

Ερευνα για τη

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοκ. Γραφείο
Κ.Τ. ΠΕΙΡΑΙΑ
Αριθμός Άδειας
1482



ΑΡ. ΚΛ. ΕΝΤ. 172/1995 ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Τριμηνιαία Εφημερίδα Ιατρικής Πληροφόρησης

ΚΩΔΙΚΟΣ: 4161

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΜΑΪΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2008 • ΑΡ. ΤΕΥΧΟΥΣ 53

ΑΡΘΡΟ ΓΝΩΜΗΣ

Συμπληρώνονται φέτος 30 χρόνια ζωής της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ένα χρονικό διάστημα που δηλώνει την πλήρη ωρίμανση μιας τεχνικής που επανατοποθέτησε το θέμα της ανθρώπινης αναπαραγωγής σε μια πολύ πλατύτερη βάση. Τα εκατομμύρια παιδιά που ήλθαν στον κόσμο τα τριάντα αυτά χρόνια έδωσαν χαμόγελα σε πολλαπλάσια εκατομμύρια ανθρώπων που ένιωθαν αποκλεισμένοι από την ουσιαστικότερη ανθρώπινη λειτουργία: την αναπαραγωγή.

Στον ειδικό τύπο σε όλο τον κόσμο γίνονται αναφορές στους Steptoe και Edwards που πρώτοι στο Λονδίνο κατάφεραν με την γέννηση της Louise Brown το μέχρι τότε ακατόρθωτο. Ας μας επιτραπεί να αναφερθούμε στον μεγάλο Ian Johnston και Alex Lopata του Royal Women Hospital στην Μελβούρνη της Αυστραλίας που επέτυχαν να είναι η δεύτερη ομάδα παγκοσμίως που έφερε στο κόσμο παιδί με εξωσωματική γονιμοποίηση με ανεξάρτητη δική τους ερευνητική προσπάθεια. Ειδικά ο Dr Ian Johnston ο οποίος δεν ζει σήμερα υπήρξε φωτεινό παράδειγμα εμπνευσμένου γυναικολόγου που οδήγησε την έρευνα σε μεγαλειώδη αποτελέσματα. Είχα την τύχη να τον έχω δάσκαλό και μου έκανε ιδιαίτερη εντύπωση η πολυπραγματοσύνη του αλλά και το γαλαντόμο του χαρακτήρος. Δεν δίσταζε καθόλου να σηκώσει το τηλέφωνο ή να γράψει μια σύντομη συστατική επιστολή για να βοηθήσει τον νέο γιατρό. Θυμάμαι όταν του ζήτησα τελειώνοντας την εκπαίδευση στην εξωσωματική γονιμοποίηση να με συστήσει σε εκπαιδευτικό κέντρο μικροχειρουργικής για απογευματινή δίμηνη εκπαίδευση σε πειραματόζωα παράλληλα με την πρωινή εργασία στο Royal Women Hospital. Όχι μόνο το κανόνισε σε δύο μέρες αλλά μου κάλυψε και τα έξοδα. Τεράστιος άνθρωπος με τεράστια προσφορά. Αντίστοιχης ποιότητας ήταν και ο Dr Alex Lopata του Melbourne University που διηύθυνε το Reproductive Biology Research Unit. Ο Alex πάντα παρακολουθούσε από κοντά τις πειραματικές προσπάθειες των συνεργατών του και δεν αρνείτο σε κανέναν υλικό ή μέσο ώστε να φέρει σε πέρας την δουλειά τους. Ακόμα και κατά την διάρκεια του πρωινού έψαχνε να ακούσει νέα αποτελέσματα και νέες ιδέες. Δεν δίσταζε να μου δίνει τα κλειδιά του εργαστηρίου του ώστε να δουλεύω το απόγευμα, μετά το πέρας της εργασίας μου στην Clinical IVF Laboratory, ό,τι πρόγραμμα είχα αναλάβει. Έτσι είχε κανείς την δυνατότητα να δουλεύει όσο και όποια ώρα ήθελε ακόμα και σαββατοκύριακα και αργίες.

Η επέτειος των 30 χρόνων εξωσωματικής γονιμοποίησης μας παρέσυρε σε λαβύρινθο γλυκών αναμνήσεων από την προ 20ετίας εκπαίδευση μου στην Αυστραλία που υπήρξε η πλέον επιστημονικά ευτυχημένη περίοδος της ζωής μας.

Αρκουλής Θεοδόσης
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος
Υπεύθυνος του Κέντρου Εξωσωματικής
Γονιμοποίησης Πειραιά ΜΙΤΩΣΗ

"ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ" ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΠΕΡΜΑ

Ο ρόλος της αντίστροφης μεταγραφάσης στην δημιουργία νέων γενετικών πληροφοριών

Corrado Spadafora, Human Reproduction Vol.23, No4 pp 735-740, 2008

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι τα σπερματοζωα σχεδόν όλων των ζωικών ειδών έχουν την ικανότητα πρόσληψης εξωγενών μορίων DNA και "παράδοσης" αυτών στα ωκύτταρα κατά την γονιμοποίηση. Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή γενετικά τροποποιημένων ζώων σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο που ονομάζεται "ρυθμιζόμενη από το σπέρμα γονιδιακή μεταφορά" (sperm-mediated gene transfer-SMGT). Η τύχη των εξωγενών μορίων DNA εξαρτάται από το εάν αυτά αλληλεπιδρούν άμεσα ή προσπερνούν την μεμβράνη του σπερματοζωαρίου: στην πρώτη περίπτωση προκύπτουν εξωχρωμοσωμικές μορφές, ενώ στην δεύτερη ευνοείται η ενσωμάτωση του διαγονιδίου στο γονιδίωμα των σπερματικών κυττάρων.

Αρχικά, οι εισαχθείσες εξωγενείς αλληλουχίες φτάνουν στον πυρήνα των σπερματικών κυττάρων, όπου υποβάλλονται σε ανακατατάξεις ρυθμιζόμενες από ενδογενείς νουκλεάσες και υφίστανται ανασυνδυασμό που οδηγεί και στην τελική ενσωμάτωσή τους στο γονιδίωμα του σπερματοζωαρίου.

Το κομμάτι των ιστονών που υπάρχει στην χρωματίνη του σπέρματος ποντικού έχει χαρακτηριστικά που μοιάζουν με εκείνα της ενεργής χρωματίνης των σωματικών κυττάρων (ευαισθησία σε νουκλεάσες, οργάνωση σε νουκλεοσώματα, χαμηλό επίπεδο μεθυλίωσης του DNA). Ανάλυση της αλληλουχίας του κομματιού αυτού, έδειξε έναν εμπλουτισμό σε DNA αλληλουχίες ρετρο-μεταθετικής προέλευσης (retrotransposon origin), οι περισσότερες από τις οποίες αντιπροσωπεύονται από LINE-1 ORF2 κωδικοποιούσες ακολουθίες αντίστροφης μεταγραφάσης (RT-encoding LINE-1 ORF2 sequences).

Από πειράματα που διεξήχθησαν, διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενεργής δραστηριότητας αντίστροφης μεταγραφάσης σε ώριμα σπερματοζωάρια, η οποία συνίσταται στην δημιουργία μορίων cDNA από RNA μόρια τα οποία εισάγονται εξωγενώς στο σπερματοζω-

άριο (μέσω πρόσδεσης στην πλασματική μεμβράνη του). Το ερώτημα που ακολούθησε ήταν εάν οι προκύπτουσες αλληλουχίες συμπεριφέρονται σαν βιολογικώς ενεργά ρετρο-γονίδια ή παράγουν μη-λειτουργικά προϊόντα.

Μερικά χαρακτηριστικά των αλληλουχιών αυτών που ήρθαν στο φως μέσω ενός πειράματος επώασης σπερματικών κυττάρων με πληθυσμούς RNA μορίων που μεταγράφησαν από μία κατασκευή (construct) που εξέφραζε το γονίδιο αναφοράς της β-γαλακτοζιδάσης (β-gal), είναι: 1) η σταθερή διατήρηση χαμηλού αριθμού αντιγράφων (<1 αντίγραφο / γονιδίωμα), 2) η μωσαϊκή κατανομή τους, 3) η διατήρησή τους ως εξωχρωμοσωμικές δομές και 4) ο μη-Mενδελιανός τρόπος κληρονομιάς τους. Η έκφραση της πρωτεΐνης του γονιδίου αναφοράς σε διάφορους ιστούς έδειξε για πρώ-



τη φορά ότι μπορούν να προκύψουν "διαγονιδιακά" ποντίκια χρησιμοποιώντας RNA, αντί για DNA μόρια, μέσω μιας αυτογενούς διεργασίας ρυθμιζόμενης από την αντίστροφη μεταγραφάση, την οποία ονομάσαμε "ανάστροφη" μεταφορά γονιδίων μέσω σπέρματος (sperm-mediated "reverse" gene transfer-SMRGT).

Το παραπάνω μοντέλο, προτείνει ότι η έκφραση ορισμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών σε υποθετικά διαγονιδιακά ζώα, δεν εξαρτάται μόνο από τα χρωμοσωμικά γονίδια, αλλά μπορεί να προέρχεται από την ροή RNA-ρυθμιζόμενων γενετικών πληροφοριών που παράγονται από το σύστημα ρετρο-μετάθεσης. Επομένως, ο ρόλος των σπερματοζωαρίων, δεν περιορίζεται απλά στην μεταφορά του γενετικού υλικού του αρσενικού κατά την γονιμοποίηση. Ο πληθυσμός μορίων RNA που μεταφέρεται από τα κύτταρα των σπερματοζωαρίων έχει αναγνωριστεί πρόσφατα ως κύριος ρυθμιστής σε έναν μηχανισμό μη-Mενδελιανής κληρονομιάς γενετικών χαρακτηριστικών.

ΜΙΚΡΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΠΤΩΣΗ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΕΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΖΩΝΤΑΝΗΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ Α΄ ΚΥΚΛΟ IVF

C.de Klerk, J.A.M. Hunfeld, E.M.E.W. Heijnen, M.J.C. Eijkemans,
B.C.J.M. Fauser, J. Passchier and N.S. Macklon
Hum Reprod. 2008 Jan; 23(1):112-6

Η IVF είναι μια απαιτητική και συνάμα στρεσογόνος διαδικασία, τόσο για τις ασθενείς όσο και για το ζευγάρι γενικότερα, που απαιτεί καθημερινή χορήγηση ορμονών σε ενέσιμη μορφή, υπερήχους, συχνές εξετάσεις αίματος (E2) και επεμβατικές διαδικασίες όπως η ωοληψία. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τόσο η γυναίκα όσο και ο άνδρας εκδηλώνουν υψηλά ποσοστά ανησυχίας κατά την ωοληψία και στο test κήσεως. Σύμφωνα με την άποψη προηγούμενων μελετών αρνητικοί ψυχολογικοί παράγοντες δείχνουν να έχουν κάποια σχέση με το αποτέλεσμα της IVF. Η άποψη αυτή όμως θεωρείται αμφίβολη.

Σε πρόσφατη μελέτη που έλαβε χώρα από τον Φεβρουάριο του 2002 μέχρι τον Φεβρουάριο του 2004 έγινε προσπάθεια να εξεταστεί το κατά πόσο ψυχολογικές μεταβλητές όπως ανησυχία, κατάθλιψη, αβεβαιότητα κ.τ.λ. γυναικών πριν ή κατά την διάρκεια της IVF μπορεί να έχουν σχέση με τα ποσοστά γέννησης ζωντανών εμβρύων. Στην μελέτη έλαβαν μέρος ζευγάρια χωρίς προηγούμενη εμπειρία αποτυχημένης IVF. Το όριο ηλικίας της ασθενούς δεν ξεπερνούσε τα 38 χρόνια, με εμμηνορυσιακό κύκλο των 25-35 ημερών και με συγκεκριμένο δείκτη σωματικής μάζας (18/28 kg/m).

Η μελέτη έγινε βασισμένη στην κλίμακα HADS (γενική κλίμακα καταμέτρησης άγχους) που αναπτύχθηκε για να εκτιμήσει την ανησυχία και την κατάθλιψη που βίωναν οι γυναίκες προ θεραπείας και στο διάγραμμα DRK το οποίο αποτελείται από 21 συναισθηματικές αντιδράσεις κοινές στις γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI και καταμετρούσε τα προαναφερθέντα συναισθήματα προθεραπευτικά και καθημερινά κατά την διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης. Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν να καταγράψει ποιες από αυτές τις προσπάθειες θα οδηγούσαν σε τελειόμηνη κύηση (> 37 εβδομάδες) και γέννηση ζωντανού εμβρύου από τον Α΄ κύκλο IVF.

Εφαρμόστηκαν επίσης πολλαπλές αναλύσεις λαμβάνοντας την τελειόμηνη και ζωντανή γέννηση ως εξαρτημένη μεταβλητή. Το αποτέλεσμα αυτών των αναλύσεων έδειξε ότι οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κλασική IVF έχουν περισσότερες πιθανότητες για ζωντανή γέννηση, σε σχέση με εκείνες που υπεβλήθησαν σε πιο ήπια μέθοδο IVF ή εκδήλωναν λιγότερη ψυχολογική κατάρπτωση. Επίσης ο ανδρικός/γυναικείος παράγων ως ένδειξη για IVF σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων απ' ό,τι όταν υφίσταται μόνο γυναικείος παράγων.

Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι σε κάποιες περιπτώσεις (όχι σε όλες) η εκδήλωση κατάθλιψης, θυμού, ανησυχίας ή αβεβαιότητας πριν την θεραπεία σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων. Σε αντίθεση με την περίοδο της ωοθηκικής διέγερσης που αποδείχθηκε ανεπηρέαστη από οποιοδήποτε ψυχολογικό παράγοντα.

Το συμπέρασμα που προέκυψε από την μελέτη αυτή και τα αποτελέσματα των αναλύσεων είναι ότι η σχέση μεταξύ ψυχολογικών παραμέτρων και ποσοστών επιτυχίας της IVF είναι πιο περίπλοκη απ' ό,τι θα πίστευε κανείς. Έτσι, λοιπόν οι ασθενείς μπορούν να απαλλαγούν από τα ενοχικά αισθήματα, κάθε φορά που προσπαθούν να κρύψουν την ανησυχία τους, εφόσον όπως αποδείχθηκε η κακή ψυχολογική κατάσταση δεν είναι πάντοτε ζημιόγona.


Αύξηση της διαμέτρου του ωοκυττάρου κατά την ωρίμανση in vitro

J.L.Cavilla, C.R.Kennedy, A.G.Byskov and G.M.Hartshorne
Human Reproduction Vol.23, No 1, pp37-45, 2008

Παρά το γεγονός ότι, έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε διάφορα είδη, έχουν επισημάνει την σχέση ανάμεσα στην διάμετρο του ωαρίου και την ικανότητά του για ωρίμανση και εμβρυϊκή ανάπτυξη, λίγες πληροφορίες που αφορούν τον άνθρωπο είναι διαθέσιμες. Η μελέτη του Cavilla και των συνεργατών του, βασίστηκε στην μέτρηση των ωοκυττάρων κατά την καλλιέργεια ωρίμανσης, προκειμένου να ελεγχθεί αν η ικανότητα ωρίμανσης και το αναπτυξιακό δυναμικό σχετίζονται με την αύξηση του ωαρίου πάνω από ένα ορισμένο "κατώφλι" μεγέθους.

Όσον αφορά την προέλευση των ωαρίων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα: α) 17 γυναίκες (μ.ο. ηλικίας 28.1) με πολυκυστικές ωοθήκες (PCOs) που είχαν υποβληθεί σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση, έδωσαν 128 ανώριμα ωάρια και β) 28 γυναίκες (μ.ο. ηλικίας 32.4) που υποβλήθηκαν σε ωοθηκική διέγερση με σκοπό την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας μέσω ICSI (μικρογονιμοποίηση), έδωσαν 72 ανώριμα ωάρια. Τα ωάρια από τις ασθενείς με PCOs είχαν υποστεί παρατεταμένη έκθεση σε μη φυσιολογικό ενδοκρινές και ενδοθλακικό περι-

ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ



**ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΕΝΟΣ ΜΗΝΟΣ
Σ' ΕΝΑ ΛΕΠΤΟ**

**DARONDA
DEPOT® 3.75 mg**
ΟΞΙΚΗ ΛΕΥΠΡΟΛΙΔΗ

Η ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΕΩΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΡΡΕΝΕΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ

Martha Luna, MD, Marlena Duke M.Sc, Alan Copperman, MD, Lawrence Grunfeld, MD, Benjamin Sandler, MD and Jason Barritt, PhD. *Fertility and Sterility*, Vol.87, No.3, March 2007.

βάλλον, ενώ εκείνα των διεγερμένων ασθενών, παρέμειναν ανώριμα παρά το ωθητικό ερέθισμα. Μια τρίτη ομάδα 20 ωαρίων τα οποία είχαν ωριμάσει in vivo και προορίζονταν για ICSI, μετρήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν ως δείγμα ελέγχου στη σύγκριση με τα IVM (in vitro matured) ωάρια. Η μέση διάμετρος των τελευταίων ήταν 116μm.

Τα ανώριμα ωάρια καλλιέργηθηκαν τόσο παρουσία, όσο και απουσία της στερόλης που ενεργοποιεί την μείωση και βρίσκεται στο ανθρώπινο ωοθυλακικό υγρό (FF-MAS: 0,10 ή 30 μg/ml). Ωάρια που απέτυχαν να ωριμάσουν ακόμη και μετά το πέρασ 48 ωρών, θεωρήθηκαν ανίκανα για ωρίμανση. Η διάμετρος ωαρίων από PCO ασθενείς κατά την στιγμή της συλλογής ήταν 106-108μm ενώ της ομάδας που υπεβλήθη σε ICSI, 109-111μm, δηλαδή σημαντικά μεγαλύτερα κατά τη στιγμή της συλλογής από εκείνα της πρώτης ομάδας ασθενών. Επιπλέον, ενώ τα αρχικά ανώριμα ωάρια που θα υποβάλλονταν σε ICSI αυξάνουν το μέγεθός τους κατά την καλλιέργεια σε 112-114μm, εκείνα των ασθενών με PCO δεν παρουσίασαν ιδιαίτερα αξιοσημείωτη μεταβολή μεγέθους.

Την στιγμή της συλλογής τα ανώριμα ωάρια τόσο της μιας όσο και της άλλης ομάδας ασθενών ήταν συνήθως μικρότερα από εκείνα που είχαν ωριμάσει in vivo, αν και υπήρχε κάποια επικάλυψη ανάμεσα στα μεγαλύτερα από τα ανώριμα και στα μικρότερα από τα ώριμα ωάρια. Μετά την καλλιέργεια, κάποια από τα ωάρια που ανήκαν στην ομάδα των ICSI ασθενών, είχαν αποκτήσει μέγεθος περίπου όσο εκείνο των ωαρίων που ήταν ήδη ώριμα κατά την συλλογή (δηλ. 16μm). Συμπερασματικά, δεν φάνηκε να υπάρχει σχέση ανάμεσα στην μέση διάμετρο του ωαρίου και την πιθανότητα ωρίμανσης σε ωάρια που παραλαμβάνονται από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ωθητική διέγερση, εν αντιθέσει με τους ασθενείς που έχουν πολυκυστικές ωοθήκες.

Το 50% των ωαρίων που προορίζονταν για μικρογονιμοποίηση, είχαν ωριμάσει in vitro μέσα σε 24 ώρες, σε αντίθεση με τα ωάρια από PCOs όπου το αντίστοιχο ποσοστό έφτασε σε <5%.

Η ανάπτυξη του ωοκυττάρου κατά την προετοιμασία της ωορρηξίας περιλαμβάνει τόσο την αύξηση μεγέθους όσο και την ωρίμανση των συστατικών του ωαρίου (ωόπλασμα και γενετικό υλικό). Αυτή η μελέτη δείχνει ότι μετρήσιμη αύξηση των ανθρώπινων ωαρίων μπορεί να παρατηρείται ακόμη και κατά τις τελευταίες ώρες της ανάπτυξής τους in vitro και πιθανόν να σχετίζεται με το τελικό αποτέλεσμα της ωρίμανσης και της γονιμοποίησης. Επίσης η ημιτελής ανάπτυξη, έχει συνδεθεί με μειωμένη αναπτυξιακή ικανότητα (Moog et al 1998) και ήδη έχει αποδειχθεί ότι σε ποντίκια, το εντύπωμα ορισμένων γονιδίων μπορεί να διαταραχθεί κάτω από in vitro συνθήκες (Kerjean et al 2003). Το ενδεχόμενο του ατελούς εντυπώματος των γονιδίων μπορεί επομένως να σχετίζεται με την ασφάλεια και την κλινική έκβαση της in vitro ωρίμανσης και της γονιμοποίησης των ωαρίων που δεν έχουν ακόμα ολοκληρώσει την αύξηση του μεγέθους τους.

Έχει αποδειχθεί σε κάποια είδη ζώων, ότι τα έμβρυα με την ταχύτερη ανάπτυξη είναι συνήθως αρρένα. Το ίδιο διαπιστώθηκε και σε ανθρώπινα έμβρυα, όπου συναντάται μεγαλύτερη πιθανότητα αρρένος απογόνου στα έμβρυα σταδίων της 2ης και 3ης μέρας με τον μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων. Είχε δείχθει ότι, τα αρρένα έμβρυα που διατηρούνταν στην καλλιέργεια μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης, αποτελούνταν από μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων κατά την 2η μέρα από τα

θήλεια, και αυτή η διαφορά διατηρούνταν καθ' όλη την διάρκεια της in vitro ανάπτυξης. Η πιο ανεπτυγμένη βλαστοκύστη είναι εκείνη που επιλέγεται κατά κανόνα για εμβρυομεταφορά, βάσει κριτηρίων βαθμολόγησης και αξιολόγησης που αφορούν κυρίως στον βαθμό εξάπλωσης της βλαστοκύστης καθώς και στον αριθμό κυττάρων της τροφοβλάστης και της εσωτερικής κυτταρικής μάζας (ICM). Επομένως αφού επιλέγεται κατά κόρον η πιο ανεπτυγμένη βλαστοκύστη, είναι προ-

φανές ότι η αναλογία του φύλου θα αλλοιωθεί υπέρ των αρρένων.

Η άνωθεν αναφερθείσα ερευνητική ομάδα, διεξήγαγε μια μελέτη, προκειμένου να αξιολογήσει την αναλογία φύλου των απογόνων που γεννώνται κατόπιν μεταφοράς βλαστοκύστεων. Στη έρευνα συμπεριλήφθηκαν 1.284 απόγονοι από 937 γεννήσεις κατά την περίοδο Αύγουστος 2003-Αύγουστος 2005. Το φύλο όλων των απογόνων που προέκυψαν είτε από μεταφορά βλαστοκύστης, είτε από μεταφορά εμβρύων 3ης μέρας, συγκρίθηκε

Altermon®

Highly Purified Lyophilized Urofollitropin (FSH)



Αξιόπιστα αποτελέσματα για πραγματοποιήσιμα όνειρα!



για όλες τις μονήρεις κυήσεις. Επιπλέον, εξετάστηκε και το φύλο παιδιών που συνελήφθησαν τόσο με τη χρήση αυτόλογων ωαρίων όσο και με τη χρήση ωαρίων δότριας.

Τα αποτελέσματα είχαν ως εξής: ο λόγος θηλέων απογόνων (Θ) : άρρενες απογόνους (Α) για τις μονήρεις κυήσεις ήταν Θ:Α=1:1.06 για μεταφορά εμβρύων 3ης μέρας, ενώ για μεταφορά βλαστοκύστεων, ο αντίστοιχος λόγος ήταν Θ:Α=1:1.76. Επιπλέον, αναλύοντας όλες τις γεννήσεις που προέκυψαν με τη χρήση αυτόλογων ωαρίων, διαπιστώνεται μια τάση προς άρρενες απογόνους στην περίπτωση που μεταφέρονται βλαστοκύστες, η οποία είναι σημαντικά μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την περίπτωση μεταφοράς εμβρύων 3ης μέρας.

Η ανάλυση αυτή, αποτελεί την πρώτη μελέτη που αποδεικνύει ότι η μεταφορά βλαστοκύστεων ενισχύει και ευνοεί την γέννηση αρρέ-

νων απογόνων. Η ανακάλυψη αυτή, προτείνει ότι τα υψηλής ποιότητας ωάρια, πιθανόν να χαρακτηρίζονται από ένα αναπτυξιακό δυναμικό ταχύτερου ρυθμού (κατόπιν γονιμοποίησης) γεγονός που οδηγεί στην υπερίσχυση του άρρενος φύλου.

Εν κατακλείδι, οι συγγραφείς προτείνουν ότι δεν είναι η καλλιέργεια βλαστοκύστεων αυτή καθαυτή που αλλοιώνει σημαντικά την αναλογία του φύλου, αλλά, πιθανόν, τα κριτήρια επιλογής τα οποία ευνοούν τα ταχύτερα αναπτυσσόμενα έμβρυα και τις περισσότερο ανεπτυγμένες (expanded) βλαστοκύστες κατά την 5η μέρα εμβρυϊκής καλλιέργειας. Είναι πιθανόν ότι τα μορφολογικά κριτήρια επιλογής τα οποία επηρεάζουν την κρίση των εμβρυολόγων για την επιλογή των βλαστοκύστεων προς μεταφορά, ίσως να επικαλύπτονται με τα μορφολογικά εκείνα χαρακτηριστικά που προβλέπουν το φύλο.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΤΡΟΦΟΥ ΣΕ ΖΕΥΓΑΡΙΑ ΜΕ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

B.D Peterson, M.Pirritano, U.Christensen and L.Schmidt Human Reproduction Vol.23, No.5pp 1128-1137, 2008
Advance Access publication on March 5.2008

Είναι γνωστό ότι η υπογονιμότητα προκαλεί άγχος στο ζευγάρι και ο λόγος είναι κυρίως η έλλειψη γνώσεων για μια τέτοια κατάσταση. Τόσο η γυναίκα όσο και ο άνδρας καλούνται να αντιμετωπίσουν το άγχος το οποίο μπορεί να έχει σχέση με την προσωπικότητά τους, την κοινωνικότητά τους ή ακόμα και την μεταξύ τους σχέση. Γι'αυτό και η μελέτη της επίδρασης του συντρόφου είναι ιδιαίτερα σχετική με την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

Η μέθοδος που εφαρμόστηκε με μορφή ερωτηματολογίου σε 1169 γυναίκες και 1081 Δανούς άντρες εξέτασε το ζευγάρι ως μονάδα ανάλυσης. Οι άντρες που έλαβαν μέρος

στην έρευνα ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από τις γυναίκες ενώ ο μέσος όρος προσπάθειας απόκτησης παιδιού άγγιζε τα 4,1 χρόνια. Από την πλευρά τους οι άντρες απέδιδαν το πρόβλημα υπογονιμότητας κατά 41% στους ίδιους και κατά 36% στις συντρόφους τους. Οι γυναίκες από την άλλη απέδιδαν το πρόβλημα κατά 40% στον σύντροφό τους και κατά 38% στις ίδιες. Υπήρξαν βέβαια και περιπτώσεις ζευγαριών με ασυμφωνία στην απόδοση του προβλήματος.

Κατά την μελέτη αυτή όλες οι συσχετίσεις αποδείχθηκαν θετικές. Τα ζευγάρια παρουσίαζαν μια αμοιβαία αλληλεπίδραση στον τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματος. Όταν για παράδειγμα στον έναν από τους δύο παρουσιαζόταν αύξηση του κοινωνικού stress ανάλογη αύξηση εμφάνιζε και ο άλλος ενώ η στρατηγική αντιμετώπισης του άγχους από τον ένα σύντροφο αποδείχθηκε ότι είχε σχέση με το προσωπικό ή κοινωνικό ή συναισθηματικό stress του άλλου συντρόφου.

Παρόλα αυτά στην έρευνα γίνεται αναφορά υψηλότερου ποσοστού άγχους από τις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες κάτι που έχει αποδειχθεί και σε παλαιότερες έρευνες. Όσο πιο αγχωτική διαφαίνεται η υπογονιμότητα τόσο μεγαλύτερη προσπάθεια αντιμετώπισης καταβάλλει μια γυναίκα από ότι ο σύντροφός της.

Ετσι λοιπόν καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι κοινωνικο-ψυχολογικές καταστάσεις όπως η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας είναι περίπλοκα φαινόμενα. Αποδεικνύεται ότι η επίδραση του συντρόφου όχι μόνο είναι παρούσα σε τέτοιες περιπτώσεις αλλά παίζει και ρόλο κλειδί στην αντίληψη του /της συντρόφου όσον αφορά την αντιμετώπιση ενός τέτοιου προβλήματος. Υψηλής σημασίας όμως είναι και η στήριξη των ιατρών και των ειδικών οι οποίοι υποδεικνύοντας τις κατάλληλες στρατηγικές κατορθώνουν να κατευθύνουν το ζευγάρι σε αποτελεσματική αντιμετώπιση του άγχους της υπογονιμότητας.



GR06-PUR01-0140

Για καλά νέα!
Puregon®



Φωτογραφήστε την επιτυχία



ORGANON ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Ε., Λ. Βουλιαγμένης 122, Ελληνικό 167 77, Τηλ.: 210 96 96 900, Fax: 210 96 48 508
www.organon.gr, e-mail: hellas@organon.gr

Νέο
Puregon cartridge 900IU

Έρευνα για τη ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Τριμηνιαία Έκδοση Ιατρικής Πληροφόρησης

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ - ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

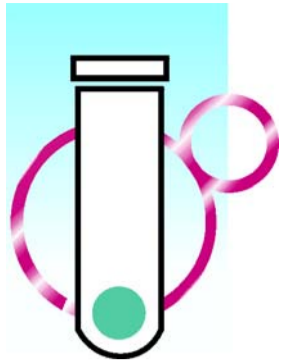
Μαρία Μητροπούλου
Σαχτούρη 24 - Πειραιάς
Τηλ.: 210-4528.399

ΣΤΟΙΧΕΙΟΘΕΣΙΑ - ΕΚΤΥΠΩΣΗ

Δ.Γ. Μουρούσιας
Κολοκοτρώνη 144 - Πειραιάς
Τηλ.: 210-4182.591 - 210-4532.911

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΥΛΗΣ:

Αρκουλή Θεοδόσης
Μαιευτράς - Χειρουργός - Γυναικολόγος



Ερευνα για τη

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο
Κ.Τ. ΠΕΙΡΑΙΑ
Αριθμός Άδειας
1482



ΑΡ. ΚΛ. ΕΝΤ. 172/1995 ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Τριμηνιαία Εφημερίδα Ιατρικής Πληροφόρησης

ΚΩΔΙΚΟΣ: 4161

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΜΑΪΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2008 • ΑΡ. ΤΕΥΧΟΥΣ 53

ΑΡΘΡΟ ΓΝΩΜΗΣ

Συμπληρώνονται φέτος 30 χρόνια ζωής της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ένα χρονικό διάστημα που δηλώνει την πλήρη ωρίμανση μιας τεχνικής που επανατοποθέτησε το θέμα της ανθρώπινης αναπαραγωγής σε μια πολύ πλατύτερη βάση. Τα εκατομμύρια παιδιά που ήλθαν στον κόσμο τα τριάντα αυτά χρόνια έδωσαν χαμόγελα σε πολλαπλάσια εκατομμύρια ανθρώπων που ένιωθαν αποκλεισμένοι από την ουσιαστικότερη ανθρώπινη λειτουργία: την αναπαραγωγή.

Στον ειδικό τύπο σε όλο τον κόσμο γίνονται αναφορές στους Steptoe και Edwards που πρώτοι στο Λονδίνο κατάφεραν με την γέννηση της Louise Brown το μέχρι τότε ακατόρθωτο. Ας μας επιτραπεί να αναφερθούμε στον μεγάλο Ian Johnston και Alex Lopata του Royal Women Hospital στην Μελβούρνη της Αυστραλίας που επέτυχαν να είναι η δεύτερη ομάδα παγκοσμίως που έφερε στο κόσμο παιδί με εξωσωματική γονιμοποίηση με ανεξάρτητη δική τους ερευνητική προσπάθεια. Ειδικά ο Dr Ian Johnston ο οποίος δεν ζει σήμερα υπήρξε φωτεινό παράδειγμα εμπνευσμένου γυναικολόγου που οδήγησε την έρευνα σε μεγαλειώδη αποτελέσματα. Είχα την τύχη να τον έχω δάσκαλό και μου έκανε ιδιαίτερη εντύπωση η πολυπραγματοσύνη του αλλά και το γαλαντόμο του χαρακτήρος. Δεν δίσταζε καθόλου να σηκώσει το τηλέφωνο ή να γράψει μια σύντομη συστατική επιστολή για να βοηθήσει τον νέο γιατρό. Θυμάμαι όταν του ζήτησα τελειώνοντας την εκπαίδευση στην εξωσωματική γονιμοποίηση να με συστήσει σε εκπαιδευτικό κέντρο μικροχειρουργικής για απογευματινή δίμηνη εκπαίδευση σε πειραματόζωα παράλληλα με την πρωινή εργασία στο Royal Women Hospital. Όχι μόνο το κανόνισε σε δύο μέρες αλλά μου κάλυψε και τα έξοδα. Τεράστιος άνθρωπος με τεράστια προσφορά. Αντίστοιχης ποιότητας ήταν και ο Dr Alex Lopata του Melbourne University που διηύθυνε το Reproductive Biology Research Unit. Ο Alex πάντα παρακολουθούσε από κοντά τις πειραματικές προσπάθειες των συνεργατών του και δεν αρνείτο σε κανέναν υλικό ή μέσο ώστε να φέρει σε πέρας την δουλειά τους. Ακόμα και κατά την διάρκεια του πρωινού έψαχνε να ακούσει νέα αποτελέσματα και νέες ιδέες. Δεν δίσταζε να μου δίνει τα κλειδιά του εργαστηρίου του ώστε να δουλεύω το απόγευμα, μετά το πέρας της εργασίας μου στην Clinical IVF Laboratory, ό,τι πρόγραμμα είχα αναλάβει. Έτσι είχε κανείς την δυνατότητα να δουλεύει όσο και όποια ώρα ήθελε ακόμα και σαββατοκύριακα και αργίες.

Η επέτειος των 30 χρόνων εξωσωματικής γονιμοποίησης μας παρέσυρε σε λαβύρινθο γλυκών αναμνήσεων από την προ 20ετίας εκπαίδευση μου στην Αυστραλία που υπήρξε η πλέον επιστημονικά ευτυχημένη περίοδος της ζωής μας.

Αρκουλής Θεοδόσης
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος
Υπεύθυνος του Κέντρου Εξωσωματικής
Γονιμοποίησης Πειραιά ΜΙΤΩΣΗ

"ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ" ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΠΕΡΜΑ

Ο ρόλος της αντίστροφης μεταγραφάσης στην δημιουργία νέων γενετικών πληροφοριών

Corrado Spadafora, Human Reproduction Vol.23, No4 pp 735-740, 2008

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι τα σπερματοζωα σχεδόν όλων των ζωικών ειδών έχουν την ικανότητα πρόσληψης εξωγενών μορίων DNA και "παράδοσης" αυτών στα ωκύτταρα κατά την γονιμοποίηση. Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή γενετικά τροποποιημένων ζώων σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο που ονομάζεται "ρυθμιζόμενη από το σπέρμα γονιδιακή μεταφορά" (sperm-mediated gene transfer-SMGT). Η τύχη των εξωγενών μορίων DNA εξαρτάται από το εάν αυτά αλληλεπιδρούν άμεσα ή προσπερνούν την μεμβράνη του σπερματοζωαρίου: στην πρώτη περίπτωση προκύπτουν εξωχρωμοσωμικές μορφές, ενώ στην δεύτερη ευνοείται η ενσωμάτωση του διαγονιδίου στο γονιδίωμα των σπερματικών κυττάρων.

Αρχικά, οι εισαχθείσες εξωγενείς αλληλουχίες φτάνουν στον πυρήνα των σπερματικών κυττάρων, όπου υποβάλλονται σε ανακατατάξεις ρυθμιζόμενες από ενδογενείς νουκλεάσες και υφίστανται ανασυνδυασμό που οδηγεί και στην τελική ενσωμάτωσή τους στο γονιδίωμα του σπερματοζωαρίου.

Το κομμάτι των ιστονών που υπάρχει στην χρωματίνη του σπέρματος ποντικού έχει χαρακτηριστικά που μοιάζουν με εκείνα της ενεργής χρωματίνης των σωματικών κυττάρων (ευαισθησία σε νουκλεάσες, οργάνωση σε νουκλεοσώματα, χαμηλό επίπεδο μεθυλίωσης του DNA). Ανάλυση της αλληλουχίας του κομματιού αυτού, έδειξε έναν εμπλουτισμό σε DNA αλληλουχίες ρετρο-μεταθετικής προέλευσης (retrotransposon origin), οι περισσότερες από τις οποίες αντιπροσωπεύονται από LINE-1 ORF2 κωδικοποιούσες ακολουθίες αντίστροφης μεταγραφάσης (RT-encoding LINE-1 ORF2 sequences).

Από πειράματα που διεξήχθησαν, διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενεργής δραστηριότητας αντίστροφης μεταγραφάσης σε ώριμα σπερματοζωάρια, η οποία συνίσταται στην δημιουργία μορίων cDNA από RNA μόρια τα οποία εισάγονται εξωγενώς στο σπερματοζωά-

ριο (μέσω πρόσδεσης στην πλασματική μεμβράνη του). Το ερώτημα που ακολούθησε ήταν εάν οι προκύπτουσες αλληλουχίες συμπεριφέρονται σαν βιολογικές ενεργά ρετρο-γονίδια ή παράγουν μη-λειτουργικά προϊόντα.

Μερικά χαρακτηριστικά των αλληλουχιών αυτών που ήρθαν στο φως μέσω ενός πειράματος επώασης σπερματικών κυττάρων με πληθυσμούς RNA μορίων που μεταγράφησαν από μία κατασκευή (construct) που εξέφραζε το γονίδιο αναφοράς της β-γαλακτοζιδάσης (β-gal), είναι: 1) η σταθερή διατήρηση χαμηλού αριθμού αντιγράφων (< 1 αντίγραφο / γονιδίωμα), 2) η μωσαϊκή κατανομή τους, 3) η διατήρησή τους ως εξωχρωμοσωμικές δομές και 4) ο μη-Μενδελιανός τρόπος κληρονομής τους.

Η έκφραση της πρωτεΐνης του γονιδίου αναφοράς σε διάφορους ιστούς έδειξε για πρώτη φορά ότι μπορούν να προκύψουν "διαγονιδιακά" ποντίκια χρησιμοποιώντας RNA, αντί για DNA μόρια, μέσω μιας αυτογενούς διεργα-

σίας ρυθμιζόμενης από την αντίστροφη μεταγραφάση, την οποία ονομάσαμε "ανάστροφη" μεταφορά γονιδίων μέσω σπέρματος (sperm-mediated "reverse" gene transfer- SMRGT).

Το παραπάνω μοντέλο, προτείνει ότι η έκφραση ορισμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών σε υποθετικά διαγονιδιακά ζώα, δεν εξαρτάται μόνο από τα χρωμοσωμικά γονίδια, αλλά μπορεί να προέρχεται από την ροή RNA-ρυθμιζόμενων γενετικών πληροφοριών που παράγονται από το σύστημα ρετρο-μετάθεσης. Επομένως, ο ρόλος των σπερματοζωαρίων, δεν περιορίζεται απλά στην μεταφορά του γενετικού υλικού του αρσενικού κατά την γονιμοποίηση. Ο πληθυσμός μορίων RNA που μεταφέρεται από τα κύτταρα των σπερματοζωαρίων έχει αναγνωριστεί πρόσφατα ως κύριος ρυθμιστής σε έναν μηχανισμό μη-Μενδελιανής κληρονομής γενετικών χαρακτηριστικών.

