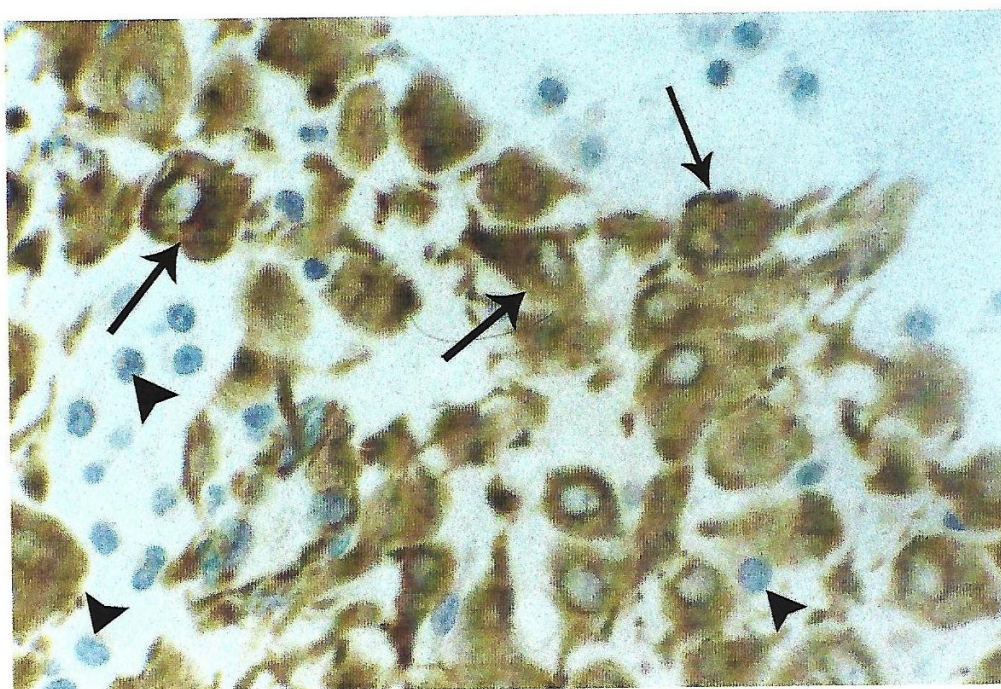
Εικ. 8. Ανοσοιστοχημική χρώση φθαρού για κερατίνη 8. επιθηλιακά κύτταρα αδενίων με μέτρια χρώση (βέλη). Κύτταρα στρώματος χωρίς χρώση (αστερίσκος). Μεγ. X 250 (H-A)



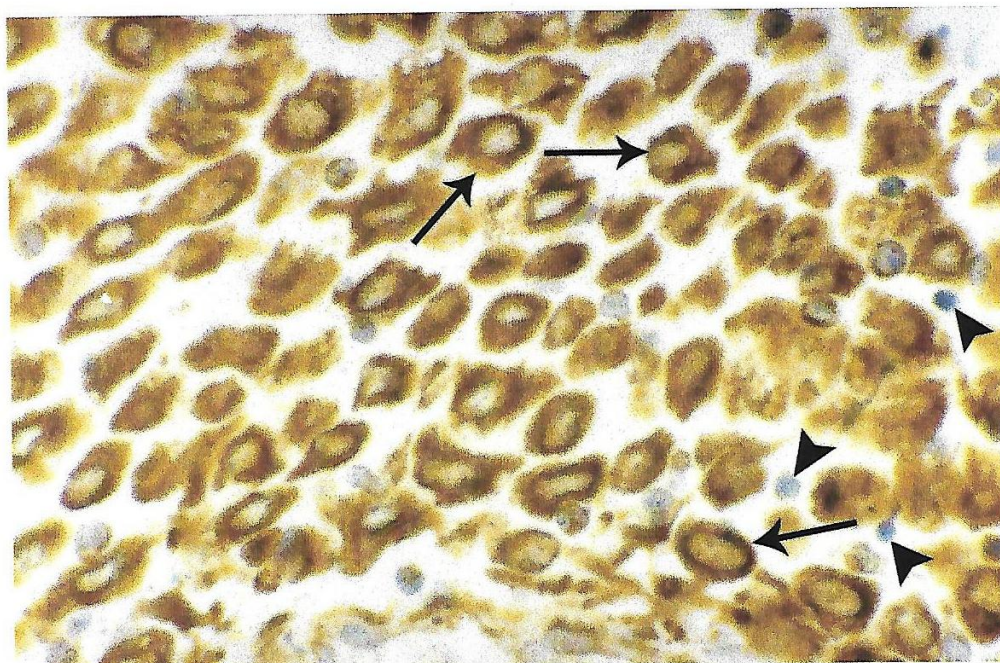
Εικ. 9. Ανοσοιστοχημική χρώση φθαρτού για ομάδα Η. Διαδοχικές τομές εικόνας 8. Μέτρια χρώση επιθηλιακών κυττάρων αδενίων. (βέλη). Έντονη χρώση φθαρτικών κυττάρων στρώματος αστερίσκος). Μεγ. X 250 (H-A).



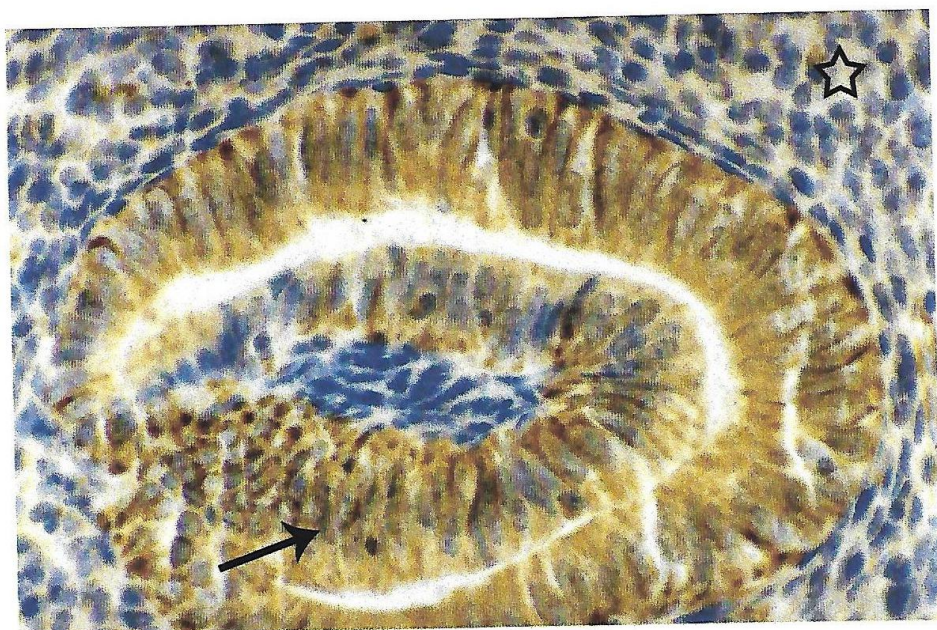
Εικ. 10. Ανοσοιστοχημική χρώση φθαρτού για αντιγονική ομάδα Η. Μέτρια χρώση επιθηλιακών κυττάρων αδενίου (μεγάλο βέλος). Έντονη κυτταροπλασματική χρώση φθαρτικών στρωματικών κυττάρων (μικρά βέλη). Απουσία χρώσης στρωματικών κοκκιοκυττάρων (κεφαλή βέλους). Μεγ X 450.



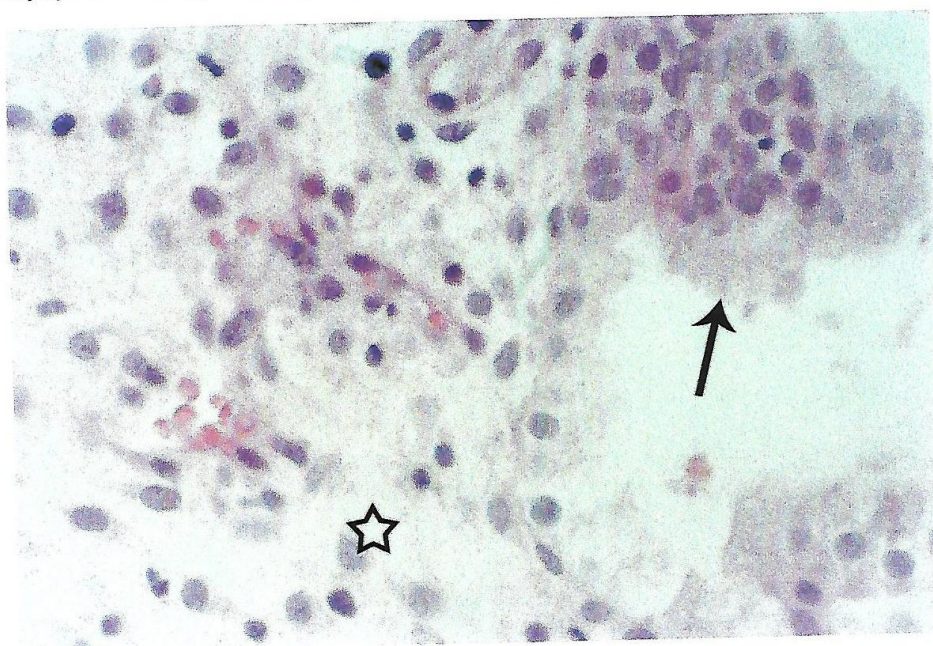
Εικ. 11. Ανοσοιστοχημική χρώση στρώματος φάρυγγος για αντιγονική ομάδα H. Έντονη κυτταροπλασματική χρώση των φάρυγγικών στρωματικών κυττάρων (βέλη). Απουσία χρώσης των στρωματικών κοκκιοκυττάρων (κεφαλές βελών). Μεγ. X 450.



Εικ.12. Ανοσοιστοχημική χρώση στρώματος φάρυγγος για αντιγονική ομάδα H. Έντονη κυτταροπλασματική χρώση των φάρυγγικών στρωματικών κυττάρων (βέλη). Απουσία χρώσης των στρωματικών κοκκιοκυττάρων (κεφαλές βελών). Μεγ. X 450.



Εικ. 13. Ανοσοιστοχημική χρώση βασικής στιβάδας ενδομητρίου για αντιγονική ομάδα H. Μέτρια κυτταροπλασματική χρώση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενίου (βέλος). Απουσία χρώσης των στρωματικών κυττάρων (αστερίσκος).



Εικ. 14. Αρνητικός μάρτυρας. Απουσία χρώσης όλων των ειδών των κυττάρων. Επιθηλιακά κύτταρα αδενίου (βέλος). Στρωματικά κύτταρα (αστερίσκος) Μεγ. X 400 (H-A).

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Το ενδομήτριο στα αναπαραγωγικά χρόνια της γυναίκας για να ανταποκριθεί στην λειτουργική αποστολή του δηλαδή να γίνει κατάλληλο για να εμφυτευτεί το έμβρυο παθαίνει μεγάλες μορφολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Μάλιστα είναι ο ιστός εκείνος του σώματος που παθαίνει τις μεγαλύτερες μορφολογικές μεταβολές κάτω από φυσιολογικές συνθήκες .

Οι μορφολογικές μεταβολές των ιστών είναι συνέπεια βιοχημικών μεταβολών οι περισσότερες από τις οποίες εκδηλώνονται σαν εμφάνιση ή εξαφάνιση πρωτεϊνών και πεπτιδίων στα διάφορα στάδια της ζωής ενός κυττάρου.

Έτσι η γνώση για την ποιοτική και ποσοτική μεταβολή που παρατηρείται σε διάφορες πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της ζωής ενός κυττάρου και κατ' επέκταση ενός ιστού, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη φυσιολογία ενός ιστού οι οποίες είναι απαραίτητες για να κατανοηθούν οι παθολογικές καταστάσεις του συγκεκριμένου ιστού και να γίνει δυνατή η θεραπευτική παρέμβαση.

Έτσι έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τις κερατίνες και το ενδομήτριο ^{44, 45, 46} καθώς και για την κερατίνη 8 και το ενδομήτριο γιατί οι κερατίνες σαν ενδιάμεσα ινίδια αποτελούν μέρος του κυτταροσκελετού, ο οποίος καθορίζει το σχήμα και ενδεχόμενα το μέγεθος ενός κυττάρου και κατ' επέκταση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την μορφολογία του ενδομητρίου.

Οι μέχρι τώρα μελέτες που αφορούν τη σχέση της κερατίνης 8 και του ενδομητρίου έχουν δώσει αποτελέσματα τα οποία έχουν σημεία στα οποία συμφωνούν όλοι οι ερευνητές αλλά και σημεία στα οποία διαφωνούν. Το πρωταρχικό σημείο στο οποίο συμφωνούν όλες οι μελέτες είναι ότι τα επιθηλιακά στοιχεία του ενδομητρίου *in vivo* δηλαδή τα επιθηλιακά κύτταρα των αδενίων και του καλυπτήριου επιθηλίου της επιφανείας περιέχουν κερατίνη 8 σ' όλες τις φάσεις του κύκλου ^{44, 46} καθώς και στη περίπτωση όπου το ενδομήτριο μετατρέπεται σε φθαρτό. Αυτό επιβεβαιώνεται και από αυτή εδώ τη μελέτη στην οποία βρέθηκε ότι τα επιθηλιακά στοιχεία του ενδομητρίου

δηλαδή τα καλυπτήρια κύτταρα επιφανείας και τα αδενικά κύτταρα περιέχουν κερατίνη 8 στο κυτταρόπλασμα τους και αυτό συμβαίνει σ' όλες τις φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου καθώς και στις περιπτώσεις του φθαρτού και ισχύει για τα αδένια της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου όσο και για τα αδένια της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου. Ένα σημείο στο οποίο διαφωνούν οι μέχρι τώρα μελέτες είναι αν παρατηρείται κυκλική μεταβολή στην ποσότητα της κερατίνης 8 κατά τη διάρκεια του κύκλου. Έτσι υπάρχουν μελέτες όπου υποστηρίζεται ότι η ποσότητα της κερατίνης 8 στα επιθηλιακά στοιχεία του ενδομητρίου δεν μεταβάλλεται αλλά παραμένει σταθερή τόσο στο παραγωγικό όσο και στο εκκριτικό ενδομήτριο σε μία συγκεκριμένη γυναίκα.^{45, 46}

Υπάρχουν όμως άλλες μελέτες όπου υποστηρίζεται, ότι παρατηρείται κυκλική μεταβολή στην περιεκτικότητα της κερατίνης 8 στα επιθηλιακά στοιχεία και συγκεκριμένα, ότι η περιεκτικότητα της κερατίνης 8 αυξάνει κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου συγκριτικά με την παραγωγική φάση του κύκλου.⁴⁴

Τα αποτελέσματα αυτής εδώ της έρευνας δείχνουν, ότι πράγματι υπάρχει μία τάση αύξησης της περιεκτικότητας της κερατίνης 8 στη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου στα επιθηλιακά στοιχεία της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου. Έτσι στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν παρατηρείται, ότι η περιεκτικότητα της κερατίνης 8 στα αδένια του παραγωγικού ενδομητρίου είναι 20% πολλή χαμηλή, 20% χαμηλή και 60% μέτρια. Στα αδένια του αρχόμενου εκκριτικού ενδομητρίου είναι 4% πολλή χαμηλή, 33% χαμηλή και 63% μέτρια. Στα αδένια του μέσου εκκριτικού ενδομητρίου είναι 20% χαμηλή και 80% μέτρια και στα αδένια του τελικού εκκριτικού ενδομητρίου είναι 67% μέτρια και 33% υψηλή.

Παρατηρείται δηλαδή μία βαθμιαία αύξηση στο μέσο όρο της περιεκτικότητας της κερατίνης 8 από το παραγωγικό στο αρχόμενο, στο μέσο και στο τελικό εκκριτικό ενδομήτριο. Όσον αφορά το φθαρτό όπου παρατηρείται περιεκτικότητα σε κερατίνη 8 κατά 94% μετρίου βαθμού και κατά 6% υψηλού βαθμού θα έλεγε κανείς ότι υπάρχει μία στασιμότητα ή ακόμα και ελάττωση της περιεκτικότητας της κερατίνης 8 συγκριτικά με αυτό του τελικού εκκριτικού ενδομητρίου. Αυτή η μεταβολή της περιεκτικότητας της κερατίνης 8 μπορεί να είναι μία από τις αιτίες της σημαντικής μεταβολής του σχήματος των αδενικών κυττάρων που πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του κύκλου όπου τα κύτταρα από υψηλά κυλινδρικά που είναι κατά την παραγωγική φάση, μετατρέπονται σε κυβοειδή και κυβικά κατά την εκκριτική φάση και σε κυβικά και αποπλατυσμένα στο φθαρτό.

Η μεγάλη πλειοψηφία των πρωτεϊνών μετά το σχηματισμό της πολυπεπτιδικής αλυσού, παθαίνει τις λεγόμενες μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις

(*postranslational modifications*) οι οποίες είναι απαραίτητες για τη λειτουργική αποστολή τους. Οι κυριότερες από αυτές τις τροποποιήσεις είναι η φωσφορυλίωση και η γλυκοζιλίωση.

Η γλυκοζιλίωση της κερατίνης 8 γίνεται με την προσθήκη ενός μόνο είδους σακχάρου στην πολυπεπτιδική αλυσού που είναι το σάκχαρο O-N-ακετυλογλυκοζαμίνη. Σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας μέχρι στιγμής μόνο ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το αντίσωμα H (Arvanitis et. Al) μπορεί να ανιχνεύσει την O-N-ακετυλογλυκοζαμίνη πάνω στο μόριο της κερατίνης 8 γιατί αυτή αποτελεί μέρος του επιτοπίου H που αναγνωρίζεται από το μονοκλωνικό αντίσωμα H.

Έτσι η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της αντιγονικής ομάδας Η στο ενδομητριο ανιχνεύει ταυτόχρονα και το σάκχαρο Ο-N- ακετυλογλυκοζαμίνη που είναι επάνω στο μόριο της κερατίνης 8, με αποτέλεσμα να δίνει μία εικόνα κατάστασης της γλυκοζυλίωσης της κερατίνης 8 στις διάφορες φάσεις του κύκλου του ενδομητρίου και του φθαρτού. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι η περιεκτικότητα και οι μεταβολές της περιεκτικότητας της κερατίνης 8 και της αντιγονικής ομάδας Η είναι παράλληλες στα αδένια στις διάφορες φάσεις του κύκλου του ενδομητρίου και του φθαρτού.

Αυτό σημαίνει δύο πράγματα: α) ο ρυθμός γλυκοζυλίωσης της κερατίνης 8 παραμένει σταθερός στις διάφορες φάσεις του κύκλου του ενδομητρίου και στο φθαρτό και β) η παρουσία της αντιγονικής ομάδας Η στα αδενικά κύτταρα οφείλεται κυρίως στην παρουσία της κερατίνης 8 και όχι άλλων πολυπεπτιδίων που φέρουν την αντιγονική ομάδα Η.

Τα δύο παραπάνω συμπεράσματα εξάγονται όχι μόνο από τη σύγκριση των ποσοστιαίων αναλογιών της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας Η και της κερατίνης 8 στις διάφορες φάσεις του κύκλου του ενδομητρίου και στο φθαρτό που είναι ισότιμες αλλά και από την αναλυτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων στους πίνακες που παρουσιάζονται.

Έτσι π.χ. βλέπουμε ότι σε μία δεδομένη περίπτωση η έκφραση της κερατίνης και της αντιγονικής ομάδας Η είναι μέτρια. Αυτό σημαίνει ότι αφού το μονοκλωνικό αντίσωμα 35HB II αναγνωρίζει επιτόπιο που βρίσκεται στην πολυπεπτιδική αλυσό της κερατίνης 8, ενώ το μονοκλωνικό αντίσωμα Η επιτόπιο που περιλαμβάνει και το σάκχαρο Ο-N- ακετυλογλυκοζαμίνη, όλα τα παρόντα μόρια κερατίνης 8 έχουν γλυκοζυλιωθεί. Επιπρόσθετα επειδή είναι γνωστό, ότι το επιτόπιο Η βρίσκεται και σε άλλα πολυπεπτιδία εκτός της κερατίνης 8 (Arvanitis et al) η τυχόν παρουσία και άλλων πολυπεπτιδίων που φέρουν την αντιγονική ομάδα Η στα αδενικά κύτταρα είναι από μηδενική έως μηδαμινή, γιατί αν η παρουσία αυτών των πολυπεπτιδίων ήταν σημαντική τότε θα υπήρχε γι' αυτή τη συγκεκριμένη περίπτωση διαφορά στην έκφραση της κερατίνης 8 και της αντιγονικής ομάδας Η και συγκεκριμένα υψηλότερη συγκριτικά έκφραση της αντιγονικής ομάδας Η, σε σχέση με την έκφραση της κερατίνης 8.

Όσον αφορά την έκφραση των κερατινών γενικώς και της κερατίνης 8 ειδικώς στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου στις διάφορες φάσεις του κύκλου και στο φθαρτό, οι περισσότεροι ερευνητές μέχρι στιγμής υποστηρίζουν στις εργασίες τους ότι τα στρωματικά κύτταρα δεν παράγουν κερατίνη 8. ^{44,45,46}

Υπάρχει όμως μία εργασία στην οποία δείχνεται ανοσοϊστοχημικώς, ότι τα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου τόσο της λειτουργικής όσο και της βασικής στιβάδας περιέχουν κερατίνες.⁴⁷ Ακόμα έχει δειχθεί *in vitro* ότι τα κύτταρα του στρώματος του φθαρτού όταν καλλιεργηθούν με την προσθήκη ειδικών υγρών καλλιέργειας μπορεί να ερεθιστούν και να παράγουν κερατίνες στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η κερατίνη 8. ⁴⁸ Η παρουσία αυτών των κερατινών έχει δειχθεί τόσο ανοσοϊστοχημικώς στα κύτταρα όσο και βιοχημικώς με την απομόνωση και την ταυτοποίηση αυτών των κερατινών από τα κύτταρα με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης των πρωτεϊνών σε γέλη (western blot) και εν συνεχεία με τη μέθοδο των ανοσοαποτυπωμάτων (immunoblotting).⁴⁸

Έτσι έχει αποδειχθεί αναμφισβήτητα η δυνατότητα των στρωματικών κυττάρων του φθαρτού να παράγουν κερατίνη 8 έστω κάτω από ειδικές συνθήκες *in vitro*.

Τα αποτελέσματα αυτής εδώ της μελέτης όσον αφορά την παραγωγή της κερατίνης 8 από τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και του φθαρτού, δείχνουν ξεκάθαρα ότι σε καμία από τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν δεν παρατηρήθηκε παρουσία και παραγωγή κερατίνης 8 από τα στρωματικά κύτταρα είτε του ενδομητρίου σε οποιαδήποτε φάση του κύκλου είτε του φθαρτού τόσο της λειτουργικής όσο και της βασικής στιβάδας.

Έτσι τα αποτελέσματα αυτής εδώ της εργασίας συμφωνούν με αυτά των περισσότερων ερευνητών, οι οποίοι βρήκαν, ότι η παραγωγή κερατίνης 8 δεν γίνεται από τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και του φθαρτού *in vivo*.

Όσον αφορά την παρουσία της αντιγονικής ομάδας Η στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και του φθαρτού τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας μπορεί να συνοψισθούν ακολούθως:

- 1) Τα φθαρτικά κύτταρα σ' όλες τις περιπτώσεις παρουσιάζουν υψηλή περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας Η στο κυτταρόπλασμά τους.
- 2) Τα προφθαρτικά κύτταρα του τελικού εκκριτικού ενδομητρίου παρουσιάζουν σημαντική περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας Η στο κυτταρόπλασμά τους που κυμαίνεται από μέτρια έως υψηλή.
- 3) Τα μη προφθαρτικά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου σ' όλες τις περιπτώσεις παρουσιάζουν ασήμαντη περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας Η στο κυτταρόπλασμά τους που κυμαίνεται από αρνητική έως χαμηλή.
- 4) Τα κύτταρα του στρώματος της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου δεν παρουσιάζουν την αντιγονική ομάδα Η το κυτταρόπλασμά τους, ανεξαρτήτως του αν η βασική στιβάδα ανήκει σε παραγωγικό, αρχόμενο εκκριτικό, μέσο εκκριτικό, τελικό εκκριτικό ενδομήτριο ή φθαρτό.

- 5) Τα κοκκιοκύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου δεν παρουσιάζουν την αντιγονική ομάδα H στο κυτταρόπλασμά τους . Από τη συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων το πρώτο συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι τα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου και του φθαρτού παράγουν πρωτεΐνες που περιέχουν την αντιγονική ομάδα H που βρίσκεται στο μόριο της κερατίνης 8 και περιέχει το μοναδικό σάκχαρό της που είναι η O-N-ακετυλογλυκοζαμίνη, χωρίς να παράγουν την κερατίνη 8

αυτή καθ' αυτή. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις του ενδομητρίου κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται αντισώματα εναντίον των κερατινών και ιδίως πολυκλωνικά αντισώματα γιατί υπάρχει κίνδυνος διασταυρούμενης αντίδρασης, με αποτέλεσμα την παραγωγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων όσον αφορά την παρουσία κερατίνης 8 στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου και του φθαρτού *in vivo*. Ένα δεύτερο συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η παραγωγή στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου της αντιγονικής ομάδας H βρίσκεται κάτω από ορμονικό έλεγχο διότι παρατηρείται παραγωγή της αντιγονικής ομάδας H μόνο από τα στρωματικά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου που βρίσκεται κάτω από ορμονικό έλεγχο και όχι από τα στρωματικά κύτταρα της βασικής στιβάδας που αναπτύσσονται ανεξαρτήτως ορμονικών ερεθισμών. Τέλος ένα τρίτο συμπέρασμα είναι ότι η παραγωγή της αντιγονικής ομάδας H στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου βρίσκεται κάτω από θετικό προγεστερονικό έλεγχο διότι παρατηρείται σημαντικά αυξημένη παραγωγή της αντιγονικής ομάδας H στα προφθαρτικά κύτταρα συγκριτικά με τα μη προφθαρτικά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου.

Ένα ερώτημα που θα μπορούσε να θέσει κάποιος είναι αν η αντιγονική ομάδα H στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου βρίσκεται σε ένα μόνο πολυπεπίδιο ή σε περισσότερα από ένα. Με άλλα λόγια η αυξημένη παρουσία της αντιγονικής ομάδας H στα φθαρτικά και στα προφθαρτικά κύτταρα οφείλεται στο γεγονός της αυξημένης παραγωγής μιας πρωτεΐνης η οποία παρατηρείται σε χαμηλή ή πολλή χαμηλή συγκέντρωση όπως δείχνεται ανοσοϊστοχημικά στα μη προφθαρτικά κύτταρα του στρώματος

του ενδομητρίου ή στην εμφάνιση μίας νέας πρωτεΐνης ή νέων πρωτεϊνών επιπροσθέτως η παραγωγή της οποίας η των οποίων εισάγεται τη στιγμή που τα κύτταρα μετατρέπονται από μη προφθαρτικά σε προφθαρτικά και συνεχίζει να αυξάνεται όσο τα κύτταρα μετατρέπονται σε φθαρτικά;

Το ερώτημα αυτό δεν μπορεί να απαντηθεί οριστικά βάσει των αποτελεσμάτων και των τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτήν την εργασία γιατί επιπροσθέτως των ανοσοϊστοχημικών τεχνικών απαιτούνται και βιοχημικές τεχνικές του τύπου της ηλεκτροφόρησης των πρωτεϊνών και των ανοσοαποτυπωμάτων που ξεφεύγουν από το σκοπό της παρούσας διατριβής.

Μπορεί όμως να γίνουν ορισμένες υποθέσεις πάνω σε αυτό το ερώτημα.

Μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα προηγούμενων εργασιών (Arvanitis et al)^{50,55}, έχουν δείξει ότι η αντιγονική ομάδα Η απαντάται τόσο στην κερατίνη 8 όσο και σε άλλα πολυπεπίδια τα οποία π.χ. στην περίπτωση της κυτταρικής σειράς MCF-7 που αντιπροσωπεύει ένα καρκίνωμα μαστού έχουν μοριακά βάρη 232.000, 67.000, 51.000, και 37.000.⁵⁰

Ακόμη και αυτή εδώ η εργασία δείχνει ότι στο ενδομήτριο η αντιγονική ομάδα Η παρατηρείται στην κερατίνη 8, καθώς και σε κύτταρα όπως τα στρωματικά όπου δεν υπάρχει κερατίνη 8.

Το πιθανότερο λοιπόν είναι η αντιγονική ομάδα Η να απαντάται σε περισσότερα από ένα πολυπεπίδια που παράγονται από τα στρώματικά κύτταρα του ενδομητρίου.

Έτσι μπορεί να πιθανολογεί ότι κάποιο από τα πολυπεπίδια που φέρει την αντιγονική ομάδα Η έχει κοινές ιδιότητες ή ότι και ταυτίζεται με το λεγόμενο VLA-1 antigen (very Late Antigen-1) πολύ αργοπορημένο αντιγόνο-1. ⁵⁶

Αυτό το αντιγόνο παρουσιάζεται στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου τη στιγμή που αυτά μετατρέπονται σε προφθαρτικά και μάλιστα εμφανίζεται αρχικά στα κύτταρα του στρώματος που είναι γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία και εν συνεχεία στα κύτταρα του στρώματος που βρίσκονται κάτω από το επιθήλιο της επιφάνειας. ⁴⁷

Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι και η αντιγονική ομάδα Η αυξάνεται αρχικά στα κύτταρα του στρώματος που είναι γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία και σ' αυτά που είναι κάτω από το επιθήλιο της επιφάνειας του ενδομητρίου προφανώς γιατί αυτές είναι οι θέσεις όπου αρχικά γίνεται η μετατροπή των μη προφθαρτικών κυττάρων του στρώματος του ενδομητρίου σε προφθαρτικά.

Άλλα σημεία στα οποία υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ της έκφρασης της αντιγονικής ομάδας Η και του VLA-1 αντιγόνου είναι ότι αμφότερα παράγονται στις λείες μυϊκές ίνες των αιμοφόρων αγγείων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου περιλαμβανομένου δηλαδή του παραγωγικού και εκκριτικού ενδομητρίου.

Επιπρόσθετα υπάρχει άλλη μία πρωτεΐνη η οποία ονομάζεται pregnancy associated endometrial a-1 globulin (a1 PEG) δηλαδή α-1 σφαιρίνη σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη. Αυτή η πρωτεΐνη εκφράζεται στα προφθαρτικά κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου. ⁵⁷

Παρατηρείται λοιπόν, ότι τα προφθαρτικά κύτταρα αρχίζουν και αποκτούν πρωτεΐνες οι οποίες απουσιάζουν από τα μη προφθαρτικά κύτταρα του ενδομητρίου και έτσι είναι πολύ πιθανόν η αντιγονική ομάδα Η να βρίσκεται σε κάποιο ή κάποια πολυπεπίδια που παράγονται τη στιγμή που τα μη φθαρτικά κύτταρα του ενδομητρίου μετατρέπονται σε προφθαρτικά δηλαδή να

πρόκειται για επαγωγή και παραγωγή νέων πολυπεπτιδίων τα οποία είναι χαρακτηριστικά για τα προφθαρτικά και τα φθαρτικά κύτταρα.

Η περαιτέρω απομόνωση και ο χαρακτηρισμός αυτών των πολυπεπτιδίων που περιέχουν την αντιγονική ομάδα H και αυξάνονται στα προφθαρτικά και φθαρτικά στρωματικά κύτταρα μπορεί να έχει την ακόλουθη σημασία. Πρώτον θα συμβάλλει περισσότερο στην κατανόηση της βιολογίας του ενδομητρίου γιατί θα ρίξει φως στις βιοχημικές διεργασίες που συμβαίνουν ούτως ώστε το παραγωγικό ενδομήτριο να μετατρέπεται σε εκκριτικό ενδομήτριο και τελικά σε φθαρτό δηλαδή σε ένα υπόστρωμα που είναι κατάλληλο να δεχθεί το έμβρυο.

Αυτό στη συνέχεια μπορεί να οδηγήσει στο να κατανοηθούν ορισμένες παθολογικές καταστάσεις στις οποίες υπάρχει αδυναμία εμφύτευσης του εμβρύου ή σ' αυτές όπου παρατηρούνται καθ' ἑξιν εκτρώσεις. Δεύτερον μπορεί να ρίξει φως σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπου το ενδομήτριο αδυνατεί να προχωρήσει από την παραγωγική φάση στην εκκριτική φάση. Τέτοιες καταστάσεις είναι οι συχνά απαντώμενες υπερπλασίες του ενδομητρίου όπως η αδenoκυστική, η αδenoματώδης και η άτυπη αδenoματώδης υπερπλασία. Σ' αυτές μάλιστα τις υπερπλασίες μπορεί να ευρεθούν και φαρμακευτικοί τρόποι με τους οποίους να επαχθούν οι πρωτεΐνες που περιέχουν την αντιγονική ομάδα H και η οποία αυξάνεται στα προφθαρτικά και φθαρτικά κύτταρα με αποτέλεσμα οι ανώμαλες αυτές υπερπλαστικές καταστάσεις να μεταπέσουν σε εκκριτικό ενδομήτριο και να θεραπευτούν.

Έτσι μπορεί να βρεθεί μία επιπρόσθετη θεραπεία αυτών των αλλοιώσεων που να συμβάλλει στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπισή τους σε συνδυασμό με τις γνωστές υπάρχουσες μεθόδους όπως είναι η χορήγηση προγεστερινούχων παρασκευασμάτων.

ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σ' αυτή την εργασία μελετήθηκαν ανοσοϊστοχημικώς τριάντα περιπτώσεις παραγωγικού, τριάντα περιπτώσεις αρχόμενου εκκριτικού, τριάντα περιπτώσεις μέσου εκκριτικού, τριάντα περιπτώσεις τελικού εκκριτικού ενδομητρίου καθώς και τριάντα περιπτώσεις φθαρτού με σκοπό να ανιχνευθεί η έκφραση σ' αυτές της κερατίνης 8 και της γλυκοζυλιωμένης ομάδας της Η που φέρει και το μοναδικό σάκχαρό της που είναι η Ο-N-ακετυλογλυκοζαμίνη.

Τα αποτελέσματα της εργασίας είναι τα ακόλουθα :

- 1) Η κερατίνη 8 εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα (καλυπτήρια κύτταρα επιφάνειας και αδενικά) του ενδομητρίου σ' όλες τις φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου.
- 2) Η κερατίνη 8 εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα (καλυπτήρια κύτταρα επιφάνειας και αδενικά) του φθαρτού.
- 3) Η κερατίνη 8 δεν εκφράζεται σε κανένα μεσεγχυματικό στοιχείο (στρωματικά κύτταρα και κύτταρα τοιχώματος αγγείων) του ενδομητρίου και του φθαρτού.
- 4) Η κερατίνη 8 παρουσιάζει υψηλότερη έκφραση στα αδένια του εκκριτικού ενδομητρίου και του φθαρτού συγκριτικά με αυτή των αδενίων του παραγωγικού ενδομητρίου.
- 5) Η έκφραση της κερατίνης 8 και της γλυκοζυλιωμένης ομάδας της Η βρέθηκαν παράλληλες και ισότιμες στα αδένια του ενδομητρίου σ' όλες τις φάσεις του κύκλου καθώς και στα αδένια του φθαρτού γεγονός που σημαίνει ότι ο ρυθμός γλυκοζυλίωσης της κερατίνης 8 παραμένει σταθερός σ' όλη τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου και στο φθαρτό.
- 6) Τα φθαρτικά κύτταρα σ' όλες τις περιπτώσεις παρουσιάζουν υψηλή περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας Η στο κυτταρόπλασμά τους.
- 7) Τα προφθαρτικά κύτταρα του τελικού εκκριτικού ενδομητρίου σ' όλες τις περιπτώσεις παρουσιάζουν σημαντική περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας Η στο κυτταρόπλασμά τους που κυμαίνεται από μέτρια έως υψηλή.
- 8) Τα μη φθαρτικά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου σ' όλες τις περιπτώσεις παρουσιάζουν ασήμαντη περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας Η στο κυτταρόπλασμα τους που κυμαίνεται από αρνητική έως χαμηλή.
- 9) Τα κύτταρα του στρώματος της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου δεν παρουσιάζουν την αντιγονική ομάδα Η στο κυτταρόπλασμά τους σε καμία φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου και στο φθαρτό.
- 10) Τα κοκκιόκύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου δεν παρουσιάζουν την αντιγονική ομάδα Η στο κυτταρόπλασμά τους.

11) Τα κύτταρα του τοιχώματος (ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα) των αγγείων του ενδομητρίου σ' όλες τις φάσεις του κύκλου καθώς και του φθαρτού παρουσιάζουν υψηλή περιεκτικότητα της αντιγονικής ομάδας H στο κυτταρόπλασμά τους.

Τέλος συμπεραίνεται ότι τα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου χωρίς να παράγουν την κερατίνη 8, παράγουν πρωτεΐνες που φέρουν την γλυκοζυλιωμένη ομάδα H της κερατίνης 8 που περιέχει το σάκχαρο O-N-ακετυλογλυκοζαμίνη. Αυτή η πρωτεΐνη ή πρωτεΐνες παρουσιάζουν κυκλική μεταβολή της περιεκτικότητας τους κατά τη διάρκεια του κύκλου με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν σημαντική έκφραση στα φθαρτικά και προφθαρτικά κύτταρα του στρώματος συγκριτικά με τα προφθαρτικά.

Το εύρημα αυτό αφ' ενός ρίχνει περισσότερο φως στη βιολογία του ενδομητρίου και αφετέρου παρέχει πληροφορίες για περαιτέρω απομόνωση και βιοχημικό χαρακτηρισμό αυτών των πρωτεϊνών που μπορεί να οδηγήσει στην κατανόηση παθολογικών καταστάσεων όπως οι καθ' ἑξίν εκτρώσεις και να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπευτική παρέμβαση σε παθολογικές καταστάσεις που αδυνατούν να προχωρήσουν από την παραγωγική στην εκκριτική κατάσταση του ενδομητρίου όπως είναι οι αδενοκυστικές, αδеноματώδεις και άτυπες αδеноματώδεις υπερπλασίες του ενδομητρίου .

SUMMARY

In the present study , thirty cases of proliferative endometrium, thirty cases of early secretory endometrium, thirty cases of middle secretory endometrium, thirty cases of late secretory endometrium and thirty cases of decidual tissues were investigated immunohistochemically in order to detect in these tissues the expression of the cytokeratin 8 and its glucosylated epitope H which bears the sugar O-N- acetylglucosamine in a specific conformation and /or environment. The study provided the following results:

- 1) The cytokeratin 8 is expressed in the epithelial cells (surface and glandular epithelium) of the endometrium during the whole length of the menstrual cycle.
 - 2) The cytokeratin 8 is expressed in the epithelial cells (surface and glandular epithelium) of the decidua.
 - 3) The cytokeratin 8 is not expressed in the mesenchymal components (stromal and blood vessel wall cells) of the endometrium and decidua.
 - 4) The cytokeratin 8 is overexpressed in the glandular epithelium of the secretory endometrium and deciduas compared to the glandular epithelium of the proliferative endometrium.
 - 5) The expressions of the of the cytokeratin 8 and its glucosylated epitope H are parallel and equal in the endometrial glands during the whole length of the menstrual cycle and in the decidual glands meaning that the rate of the cytokeratin 8 glycosylation remains constant through the duration of the menstrual cycle and in the decidua.
 - 6) The decidual cells presented in all cases high expression of the epitope H in their cytoplasm.
 - 7) The predecidual cells of the late secretory endometrium in all cases presented significant expression of the epitope H in their cytoplasm ranging from moderate to high expression.
 - 8) The non predecidual stromal cells of the functional endometrial layer in all cases presented insignificant expression of the epitope H in their cytoplasm ranging from negative to low expression.
 - 9) The stromal cells of the basal layer of the endometrium and decidua did not present the epitope H in the cases.
 - 10) The endometrial stromal granular cells did not present the epitope H in all cases.
 - 11) The blood vessel wall cells (endothelial and smooth muscle) of the endometrium through the whole duration of the menstrual cycle and of the decidua presented high expression of the epitope H in their cytoplasm.
- Finally, it is concluded, that the endometrial stromal cells of the functional layer of the endometrium without producing the cytokeratin 8, produce a protein or proteins which carry the epitope H of the cytokeratin 8 which bears the sugar residue O-N- acetylglucosamine.

The production of the protein or proteins presents cyclic change during the menstrual cycle and pregnancy resulting in the significant expression of the epitope H in the decidual and predecidual endometrial stromal cells compared to non predecidual cells.

These finding will shed more light into the biology of the endometrium. In addition further isolation and biochemical characterization of this protein(s) might lead into the understanding of pathological situations such as the habitual abortions , or the pathological situations such as the habitual abortions, or the pathological conditions which fail to progress from the proliferative state into the secretory state of the endometrium such as the adenocystic, adenomatous or atypical adenomatous hyperplasias of the endometrium, providing, thus possible new ways for their treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Danforth, D.N : The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the ischemic segment in gravid and nongravid uteri. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 53 : 541 – 557, 1947.
2. Danforth, D.N., and Chapman, J. C. F.: The isthmic mucous membrane of the human uterus. *Science*, 109: 383, 1949.
3. McLennan, C. E., and Rydell, A. H.: Extent of endometrial shedding during normal menstruation. *Obstet. Gynecol.*, 26: 605-621, 1965.
4. Ferenczy, A. : Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. I. Scanning electron microscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124 : 64 – 74, 1976.
5. Ferenczy, A. : Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. II. Transmission electron microscopy and histochemistry. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124 : 582-595, 1976.
6. Sandberg, E. C. , and Cohn. F . : Adenomyosis in the gravid uterus at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 84 : 1457-1465, 1962.
7. Armstrong, E. M. More, I. A. R., McSeveney, D., et al.: Reappraisal of the ultrastructure of the endometrial glandular cell. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 80: 446-460, 1973
8. Cavazos, F., and Lucas, F.V. : ultrastructure of the endometrium. In: Norris H. J., Hertrig, A. T., and Abell, M. R. (eds.)” *The Uterus*. Baltimore, Williams & Wilkins,1973,pp. 136-174.(General review).
9. Ferenczy, A., and Richart, R. M. : *Female Reproductive System: Dynamics of scan and transmission Electron Microscopy*. New York, Willey, 1974.
10. Hafez, E. S. E., and Ludwig, H.: Scanning electron microscopy of the endometrium. In Wynn, R. M. (ed): *Biology of the Uterus*. New York Plenum Press, 1977,pp. 309-340.
11. Wynn R. M.: Histology and ultrastructure of the human endometrium. In: Wynn, R.M. (ed) : *Biology of the Uterus*. New YORK Plenum Press, 1977, pp. 341-376.
12. Sculler, E. F. : Ciliated epithelia of the human uterine mucosa. *Obstet. Gynecol.*, 31 : 215-233, 1968

13. Sculler, E. F.: Ultrastructure of ciliated cells in the human endometrium. *Obstet. Gynecol.*, 41 : 188-194,1973.
14. Vasquez, J. J. Dominquez, A. : The " clear cells" of human endometrium. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.*, 362: 107-114, 1974.
15. Masterson, R., Armstrong, E. M., and More, I. A. R. : The cyclical variation in the percentage of ciliated cells in the normal human endometrium . *J. Reprod. Fertill.*, 42 : 537-540,1975.
16. Hamperl, H. : Uber die hellen : Flimmerepithelzellen der menschlichen. Uterusschleimhaut. *Virchows Arch. B*, 319: 265-281, 1950
17. More, I. A. R. and Masterson, R. G. : The fine structure of the human endometrial ciliated cell. *J. Reprod. Fertil.*, 45 : 343- 348, 1975
18. Varcek, C. D.: Ciliogenesis. *Folia Morphol.*, 321 : 247-259, 1973.
19. Cardell, R. R., Hisaw, F. L. and Dawson, A. B. : The fine structure of granular cells in the uterine endometrium of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) with a discussion of the possible function of these cells in relaxin secretion. *Am. J. Anat.*, 124 : 307-340, 1969.
20. Dallenbach - Hellweg, G.: *Histopathology of the endometrium*. 2 nd ed. New York, Spronger- Verlag, 1975.
21. Dallenbach, F. D., and Voonderlin, D.: the innervation of the human endometrium. *Arch. Gynaekol.*, 215:365-376,1973.
22. Craig, J. M.: Reticulin and collagen in the human endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 86: 421- 429, 1963.
23. Ramsey, E. M. : Vascular anatomy. In: Wynn, R. M. (ed.) *Biology of the Uterus*. New York, Plenum Press, 1977, pp. 59-76.
24. Richardson, G. S. : Hormonal physiology of the ovary. In : Gold, J. J. (ed.) *Gynecologic Endocrinology*. New York, Harper & Row, 1975, pp 55-77.
25. Vorys, N., Neri, A. S., and Boutselis, J. G.: Menstrual dysfunction. In: Gold, J.J. (ed.) : *Gynecologic Endocrinology*. New York, Harper & Row, 1975,pp. 213-244.
26. Yen, S. S. C., and Jaffe, R. B.(eds.): *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia, W. B. Saunders,1978.
27. Hopwood, D., and Levison, D. A.: Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *J. Pathol.*, 119: 159-166,1976.

28. Israel, R., Mishell, D. R., Jr., and Labudovich, M., Mechanisms of normal and dysfunctional uterine bleeding. *Clin. Obstet. Gynecol.*,13: 386-399,1970.
29. Arias - Stella, J.: Atypical endometrial changes produced by chorionic tissue. *Hum. Pathol.*, 3: 450-453, 1972.
30. Arias - Stella, J.:Gestational endometrium. In: hetrif, A. T., Norris, H. J., and Abell, M.R.(eds.): *The Uterus*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, pp. 185- 212.
31. Fienberg, R.,and Lloyd, H. E. D.:the Arias-Stella reaction in the early normal pregnancy- an involucional phenomenon. The ovary -placenta changeover as a possible cause. *Hum. Pathol.*, 5: 183-190, 1974.
32. Reyniak, J. V. Gordon, M. Stone, M. L., et al.: Endometrial regeneration after voluntary abortion. *Obstet. Gynecol.*, 45: 203, 210, 1975.
33. Silverberg, S. G. : Arias-Stella phenomenon in spontaneous and therapeutic abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112: 777-780,1972.
34. Baden, H. P. And Lee, L. D. Fibrous protein of human epidemis. *J. Invest. Dermatol.* 71, 148-151, 1978.
35. Franke, W. W., Schiller, D. L., Moll, R.,Winter, S., Schmid, E., Eelbrecht I., denk, H., Krepler, R and Platzzer, B. (1981c). divercity of cytokeratins: differentiation specific expression of cytokeratin polypeptides in epithelial cells and tissues. *J. Mol. Biol.* 153, 933-959, 1981 c.
36. Fuchs E and Green, H. Changes in keratin gene expression during terminal differentiation of the keratinocyte, *Cell* 19, 1033-1042,1980.
37. Moll R., Krepler, Rand Frankle, W. W. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in diverse human carcinomas. *Differentiation* 23, (1982c).
38. Bowden, P. E. And Cunliffe, W. J. Modification of human prekeratin during epidermal differentiation. *Biochem. J.* 199, 145-154, (1981).
39. Sun, T. - T. and Green, H. Keratin filaments of cultures human epidermal cells. Formation of intermolecular disulfide bonds during terminal differentiation. *J. Biol. Chem.* 253, 2053-2060,(1978 b).
40. Denk, H., Krepler, R., L, Lackinger, E., Artied, U. Ad Franke, W . W . (1982). Biochemical and immunocytochemical analysis of the intermediate filament cytoskeleton in human hepatocellular carcinomas and in hepatic neoplastic nodules of mice. *Lab. Invest.* 46, 584-596, 1982.

41. Franke. W. W., Winter, S., Grund, c., Schmid, E., Schiller, D. L. and Jarasch, E.- D (1981b). Isolation and characterization of desmosome associated tonofilaments from rat intestinal brush border. *J. Cell Biol* 90, 116-127.
42. Moll R, Frankle WW, Schiller D.L, Geiger B and Krepler R : The catalog of human cytokeratin polypeptides. Patterns of expression of specific cytokeratins in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31: 11-24, 1982.
43. Battifora H : Expression of keratins endothelial cells. *Atavism or Anarchy;* (editorial). *Ultrastruct Pathol* 14: iii-v, 1990.
44. Michelle Nisolle, M. D. Francoise Casanas – Roux, B. S. Jacques Donnez, M. D., Ph. D. Coexpression of kytokeratin and vimentin in eutopic endometrium and endometriosis throughout the menstrual cycle: evaluation by computerized method. *Fertility and Sterility*, Vol. 64, No. 1, July 1995.
45. In Ok Song, Sung Ran Hong, Youngbuhm Huh, Keun Jai Yoo, Mi Kyoung Koong, Jong Young Jun and Inn Soo Kang. Expression of Vimentin and Cytokeratin in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Adenomyosis and Ovarian Endometrioma. *American Journal of Reproductive Immunology*, 40: 26-31 AJRI 1998.
46. Sugito Wonodiresko, Chak L. Au, Wachju Hadisaputra, Biran Affandi and Peter A. W. Rogers. Cytokeratins 8, 18 and 19 in endometrial epithelial cells during the normal menstrual cycle and in women receiving Norplant[®]. *Contraception* 1993 : 48, November.
47. S. Tabibzadeh. Distinct Subsets of Stromal Cells Confined to Unique Microenvironments in Human Endometrium throught the Menstrual Cycle. *American Journal of Reproductive Immunology*. 26: 5-10^c 1991 Munksgaard.
48. Harriet Von Koskull and Ismo Virtanen. Induction of Cytokeratin Expression in Human Mesenchymal Cells. *Journal of Cellular Physiology* 133 : 321-329. (1987).
49. Szuchet, S, Stefansson K, Wollmann RL, Dawson G, Arnason BGW: Maintenance of isolated oligodendrocytes in long-term culture. *Brain Res* 1980; 200:151-164.
50. Dimitrios L. Arvanitis, Panos Kouklis, Gladys Mori de Moro, Nikos Goutas, Christos Kittas and Sara Szuchet. Immunostaining of ductal breast carcinomas with the monoclonal antibody H. *Oncology reports* 2: 991-995, 1995.

51. Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256 : 495- 497, 1975.
 52. Galfre G and Milstein C: Preparation of monoclonal antibodies, strategies and procedures. *Meth Enzymol* 73 : 3-46, 1981.
 53. C-F Chou, Smith AJ, Omary BM: Characterization and dynamics of O-linked glycosylation of human cytokeratin 8 and 18. *J Biol Chem* 267 : 3901-3906, 1992.
 54. Soule HD Vasquez J, Long A, Albert S and Brennan MD: A human cell line from pleural effusion derived from a breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 51 : 1409- 1416, 1973.
 55. Dimitrios L. Arvanitis, Anastasia I. Stavridou, Gladys Mori de Moro, Sara Szuchet. Reactive astrocytes upregulate one or more gene products that are recognized by monoclonal antibody H. *Cell Tissue Res* (2001) 304: 11-19.
 56. Helmer ME, Jacobson JG, Strominger JL. Biochemical characterization of VLA-1 and VLA-2. Cell Surface heterodimers on activated T cells. *J Biol Chem* 1985 ; 28: 15246.
 57. Waites GT, James RFL, Bell SC. Immunohistological localization of the human endometrial secretory protein pregnancy -associated endometrial α 1-globulin an insulin-like growth factor-binding protein, during the menstrual cycle. *J Endocrinol Metab.* 1988; 67: 1100.
-