



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ :Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Η σημασία των μηχανισμών επιδιόρθωσης στον καρκίνο των ωοθηκών”

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΜΠΙΣΜΠΡΟΥΛΑ

ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Ιούλιος 2024

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και, όπου απαιτείται, έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: Κατερίνα Μπισμπιρούλα

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

κ. Μαρία Σαμαρά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

κ. Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

κ. Μαρία Σάτρα

Επίκουρη Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής Τμήματος Δημόσιας και
Ενιαίας Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με το πέρας της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Επιβλέπουσα, κ. Μαρία Σαμαρά, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στη Μοριακή Ιστοπαθολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα πολύ σημαντικό και ενδιαφέρον αντικείμενο και της οποίας η καθοδήγηση, η κριτική και η αμέριστη συμπαράσταση έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην περάτωση αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω το σεβασμό μου και να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπεύθυνο του συγκεκριμένου Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, καθώς με βοήθησε να διευρύνω τους γνωστικούς μου ορίζοντες και ήταν σε όλη τη διάρκεια καθ' όλα υποστηρικτικός.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. ΜαρίαΣάτρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής του Τμήματος Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τις γνώσεις που μας μετέδωσε κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος, καθώς για την όλη υποστήριξη και βοήθεια που προσέφερε τόσο σε εμένα όσο και σε όλους τους συμφοιτητές μου.

Ευχαριστώ ακόμη τους συμφοιτητές μου, που μέσα σε ένα κλίμα υγιούς άμιλλας με βοήθησαν να βελτιωθώ ως άτομο και ως επιστήμονας. Τέλος, θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την εμπιστοσύνη και την παρότρυνσή τους σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Κατερίνα Μπισμπιρούλα

«Η σημασία των μηχανισμών επιδιόρθωσης στον καρκίνο των ωοθηκών»

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΜΠΙΣΜΠΙΡΟΥΛΑ

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων:

κ. Μαρία Σαμαρά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος :

κ. Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλος :

κ. Μαρία Σάτρα

Επίκουρη Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής Τμήματος Δημόσιας και
Ενιαίας Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	7
Summary.....	8
Κεφάλαιο 1 ^ο : Ανατομία-Ιστολογία-Φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου	9
1.1. Ανατομία- Ιστολογία του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου.....	9
1.2 Φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου.....	17
1.2.1 Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος.....	18
1.2.2 Ο ωοθηκικός κύκλος.....	19
1.2.3 Ορμονική ρύθμιση του ωοθηκικού κύκλου.....	24
Κεφάλαιο 2 ^ο : Διαταραχές των ωοθηκών	27
2.1 Πολυκυστικές Ωοθήκες	27
2.2 Συνοδές διαταραχές	30
Κεφάλαιο 3 ^ο : Καρκίνος των ωοθηκών.....	34
3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	34
3.2 Παράγοντες κινδύνου	35
3.3 Ιστολογικοί-Μοριακοί Υπότυποι.....	37
3.4 Θεραπεία καρκίνου ωοθηκών.....	47
Κεφάλαιο 4 ^ο : Μηχανισμοί επιδιόρθωσης.....	48
4.1 Μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομήνουκλεοτιδίων (NucleotideExcisionRepair mechanism,NER).....	50
4.2 Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (BaseExcisionRepair, BER).....	54
4.3 Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης θραυσμάτων της διπλής έλικας του DNA (Double-strand BreakRepairmechanism).....	56
4.4 Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων (Mis-MatchRepair mechanism, MMR).....	59
Συμπεράσματα.....	66
Βιβλιογραφία.....	68

Περίληψη

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι μία ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων. Κάθε ιστολογικός υπότυπος έχει διακριτά μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά, με την πλειοψηφία των νεοπλασμάτων(90%) να είναι επιθηλιακής προέλευσης. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο στάδιο νόσου δεν ξεπερνά το 70%, ενώ αν η διάγνωση γίνει έγκαιρα η πενταετής επιβίωση μπορεί να φτάσει έως 91%. Η θεραπεία εκλογής στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι η χειρουργική επέμβαση, η οποία συνδυάζεται με την χημειοθεραπεία και στοχευμένες θεραπείες στον προχωρημένο ή στον υποτροπιάζον καρκίνο ωοθηκών αντίστοιχα. Τα κύτταρα διαθέτουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης ώστε να επιδιορθώνουν ποικίλων ειδών βλάβες στην αλληλουχία του DNA. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνουν να εμποδίζουν τη συσσώρευση μεταλλάξεων που προάγει τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Σε πολλούς συμπαγείς όγκους, μεταξύ αυτών και οι όγκοι των ωοθηκών, συχνά παρατηρείται ανεπάρκεια ως προς τη λειτουργία των συγκεκριμένων μηχανισμών επιδιόρθωσης, λόγω γενετικών ή επιγενετικών αλλαγών. Πλήθος μελετών αναφέρει συσχετίσεις πολυμορφισμών ή μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες επιδιόρθωσης με τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασμάτων. Οι κυριότεροι μηχανισμοί επιδιόρθωσης στους όγκους των ωοθηκών είναι οι μηχανισμοί εκτομής νουκλεοτιδίων(NER),εκτομής βάσεων(BER), επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων (MMR) και ομόλογου ανασυνδυασμού (HR).Οι ασθενείς με όγκους ωοθηκών και ανεπάρκεια των μηχανισμών επιδιόρθωσης BER και/ή MMR, ωφελούνται ενδεχομένως με την χρήση ανοσοθεραπείας και αναστολείς όπως το PD-L1, λόγω της δημιουργίας νεοαντιγόνων, ή της μικροδορυφορικής αστάθειας που δημιουργούνται αντιστοίχως. Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια του μηχανισμού HR φαίνεται να συνδέεται κυρίως με μεταλλάξεις στα *BRCA1/BRCA2* γονίδια, καθώς και σε άλλα γονίδια του HR μηχανισμού, τόσο στα γεννητικά όσο και στα σωματικά κύτταρα. Η αναγνώριση των όγκων που φέρουν *BRCA1/BRCA2* μεταλλάξεις είναι ιδιαίτερα κρίσιμος, καθώς οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν ως θεραπεία PARP αναστολείς. Η κατανόηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης και των αλληλεπιδράσεών τους δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή και απαιτούνται εκτενέστερες μελέτες για την αναζήτηση θεραπευτικών στόχων και την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος ωοθηκών, μηχανισμός επιδιόρθωσης, BRCA1/2 γονίδια, γενετικές αλλαγές, κληρονομικός καρκίνος

Summary

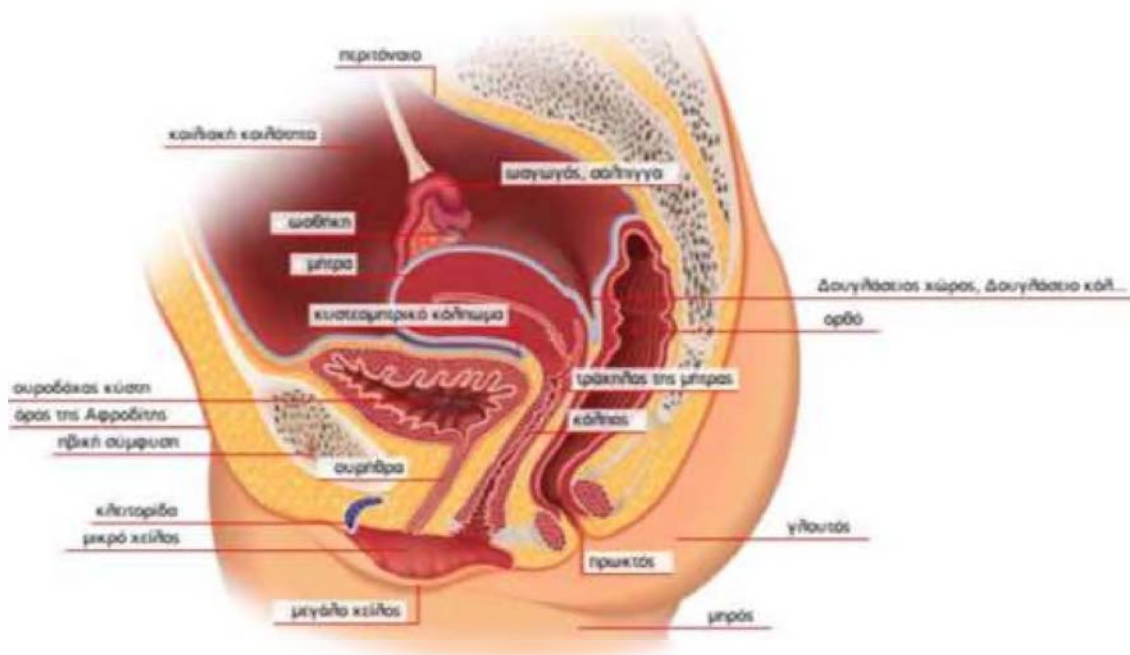
Ovarian cancer is a heterogeneous group of neoplasms. Each histological subtype has distinct morphological and molecular characteristics, while most neoplasms (90%) are of epithelial origin. The five-year survival of advanced-stage patients does not exceed 70%, while in cases with early diagnosis, the five-year survival can approach 91%. In the early stages of the disease, the treatment of choice is surgery, however in advanced or recurrent ovarian cancer surgery is in combination with chemotherapy and targeted therapies as well respectively. Cells possess repair mechanisms to repair various types of DNA damage. Thus, they succeed in preventing the accumulation of mutations that promote the carcinogenesis process. In solid tumors, including ovarian tumors, specific repair mechanisms are often deficient, due to genetic or epigenetic changes. Several studies report associations between polymorphisms or mutations in genes encoding repair proteins and the risk of developing neoplasms. The main repair mechanisms in ovarian tumors are nucleotide excision (NER), base excision (BER), mismatch repair (MMR), and homologous recombination (HR) mechanisms. Patients with ovarian tumors and deficiency of BER and/or MMR repair mechanisms may benefit from the use of immunotherapy and inhibitors such as PD-L1, due to neoantigens, or microsatellite instability presence respectively. In addition, HR deficiency appears to be mainly associated with mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes and other HR genes in germ and somatic cells. The identification of *BRCA1/BRCA2* mutated tumors is particularly critical, in these patients, as they can be treated with PARP inhibitors. The understanding of repair mechanisms and their interactions is not yet fully understood, thus more extensive studies are needed to search for therapeutic targets and their application in clinical practice.

Keywords: ovarian cancer, repair mechanism, BRCA1/2 genes, genetic changes, hereditary cancer

Κεφάλαιο 1^ο. Ανατομία–Ιστολογία-Φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου

1.1. Ανατομία- Ιστολογία του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου

Το αναπαραγωγικό σύστημα των θήλεων ατόμων (Female Reproductive Tract, FRT) έχει εξελιχθεί κατά τρόπο που επιτρέπει την αναπαραγωγή και διακρίνεται σε ανώτερο και κατώτερο γεννητικό σύστημα. Το κατώτερο γεννητικό σύστημα περιλαμβάνει το αιδοίο και τον κόλπο, ενώ στο ανώτερο γεννητικό σύστημα συμπεριλαμβάνονται ο τράχηλος της μήτρας, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες. Ο κόλπος, ο τράχηλος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες αποτελούν τα έσω γεννητικά όργανα, σε αντίθεση με τα έξω γεννητικά όργανα, τα οποία περιλαμβάνουν το αιδοίο με το εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης, τα μικρά και μεγάλα χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδρομο του κόλπου και τους μεγαλύτερους αδένες του προδρόμου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ανατομία αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου.

Το εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης αποτελεί έπαρμα του δέρματος και βρίσκεται μπροστά από την ηβική σύμφυση, πάνω από τα δύο ηβικά οστά της πυέλου. Έχει σχήμα ανεστραμμένου τριγώνου με τη βάση προς την κοιλία και την κορυφή προς τα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Καλύπτεται από δέρμα και διαθέτει υποδόριο λιπώδη συνδετικό ιστό. Το δέρμα καλύπτεται από τρίχες, η πυκνότητα και το μέγεθος των οποίων διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία (Chumhuri&Turco, 2021).

Τα μικρά χείλη είναι δύο λεπτές, μαλακές πτυχές του δέρματος εσωτερικά των μεγάλων χειλέων και είναι πλούσιες σε σμηγματογόνους αδένες. Θυμίζουν βλεννογόνο καθώς το δέρμα τους είναι άτριχο, ερυθρό και έφυργο. Έχουν μήκος 3-4 εκ. και εκτείνονται από την κλειτορίδα έως το κάτω χείλος του στομίου του κόλπου. Φέρουν χαλαρό συνδετικό ιστό, αγγεία και ακούσιους μύες. Οι σμηγματογόνοι αδένες εκκρίνουν σμήγμα, λιπαίνουν και αδιαβροχοποιούν το δέρμα του αιδοίου και μέσω βακτηριοκτόνων εκκρίσεων συμβάλλουν στην πρόληψη των λοιμώξεων. Τα μεγάλα χείλη του αιδοίου είναι δύο συμμετρικές πτυχές λιπώδους ιστού, μήκους 7-8 εκ., τα οποία σχηματίζουν τα πλευρικά όρια του αιδοίου και εκτείνονται από το εφηβαίο έως το περίνεο. Το δέρμα τους φέρει άφθονους ιδρωτοποιούς, σμηγματογόνους και οσμηγόνους αδένες και είναι πλούσιο σε υποδόριο λιπώδη συνδετικό ιστό. Στην εξωτερική τους επιφάνεια είναι σκουρόχρωμα και αναπτύσσουν τριχοφυΐα, ενώ η εσωτερική τους πλευρά είναι έφυγρη, ερυθρή και άτριχη.

Η κλειτορίδα είναι μια μικρή, ευαίσθητη δομή μήκους περίπου 0,5-3,5 εκ. Αποτελείται, όπως και το πέος, από ζεύγη επιμήκους στυτικού και αγγειακού ιστού που καλούνται σπυραγγώδη σωμάτια. Τα τελευταία μεταπίπτουν στο κατώτερο τμήμα της κλειτορίδας και συνεχίζουν προς τα πλάγια και εν τω βάθει (Chumduri&Turco, 2021). Κάτω από την κλειτορίδα βρίσκεται ο πρόδρομος του κόλπου. Βρίσκεται ανάμεσα στα μικρά χείλη και περιλαμβάνει τα στόμια της ουρήθρας, του κόλπου και των Bartholinian αδένων. Ο πρόδρομος του κόλπου περικλείεται από τα μικρά χείλη και είναι ορατός όταν αυτά διαχωρίζονται (Alzamil et al., 2021). Η ουρήθρα βρίσκεται ακριβώς κάτω από την κλειτορίδα και έχει μήκος περίπου 4 εκατοστά. Περιλαμβάνεται στο αιδοίο, αν και δεν σχετίζεται με την αναπαραγωγική δραστηριότητα, αλλά αποτελεί θέση διέλευσης των ούρων και συνδέεται με την ουροδόχο κύστη.

Ο κόλπος περιβάλλεται από δύο εκτεταμένους βολβούς στυτικού και αγγειακού ιστού, οι οποίοι καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος του περιφερικού τμήματος στο τοίχωμα του κόλπου. Αν και δεν είναι γνωστός ο ρόλος τους φαίνεται ότι προσφέρουν πρόσθετη στήριξη επιτρέποντας να διατηρείται η σταθερότητα κατά τη διείσδυση. Επιπλέον, οι Bartholinian αδένες είναι δύο μικροί αδένες σε μέγεθος μπιζελιού που βρίσκονται στο οπισθοπλάγιο τοίχωμα του κόλπου. Το έξω στόμιο του εκφορητικού τους πόρου καταλήγει στον πρόδρομο και συμβάλλει στη λίπανση κατά τη διάρκεια της επαφής.

Ο υμένας είναι μια λεπτή, ελαστική, βλεννώδης μεμβράνη που καλύπτει εν μέρει την είσοδο του κόλπου. Δε φαίνεται να έχει συγκεκριμένη φυσιολογική λειτουργία ή σκοπό. Οι φυσιολογικές παραλλαγές του υμένα κυμαίνονται από λεπτός και ελαστικός έως παχύς και πιο άκαμπτος- ή μπορεί επίσης να απουσιάζει εντελώς (Alzami et al., 2021). Είναι συνήθως διαπερατός, καθώς επιτρέπει να περάσει η έμμηνη ρύση. Πρόκειται ουσιαστικά για πτυχή του βλεννογόνου, η οποία περιβάλλει κυκλοτερώς το στόμιο του κόλπου και φέρει αγγεία και νεύρα.

Το περίνεο είναι μία μικρή έκταση του δέρματος, η οποία ξεκινά από το κάτω μέρος του αιδοίου και εκτείνεται μέχρι τον πρωκτό. Πρόκειται για μία περιοχή η οποία εκτείνεται από τα εξωτερικά γεννητικά όργανα έως τον πρωκτό. Έχει σχήμα ρόμβου και διαθέτει τρεις στιβάδες μυών οι οποίοι σταματούν τη ροή των ούρων. Το περίνεο σε ορισμένες γυναίκες μπορεί να αποσχιστεί κατά τη διάρκεια της γέννησης ενός βρέφους και αυτό είναι απολύτως φυσικό, ενώ ορισμένοι γιατροί ενδέχεται να κόψουν προληπτικά το περίνεο με την αιτιολογία ότι το "σχίσιμο" μπορεί να είναι πιο επιβλαβές από μια ακριβή τομή με νυστέρι (Alzamil et al., 2021).

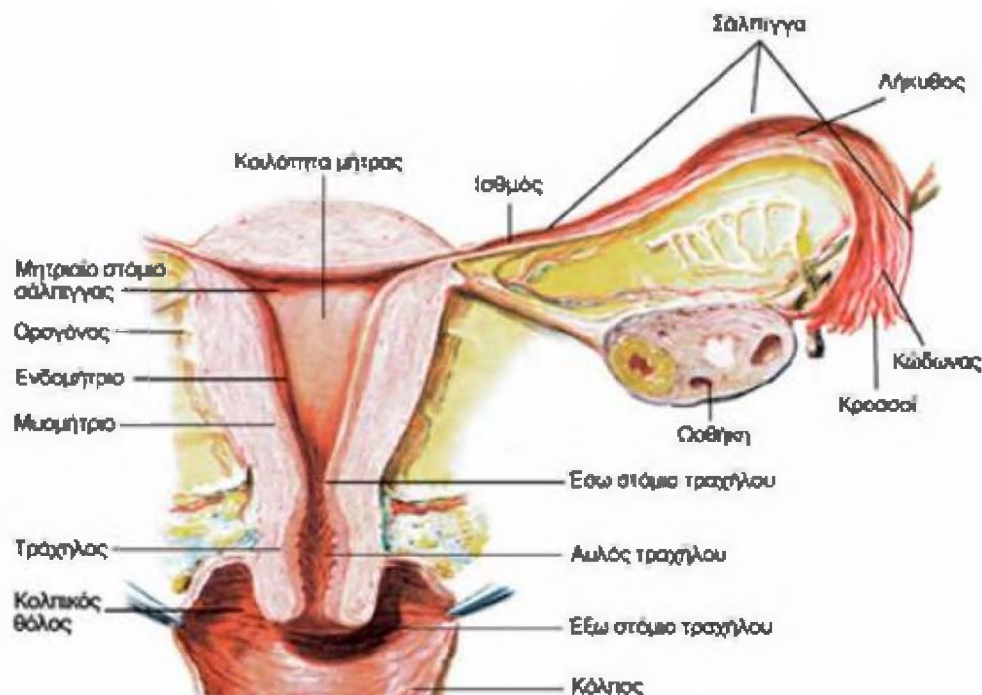
Τα έσω γεννητικά όργανα συμπεριλαμβάνουν τον κόλπο, τον τράχηλο, τη μήτρα, τις σάλπιγγες και τις ωothήκες. Ο κόλπος είναι ένας κυλινδρικός, ινομυώδης σωλήνας που συνδέει τη μήτρα και συγκεκριμένα τον τράχηλο αυτής, με το αιδοίο και επενδύεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Το τοίχωμα του κόλπου περιέχει δεσμίδες λείων μυϊκών ινών οι οποίες είναι κυκλικά διατεταγμένες. Βρίσκεται στη μέση γραμμή του περινέου, μεταξύ της ουροδόχου κύστης και του ορθού. Επειδή συναντάται σε ορθή γωνία με τον τράχηλο της μήτρας, το πρόσθιο τοίχωμα είναι περίπου 2,5 εκατοστά μικρότερο από το οπίσθιο τοίχωμα (περίπου 7 εκ.), το οποίο είναι περίπου 9 εκατοστά. Παρουσιάζει μεγάλη ελαστικότητα καθώς περιέχει πυκνό, ινοκολλαγονώδη συνδετικό ιστό, πλούσιο σε ελαστικές ίνες. Το επιθήλιο που επενδύει τον κόλπο φέρει εγκάρσιες πτυχές, οι οποίες σε συνδυασμό με τις άφθονες ελαστικές ίνες επιτρέπουν την ελαστικότητα και τη διάταση του κόλπου κατά τη διάρκεια του τοκετού. Ο κόλπος δεν διαθέτει δικούς του αδένες, αλλά διατηρείται έφυγρος μέσω των εκκρίσεων που παράγονται από αδένες της μήτρας και του τραχήλου. Διαιρείται σε στόμιο (κάτω άκρο), σώμα (ενδιάμεσο τμήμα) και θόλο (άνω άκρο).

Τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τον κόλπο παρουσιάζουν κυκλικές αλλαγές, οι οποίες σχετίζονται με τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη και τα ανδρογόνα. Ο βλεννογόνος υφίσταται επίδραση των ορμονών και η χορήγηση οιστρογόνων, ακόμη και εξωγενώς, αναδομεί τα τοιχώματα του κόλπου. Μετά την ωοθυλακιωρηξία το επιθήλιο του κόλπου είναι πυκνό και πλούσιο σε γλυκογόνο, ενώ τόσο πριν την εφηβεία, όσο και μετά την εμμηνόπαυση, λόγω έλλειψης των οιστρογόνων απουσιάζει το γλυκογόνο. Επιπρόσθετα, στον κόλπο υπάρχουν φυσιολογικά οι βάκιλοι του Doderlein, οι οποίοι διασπούν το γλυκογόνο, παράγεται γαλακτικό οξύ και διατηρείται η οξύτητα του κόλπου (pH=4,5). Με τον τρόπο αυτό παρέχεται προστασία στον κόλπο. Οποιαδήποτε αλλαγή στο pH του κόλπου, η οποία μπορεί να προκληθεί από συχνές πλύσεις, αντιμικροβιακή θεραπεία ή αποσμητικά ταμπόν, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του κόλπου σε εισβάλλοντα παθογόνα (Heremans et al., 2021).

Ο τράχηλος της μήτρας αποτελεί το κατώτερο τμήμα της. Πρόκειται για έναν ινομυώδη, κυλινδρικό σωλήνα με ένα εσωτερικό άνοιγμα κοντά στο σώμα της μήτρας που ονομάζεται εσωτερικό οστό και ένα άνοιγμα προς τον κόλπο που ονομάζεται εξωτερικό οστό. Διακρίνεται σε εξωτράχηλο και ενδοτράχηλο και διαθέτει δύο είδη επιθηλίων. Το τμήμα του τραχήλου προς τον κόλπο (εξωτράχηλος) καλύπτεται περιφερικά από πλακώδες επιθήλιο και αποτελείται από μία κυρτή, στρογγυλή επιφάνεια με το έξω τραχηλικό στόμιο. Ο ενδοτράχηλος εκτείνεται από το έσω έως το έξω τραχηλικό στόμιο και επενδύεται από

κυλινδρικό, αδενικό επιθήλιο το οποίο παράγει βλέννη. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία του θήλεος ατόμου το αδενικό επιθήλιο μετατρέπεται συνεχώς σε πλακώδες (μετάπλαση). Ο βλεννογόνος του τραχήλου λιπαίνει τον κόλπο, λειτουργεί ως βακτηριοστατικός παράγοντας, επιτρέπει τη διατήρηση ενός αλκαλικού περιβάλλοντος, το οποίο προστατεύει το σπέρμα από την οξύτητα του κόλπου και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παράγει ένα βλεννώδες πώμα (Heremans et al., 2021).

Η μήτρα είναι ένα κοίλο, μυώδες όργανο με απιοειδές σχήμα. Έχει πάχος περίπου 2,5 εκ., πλάτος 5 εκ. και μήκος 7,5 εκατοστά. Προέρχεται από τη συνένωση των δύο παραμεσονεφρικών πόρων του Müller. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μήτρα μπορεί να εκταθεί και να διευρυνθεί σημαντικά. Σε μία ενήλικη γυναίκα το βάρος της είναι περίπου 75 γραμμάρια και μπορεί να φτάσει περισσότερο από 900 γραμμάρια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μήτρα στηρίζεται από μυς και συνδέσμους και αιματώνεται από τις μητρίαίες αρτηρίες. Με το πέρας της εγκυμοσύνης, επιστρέφει σχεδόν εξ ολοκλήρου στο προηγούμενο βάρος, μέγεθος και σχήμα της. Η θέση της μήτρας ποικίλλει, αλλά συνήθως βρίσκεται μεταξύ της ουροδόχου κύστης και του ορθού. Υποστηρίζεται από δύο σημαντικά ζεύγη συνδέσμων, τον στρογγυλό και τον πλατύ σύνδεσμο. Η μήτρα ανατομικά διαιρείται σε τρία μέρη: το σώμα (ανώτερο τμήμα), τον τράχηλο και τον ισθμό που διακρίνει το σώμα από τον τράχηλο. Ο ισθμός είναι το στενό τμήμα του σώματος της μήτρας που αντιστοιχεί στο έσω τραχηλικό στόμιο. Το σώμα της μήτρας φέρει παχύ μυϊκό τοίχωμα, το οποίο περικλείει την κοιλότητα της μήτρας. Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από τρεις χιτώνες, έναν λεπτό, ορογόνο χιτώνα εξωτερικά (περιτόναιο), τη μέση μυϊκή στιβάδα (μυομήτριο) και μία λεπτή, εσωτερική βλεννογόνο στιβάδα, το ενδομήτριο, το οποίο επενδύει εσωτερικά την κοιλότητα της μήτρας (Heremans et al., 2021) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Τα έσω γεννητικά όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου (τροποποιημένη από R. Netter).

Το τμήμα της μήτρας με τον μεγαλύτερο όγκο είναι το μυομήτριο, το οποίο φέρει αλληλοεπικαλυπτόμενες και διαπλεκόμενες μεταξύ τους λείες μυϊκές ίνες ανάμεσα σε χαλαρό συνδετικό ιστό, αγγεία και νεύρα. Οι λείες μυϊκές ίνες εξωτερικά έχουν επιμήκη και εσωτερικά κυκλωτερή διάταξη. Εσωτερικά η μήτρα επενδύεται από το ενδομήτριο, αδενικού τύπου επιθήλιο, το οποίο, υπό την επίδραση ορμονών που παράγονται από τις ωοθήκες, υφίσταται κυκλικές, μηνιαίες μεταβολές που περιλαμβάνουν απόπτωση της λειτουργικής στιβάδας (επιφανειακή στιβάδα) και εκ νέου αναγέννησή της από την βαθύτερη στιβάδα (βασική). Το ενδομήτριο επενδύεται από μονόστιβο, κυλινδρικό επιθήλιο με εγκολπώσεις, οι οποίες εξελίσσονται σε ενδομητρικούς αδένες. Οι λειτουργίες της μήτρας είναι οι ακόλουθες: η έμμηνος ρύση, η οποία ξεκινά από την εφηβεία και σταματά στην εμμηνόπαυση, η εγκυμοσύνη, κατά την διάρκεια της οποίας η μήτρα στηρίζει και συμβάλλει στην ανάπτυξη του εμβρύου και επιπλέον ο τοκετός, κατά τη διάρκεια του οποίου οι μυς της μήτρας συστέλλονται και ο τράχηλος διαστέλλεται διευκολύνοντας την εξώθηση του εμβρύου.

Κάθε μήνα, όταν απελευθερώνεται ένα νέο ωάριο, ο τράχηλος παράγει βλέννα που ευνοεί την κίνηση του σπέρματος και διαστέλλεται τόσο ώστε να επιτρέπει τη διέλευση του σπέρματος και τη γονιμοποίηση του ωαρίου, το οποίο στη συνέχεια εμφυτεύεται στη μήτρα.

Σε όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, το αναπαραγωγικό σύστημα πρέπει να επιτύχει μία λεπτή ισορροπία επιτρέποντας ταυτόχρονα τη διέλευση ξένου σπέρματος και την προστασία των ιστών του από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών (Stejskalova et al., 2021).

Οι σάλπιγγες ή αλλιώς ωαγωγοί είναι κοίλα όργανα, τα οποία εκτείνονται πλευρικά από το σώμα της μήτρας. Έχουν σχήμα επιμήκους σωληνίσκου μήκους περίπου 10-13 εκ. και εξωτερικής διαμέτρου μικρότερης του ενός εκατοστού. Σε κάθε σάλπιγγα διακρίνονται τέσσερα τμήματα: ο ισθμός, το διάμεσο τμήμα της σάλπιγγας (ενδομήτριο), η λήκυθος και ο κώδωνας που στο άκρο του υπάρχουν οι κροσσοί. Οι σάλπιγγες μεταφέρουν το ωάριο από την ωοθήκη στη μήτρα με τη σύσπαση των κροσσών. Οι τελευταίοι είναι τριχοειδείς προεξοχές που επενδύουν τις σάλπιγγες και δημιουργούν το κατάλληλο περιβάλλον για την γονιμοποίηση. Στον αυλό της σάλπιγγας γίνεται η γονιμοποίηση του ωαρίου από ένα μόνο σπερματοζωάριο, μεταξύ των πολλών που έχουν φθάσει μέσω του τραχήλου και της μήτρας. Χρειάζονται περίπου πέντε ημέρες για να διανύσει το ωάριο απόσταση 10 εκ. από την ωοθήκη έως τη μήτρα (Hereman et al., 2021). Το κροσσωτό επιθήλιο και οι περισταλτικές κινήσεις του μυϊκού τοιχώματος επιτρέπουν την προώθηση ωαρίου και σπερματοζωαρίων.

Το εσωτερικό των σαλπιγγών επενδύεται από επιθήλιο με κυλινδρικά, κροσσωτά και εκκριτικά κύτταρα. Τα κροσσωτά συμβάλλουν στη μεταφορά του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου, ενώ τα εκκριτικά στην ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου. Η πλειοψηφία των κροσσωτών κυττάρων απαντάται στη λήκυθο (65-75%), το μικρότερο ποσοστό απαντάται στον ισθμό (15-20%), ενώ απουσιάζουν τελείως στο διάμεσο τμήμα της σάλπιγγας. Τα εκκριτικά κύτταρα παράγουν εκκρίσεις που περιέχουν διάφορες πρωτεΐνες, ασβέστιο, μαγνήσιο, όξινη και αλκαλική φωσφατάση και θρεπτικά συστατικά που θρέφουν το ζυγωτό κατά τις πρώτες 4-5 ημέρες της ζωής του, καθώς προωθείται προς τη μήτρα για εμφύτευση. Εξωτερικά οι σάλπιγγες καλύπτονται από ορογόνο χιτώνα. Υπό τον ορογόνο συναντάμε το μυϊκό τοίχωμα, το οποίο είναι λεπτό στη λήκυθο και στον κώδωνα και παχύ στον ισθμό και εσωτερικά του μυϊκού τοιχώματος υπάρχει ο βλεννογόνος.

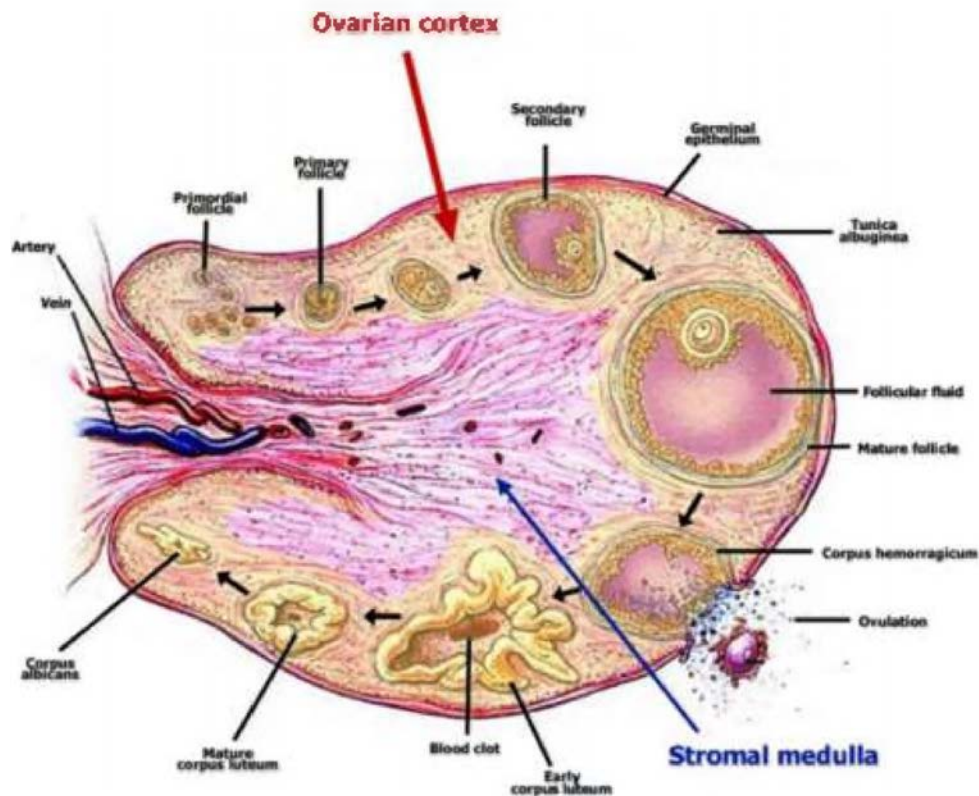
Οι ωοθήκες αποτελούν τους γεννητικούς αδένες του θήλεος ατόμου. Πρόκειται για όργανα με διπλή λειτουργία, καθώς παράγουν τους γαμέτες και τις ορμόνες που σχετίζονται με τη διαδικασία της αναπαραγωγής (οιστρογόνα, προγεστερόνη). Οι ωοθήκες των θήλεων ατόμων έχουν παρόμοια εμβρυολογική προέλευση με τους όρχεις στα αρρενα άτομα. Όσον αφορά τη μορφολογία τους, έχουν ωοειδές σχήμα και διαστάσεις 1εκ x 2εκ x 3 εκ σε πάχος, πλάτος και μήκος κατά αντιστοιχία και χρώμα ιριδίζον λευκό προς γκρι. Βρίσκονται εντός

της πυελικής κοιλότητας και υποστηρίζονται από το μεσοβράγχιο, μια προέκταση του περιτοναίου που συνδέει τις ωοθήκες με τον πλατύ σύνδεσμο. Από το ίδιο το μεσοβράγχιο εκτείνεται ο ανασταλτικός σύνδεσμος που περιέχει τα αιμοφόρα και λεμφαγγεία των ωοθηκών. Τέλος, η ίδια η ωοθήκη συνδέεται με τη μήτρα μέσω του ωοθηκικού συνδέσμου (Nikolakopoulou&Turco, 2021). Το βάρος των ωοθηκών κυμαίνεται από 3 έως 10 γραμμάρια, ενώ το μέγεθός τους μεταβάλλεται, καθώς επηρεάζεται τόσο από τις ορμόνες που παράγονται ανάλογα με τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, όσο και από εξωγενώς χορηγούμενα ορμονικά σκευάσματα.

Η κάθε ωοθήκη καλύπτεται εξωτερικά από μονοστιβοκυβοειδές επιθήλιο, το οποίο ακουμπά σε ένα στρώμα πυκνού συνδετικού ιστού που καλείται ελυτροειδής χιτώνας. Κάτω από τον ελυτροειδή χιτώνα απαντάται ο φλοιός (εξωτερικό τμήμα ωοθήκης) και εσωτερικά αυτού βρίσκεται ο μυελός (κεντρικά ωοθήκης). Το κυρίως τμήμα της ωοθήκης είναι το στρώμα το οποίο περιέχει πυκνά, ατρακτοειδή κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες. Ανάμεσα από τα στρωματικά κύτταρα υπάρχουν δικτυωτές και κολλαγόνες ίνες. Στο στρώμα παράγονται τα κύτταρα της έσω και έξω θήκης, εκκρίνονται στεροειδείς ορμόνες και παρέχει στήριξη. Τα ωάρια αναπτύσσονται στην εξωτερική στιβάδα του στρώματος και το καθένα περιβάλλεται από υποστηρικτικά κύτταρα. Το σύνολο του ωοκυττάρου και των υποστηρικτικών κυττάρων που το περιβάλλουν συγκροτούν το ωοθυλάκιο. Στον μυελό, κεντρικά των ωοθηκών, απαντούν κυρίως αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα,

(Εικόνα 3) (Nikolakopoulou&Turco, 2021).

Αναφορικά με τη λειτουργία των ωοθηκών, στις ωοθήκες γίνεται η αποθήκευση, η ωρίμανση και η απελευθέρωση των ωαρίων κατά την ωοθυλακιορρηξία. Ταυτόχρονα δρουν ως ενδοκρινείς αδένες και εκκρίνουν κυρίως οιστρογόνα, υπό την επίδραση των ορμονών της υπόφυσης και συγκεκριμένα της θυλακιοτρόπου (FSH, follicle-stimulating hormone) και της ωχρινοτρόπου (LH, luteinizing hormone) ορμόνης. Οι ωοθήκες αποτελούν και χώρους ωοθυλακίων σε διάφορες φάσεις ωρίμανσης (αρχέγονα, πρωτογενή, δευτερογενή).



Εικόνα 3. Ανατομία της ωοθήκης (Silvestris etal, 2020)

Κατά τη γέννηση εκτιμάται ότι υπάρχουν περίπου 2 εκατομμύρια ωάρια. Πολλά ωάρια εκφυλίζονται μέχρι την εφηβεία, οπότε απομένουν μερικές χιλιάδες. Στην αρχή της ήβης απομένουν περίπου 300.000-400.000 ωάρια, από τα οποία έχει υπολογισθεί ότι μόλις 400 περίπου ωάρια ωριμάζουν αρκετά, ώστε να γονιμοποιηθούν. Σε κάθε ωοθυλακιορρηξία απελευθερώνεται ένα ωάριο το οποίο εάν γονιμοποιηθεί θα εξελιχθεί σε έμβρυο. Το ωοθυλάκιο στη συνέχεια μετατρέπεται σε ωχρο σωματίο, το οποίο παράγει προγεστερόνη και 14 ημέρες μετά μετατρέπεται σε λευκό σωματίο με εξαίρεση εάν υπάρξει εγκυμοσύνη, καθώς τότε μεταπίπτει σε ωχρο σωματίο κύησης (Heremans etal., 2021).

1.2 Φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου

Το γεννητικό σύστημα θήλεος, εκτός από το ρόλο του στην αναπαραγωγική λειτουργία, μέσω της ενδοκρινικής του δράσης επιδρά σε πλήθος βιολογικών διεργασιών. Ως εκ τούτου έχει τεράστια σημασία και πρέπει να προφυλάσσεται από την έκθεση σε ποικίλα νοσήματα. Οι συνήθεις νόσοι του γεννητικού συστήματος των θήλεων ατόμων περιλαμβάνουν ποικίλες λοιμώξεις, ενδομητρίωση, ινομώματα, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

(PolyCysticOvarySyndrome, PCOS), προεκλαμψία και διάφορους τύπους καρκίνου. Δυστυχώς, η παθοφυσιολογία πολλών από τα συχνά νοσήματα του γεννητικού συστήματος δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Οι κυκλικές αλλαγές στα θήλεα άτομα δίνουν το έναυσμα για τον εμμηνορρησιακό κύκλο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την τακτική αποβολή και ανανέωση του ενδομητρίου. Η διάρκεια αυτών των κύκλων ποικίλλει επίσης από είδος σε είδος. Ο εμμηνορρησιακός κύκλος στον άνθρωπο διαρκεί 28 ημέρες, ενώ στα τρωκτικά 4,5 ημέρες (Stejskalova et al., 2021). Διαφορές μεταξύ των ειδών υπάρχουν σχετικά με το pH του κόλπου. Στον άνθρωπο το pH του κόλπου είναι όξινο ($\text{pH} = 4,5$) και κατοικεί υψηλός πληθυσμός από γαλακτοβάκιλλους, σε άλλα, μη ανθρώπινα είδη, το pH μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 5,4 και 7,8. Διαφορές παρατηρούνται επίσης και ως προς την οργάνωση του πλακούντα μεταξύ τρωκτικών και ανθρώπων (Chumduri & Turco, 2021).

1.2.1 Ο εμμηνορρησιακός κύκλος

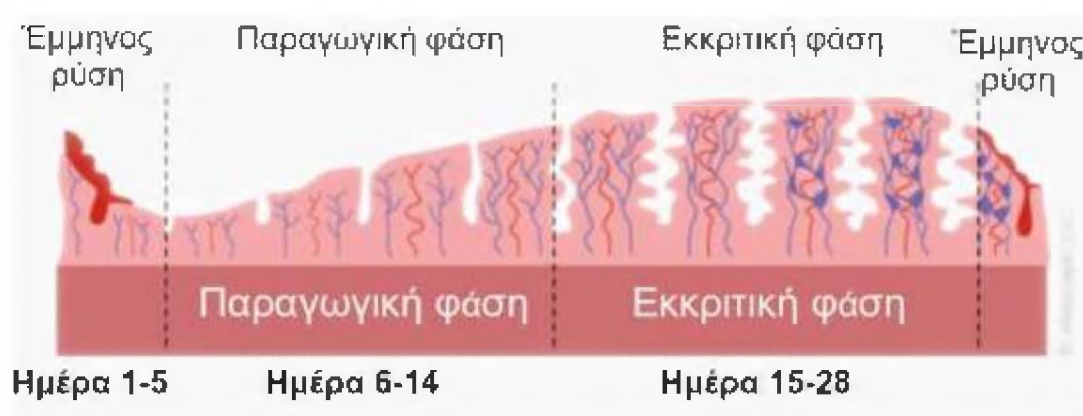
Ο εμμηνορρησιακός κύκλος διαρκεί περίπου 28 ημέρες με έναρξη την ημέρα που εμφανίζεται η έμμηνος ρύση. Η τελευταία διαρκεί περίπου 4-5 ημέρες και στο στάδιο αυτό αποπίπτει η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου, με τη μορφή της αιμορραγίας, και αντικαθίσταται από νέα λειτουργική στιβάδα στον επόμενο κύκλο. Στη συνέχεια, ακολουθεί η παραγωγική φάση, από την 6^η έως και τη 14^η ημέρα του κύκλου.

Στην παραγωγική φάση το ενδομήτριο αναγεννάται. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής το ενδομήτριο παχύνεται, αναπτύσσονται τα ωοθυλάκια υπό την επίδραση των οιστρογόνων και παράλληλα αυξάνουν σε μέγεθος οι αδένες του ενδομητρίου. Αρχικά, η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου περιέχει πυκνό στρώμα και κοντούς, σωληνοειδείς αδένες, οι οποίοι στη συνέχεια επιμηκύνονται και επενδύονται από κυλινδρικό επιθήλιο. Το στρώμα που υπάρχει μεταξύ των αδένων γίνεται οίδηματώδες και παρατηρείται πλήθος μιτώσεων. Προς το τέλος της παραγωγικής φάσης το επιθήλιο γίνεται ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό, το στρώμα δεν είναι τόσο πυκνό και οι αδένες γίνονται ελικοειδείς. Συχνά, στη φάση αυτή παρατηρούνται ερυθροκύτταρα εκτός των τριχοειδών αγγείων και μικρή αιμορραγία.

Η εκκριτική φάση διαρκεί από τη 15^η έως και την 28^η ημέρα του κύκλου. Στο στάδιο αυτό τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη που εκκρίνονται από το ωχρό σωματίδιο επιδρούν

στο ενδομήτριο. Η επίδραση της προγεστερόνης ειδικότερα προκαλεί την έκκριση γλυκογόνου εντός των αδένων, γεγονός που διευκολύνει την εμφύτευση του εμβρύου. Στο στάδιο αυτό οι αδένες υπερελικτώνονται και τα αγγεία φθάνουν μέχρι την επιφάνεια του ενδομητρίου. Το στρώμα γίνεται ακόμη πιο οιδηματώδες και στο ενδομήτριο διακρίνονται σαφώς η βασική και η λειτουργική στιβάδα. Στη βασική στιβάδα περιέχονται τα εν τω βάθει τμήματα των αδένων, ενώ το υπόλοιπο μέρος τους απαντά στην λειτουργική στιβάδα. Προς το τέλος του κύκλου, το επιφανειακό τμήμα της λειτουργικής στιβάδας συρρικνώνεται. Τα ελικοειδή πλέον αγγεία συσπώνται και οδηγούν σε ισχαιμία των επιπολής στιβάδων. Καθώς αυξάνονται τα επίπεδα των οιστρογόνων, τα αγγεία διευρύνονται, αιμορραγούν και η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου αποπίπτει.

Προς το τέλος της εκκριτικής φάσης το πάχος του ενδομητρίου λεπταίνει και οι αλλοιώσεις υποστρέφουν, καθώς πέφτουν τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης στο αίμα.



Εικόνα 4. Φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου. (Εμμηνορρύση – Αλμαλόγλου Κωνσταντίνος).

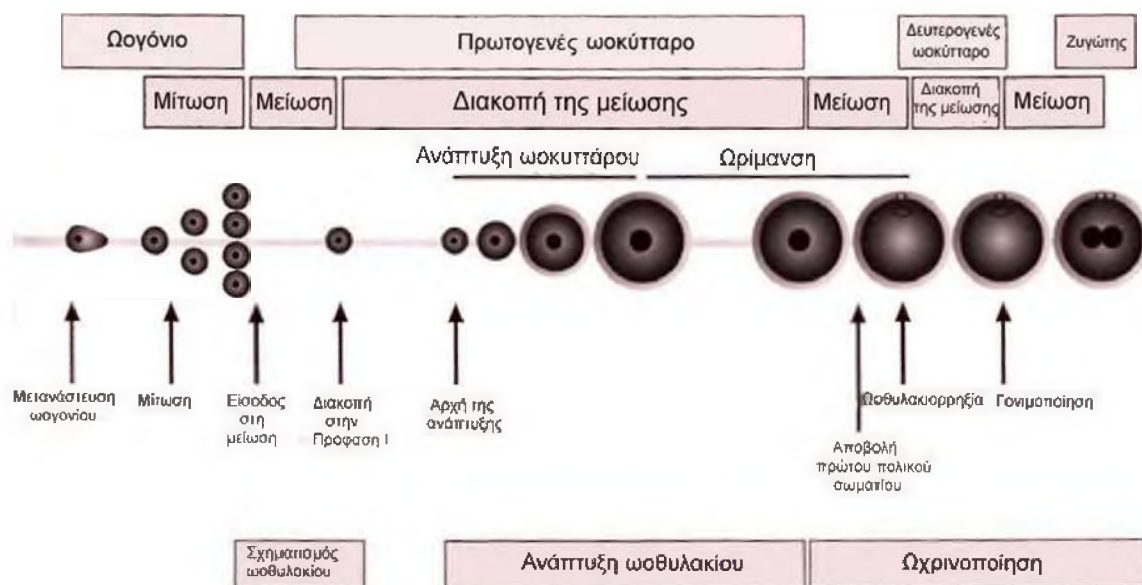
1.2.2 Ο ωοθηκικός κύκλος

Ο ωοθηκικός κύκλος είναι ένα σύνολο προβλέψιμων αλλαγών στα ωάρια και τα ωοθυλάκια των ωοθηκών. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία, ο ωοθηκικός κύκλος διαρκεί κι αυτός περίπου 28 ημέρες, συσχετίζεται αλλά δεν είναι ταυτόσημος με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Στον ωοθηκικό κύκλο λαμβάνουν χώρα δύο αλληλένδετες διαδικασίες: η ωογένεση (παραγωγή γαμετών) και η ωοθυλακιογένεση (αύξηση και ανάπτυξη των ωοθυλακίων των ωοθηκών). Ο ωοθηκικός κύκλος περιλαμβάνει επίσης τρεις φάσεις: την παραγωγική φάση, την ωοθυλακιόρρηξη και την εκκριτική φάση (Azziz, 2018).

Η γαμετογένεση στα θήλεα άτομα καλείται ωογένεση. Η διαδικασία αρχίζει με τα ωοθηκικά βλαστικά κύτταρα ή ωογόνια. Σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης και διαιρούνται μέσω της μίτωσης, όπως οι σπερματογονίες στους όρχεις. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις σπερματογονίες, οι ωογονίες σχηματίζουν πρωτογενή ωάρια στην εμβρυϊκή ωοθήκη πριν από τη γέννηση. Κατά τη διάρκεια ανάπτυξης της ωοθήκης, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, τα οποία καλούνται πλέον ωογόνια, πολλαπλασιάζονται γρήγορα με μιτωτικές διαιρέσεις. Κατά την 6^η-7^η εβδομάδα της κύησης ο αριθμός τους είναι περίπου 10.000 ωογόνια και στην 8^η εβδομάδα της κύησης φθάνουν τις 600.000. Κατά την 20^η εβδομάδα του εμβρύου, υπερσχύουν οι μιτώσεις με αποτέλεσμα τα ωογόνια να φτάνουν σε αριθμό τα 7 εκατομμύρια. Αυτά τα πρωτογενή ωοκύτταρα στη συνέχεια σταματούν στο στάδιο της μείωσης I, στάδιο το οποίο συνεχίζει κατά την εφηβεία και έως την ολοκλήρωση της αναπαραγωγικής ηλικίας (εμμηνόπαυση).

Η ατρησία είναι η διαδικασία καταστροφής των ωογονίων. Κατά τον 7^ο μήνα της κύησης, όλα τα ωογόνια μέσω της μείωσης έχουν μετατραπεί σε αρχέγονα ωοθυλάκια. Ο αριθμός των πρωτογενών ωαρίων που υπάρχουν στις ωοθήκες μειώνεται από ένα έως δύο εκατομμύρια κατά τη γέννηση, σε περίπου 400.000 κατά την εφηβεία. Πρακτικά μία ενήλικη γυναίκα έχει χάσει περίπου το 80% των γεννητικών κυττάρων που είχε στην εμβρυϊκή της ζωή, και μέχρι την ηλικία των 70 περίπου ετών τα ωοθυλάκια εξαφανίζονται.

Η έναρξη της ωορρηξίας - απελευθέρωση ενός ωαρίου από την ωοθήκη- σηματοδοτεί τη μετάβαση από την εφηβεία στην αναπαραγωγική ωρίμανση. Σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, η ωορρηξία λαμβάνει χώρα περίπου μία φορά κάθε 28 ημέρες. Η μείωση αρχίζει περίπου την 8^η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής και διακόπτεται στο στάδιο της διπλοταινίας (πρόφαση πρώτης μειωτικής διαίρεσης). Το πρωτογενές ωοκύτταρο περιβάλλεται από ένα στρώμα επίπεδων θυλακικών κυττάρων συγκροτώντας το πρωτογενές ωοθυλάκιο. Λίγο πριν την ωορρηξία, ένα κύμα ωχρινοτρόπου ορμόνης πυροδοτεί την επανέναρξη της διαδικασίας της μείωσης στο πρωτογενές ωοκύτταρο και αρχίζει η μετάβαση από το πρωτογενές στο δευτερογενές ωοκύτταρο (Εικόνα 5).

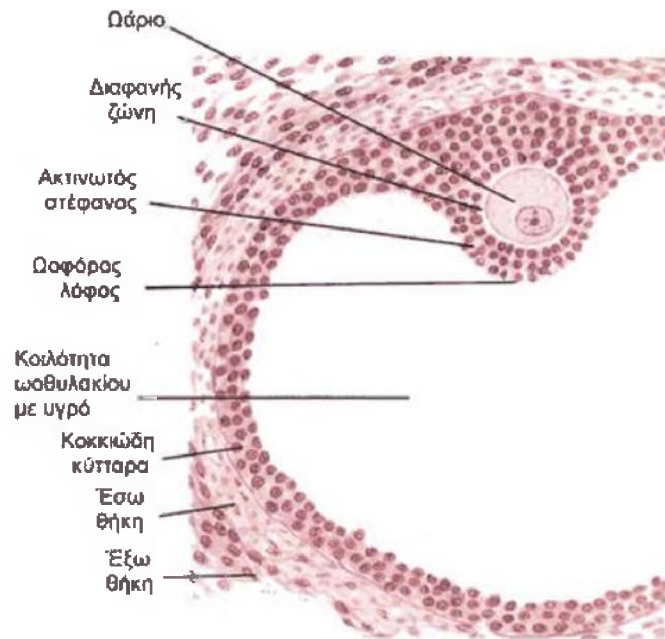


Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση ανάπτυξης και ωρίμανσης ωοκυττάρου

(<https://www.eugonia.com.gr>)

Στην πρώτη μειωτική διαίρεση πριν την ωοθυλακιορρηξία το κυτταρόπλασμα του πρωτογενούς ωοκυττάρου διαιρείται άνισα. Συγκεκριμένα, το ένα θυγατρικό κύτταρο είναι πολύ μεγαλύτερο από το άλλο. Το μεγαλύτερο κύτταρο είναι το δευτερογενές ωοκύτταρο ή ωάριο, το οποίο παραλαμβάνει σχεδόν εξολοκλήρου το κυτταρόπλασμα και εγκαταλείπει την ωθήκη κατά την ωορρηξία. Το μικρότερο κύτταρο, ονομάζεται πρώτο πολικό σωματίο και περιέχει ελάχιστο κυτταρόπλασμα και τον μισό αριθμό των ομολόγων χρωμοσωμάτων. Το πολικό σωματίο μπορεί να μην ολοκληρώσει ή να ολοκληρώσει την μείωση και να παράγει δεύτερα πολικά σώματα- σε κάθε περίπτωση, τελικά αποσυντίθεται. Επομένως, παρόλο που η ωογένεση παράγει έως και τέσσερα κύτταρα, μόνο το ένα επιβιώνει (Azziz, 2018).

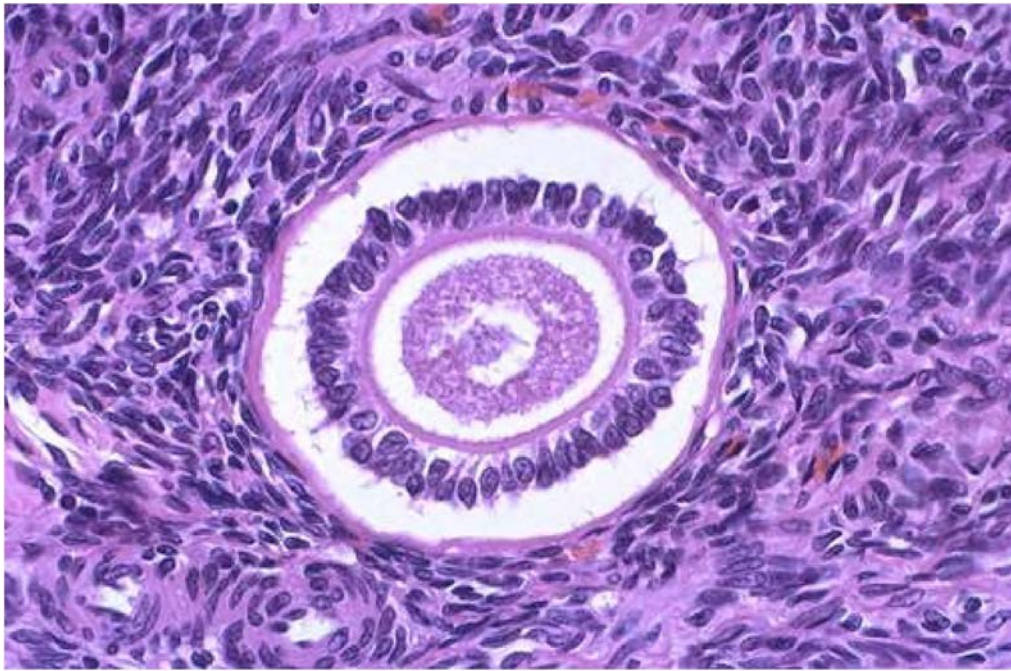
Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης τα ζεύγη των ομολόγων χρωμοσωμάτων κατανέμονται εξίσου στα δύο νέα, ανισομεγέθη κύτταρα. Η μειωτική διαίρεση του δευτερογενούς ωοκυττάρου ολοκληρώνεται μόνο εάν ένα σπερματοζωάριο καταφέρει να διεισδύσει διατρύπώντας τη διάφανη ζώνη και την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωοκυττάρου. Τότε συνεχίζεται η μειωτική διαίρεση II, κατά την οποία σχηματίζονται το μεγάλο, γονιμοποιημένο ωάριο και το δεύτερο πολικό σωματίο (Εικόνα 6) (Azziz, 2018).



Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση του ώριμου ωοθυλακίου (<https://www.eugonia.com.gr>)

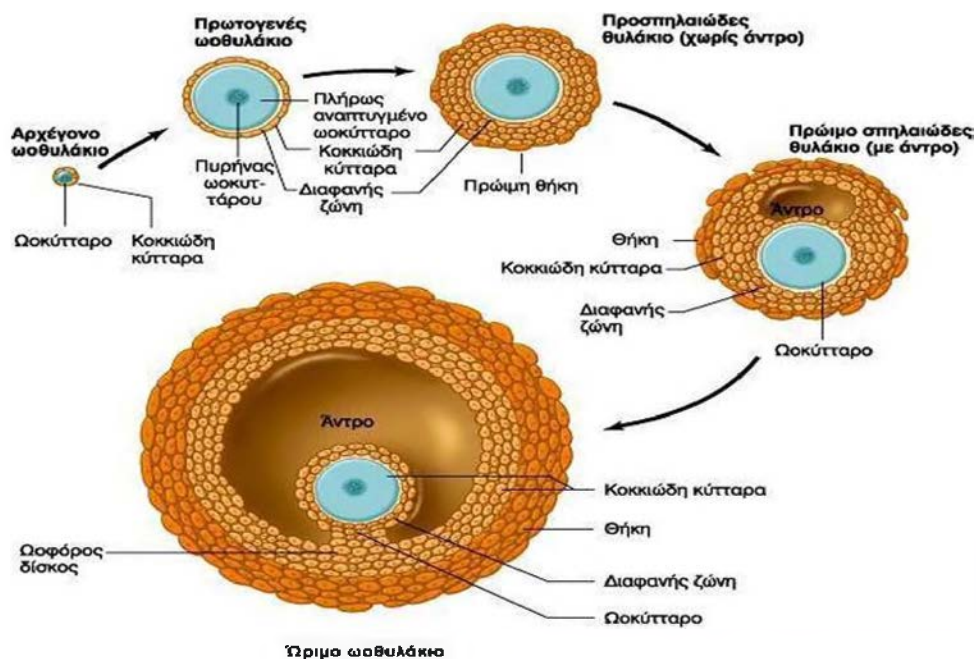
Η μεγαλύτερη ποσότητα κυτταροπλάσματος που περιέχεται στο θηλυκό γαμέτη χρησιμοποιείται για την τροφοδοσία του αναπτυσσόμενου ζυγωτού με θρεπτικά συστατικά κατά την περίοδο μεταξύ της γονιμοποίησης και της εμφύτευσης στη μήτρα. Τα σπερματοζωάρια συνεισφέρουν μόνο το DNA τους κατά τη γονιμοποίηση, συνεπώς το κυτταρόπλασμα και όλα τα κυτταροπλασματικά οργανίδια στο αναπτυσσόμενο έμβρυο προέρχονται από το ωάριο. Είναι άλλωστε γνωστό από το 1980 ότι το μιτοχονδριακό DNA κληρονομείται από τη μητέρα στο έμβρυο (Goodarzi et al., 2011).

Η ωοθυλακιογένεση αρχίζει με τα ωοθυλάκια σε κατάσταση ηρεμίας. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια υπάρχουν στα θήλα βρέφη και κυριαρχούν στην ενήλικη ωοθήκη. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια περιβάλλονται από ένα απλό στρώμα αποπλατυσμένων υποστηρικτικών κυττάρων, που ονομάζονται κοκκιώδη κύτταρα. Μετά την εφηβεία, ορισμένα αρχέγονα ωοθυλάκια, ανταποκρινόμενα σε σηματοδότηση εντάσσονται σε μία δεξαμενή που καλούνται πρωτογενή ωοθυλάκια. Τα πρωτογενή ωοθυλάκια φέρουν ένα μόνο στρώμα κοκκιοκυττάρων, αλλά στη συνέχεια τα κοκκιοκύτταρα ενεργοποιούνται, το σχήμα τους γίνεται κυβικό, αυξάνονται σε μέγεθος και πολλαπλασιάζονται. Καθώς τα κοκκιώδη κύτταρα διαιρούνται, τα δευτερογενή πλέον ωοθυλάκια αυξάνουν σε διάμετρο, και αποκτούν ένα νέο εξωτερικό στρώμα συνδετικού ιστού, αιμοφόρων αγγείων και κυττάρων που συνεργάζονται με τα κοκκιώδη κύτταρα για την παραγωγή οιστρογόνων (Εικόνα 7) (Escobar- Morreale, 2018).



Εικόνα 7. Ιστολογική εικόνα αναπτυσσόμενου πρωτογενούς ωοθυλακίου με κεντρικό ωάριο και κοκκιώδη κύτταρα γύρω του (<https://webpath.med.utah.edu>)

Καθώς αναπτύσσεται το δευτερογενές ωοθυλάκιο, το πρωτογενές ωάριο εκκρίνει μια λεπτή μεμβράνη που καλείται διαφανής ζώνη και η οποία θα διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στη γονιμοποίηση. Ένα παχύρρευστο υγρό, το ωοθυλακικό υγρό, σχηματίζεται μεταξύ των κοκκιωδών κυττάρων και συσσωρεύεται δημιουργώντας μία κοιλότητα (antrum). Τα ωοθυλάκια στα οποία η κοιλότητα έχει μεγάλη έκταση χαρακτηρίζονται ως τριτογενή ωοθυλάκια (Εικόνα 8). Τα περισσότερα από τα τριτογενή ωοθυλάκια υφίστανται ατρησία. Στην πραγματικότητα, περίπου το 99 % των ωοθυλακίων στην ωοθήκη θα υποστούν ατρησία, σε οποιοδήποτε στάδιο της ωοθυλακιογένεσης (Escobar- Morreale, 2018).



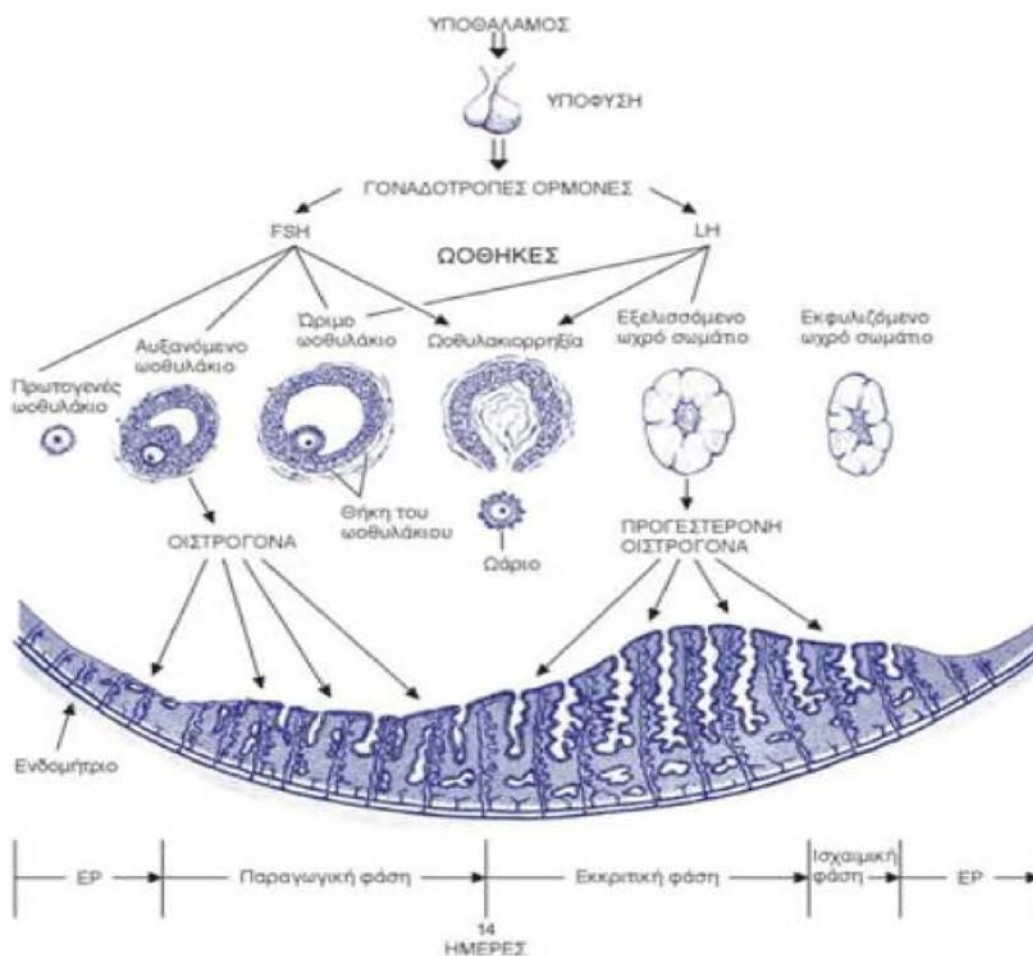
Εικόνα 8.Στάδια ανάπτυξης των ωοθυλακίων (<https://docplayer.gr/87536674-Anaparagogi>).

1.2.3 Ορμονική ρύθμιση του ωοθηκικού κύκλου

Η διαδικασία ανάπτυξης από το αρχέγονο ωοθυλάκιο έως το πρώιμο τριτογενές ωοθυλάκιο, διαρκεί περίπου δύο μήνες στον άνθρωπο. Η διαδικασία δέχεται την επίδραση πολλών ορμονών που ρυθμίζουν και το αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος ατόμου και συμπεριλαμβάνονται η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπινών (GnRH, gonadotropin-releasing hormone, GnRH), η ωχρινोटρόπος ορμόνη (Luteinizing Hormone, LH) και η θυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) (Mumusoglu&Yildiz, 2020).

Οι ορμόνες εκκρίνονται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες και οδηγούν στην ωρίμανση και απελευθέρωση του ωαρίου από την ωοθήκη. Πιο συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος παράγει την GnRH, μία ορμόνη που δίνει σήμα στην πρόσθια υπόφυση να παράξει τις γοναδοτροπίνες FSH και LH. Οι τελευταίες εγκαταλείπουν την υπόφυση και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος φθάνουν στις ωοθήκες, όπου συνδέονται με υποδοχείς στα κοκκιώδη κύτταρα και στα κύτταρα της θήκης των ωοθυλακίων. Η FSH διεγείρει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ενώ η LH προάγει τη στερεοειδογένεση στην ωοθήκη και ευθύνεται για την τελική ωρίμανση του ωαρίου, την ωοθυλακιορρηξία, την έναρξη και λειτουργία του ωχρού σωματίου. Αυτή η φάση του ωοθηκικού κύκλου, όταν τα τριτογενή

ωοθυλάκια αναπτύσσονται και εκκρίνουν οιστρογόνα, είναι γνωστή ως ωοθυλακική φάση (Εικόνα 9) (Mumusoglu&Yildiz, 2020).



Εικόνα 9. Σχέση υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης και επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο (<https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/o-gennitikos-kyklos>)

Όσο περισσότερα κοκκιώδη και κύτταρα θήκης απαντούν σε ένα ωοθυλάκιο, τόσο περισσότερα οιστρογόνα θα παράγει ως απάντηση στη διέγερση από την LH ορμόνη. Αυτό έχει ως την αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων στο πλάσμα του αίματος, γεγονός που λειτουργεί ως βρόχος αρνητικής ανάδρασης. Συγκεκριμένα, τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων διεγείρουν τον υποθάλαμο και την υπόφυση, ώστε μειώσουν την παραγωγή των GnRH, LH και FSH ορμονών. Η οιστραδιόλη, η οποία παράγεται από την ωοθήκη έχει ανασταλτική δράση στην έκκριση της FSH, αλλά θετική δράση ως προς την έκκριση της LH ορμόνης.

Στην πράξη, στην αρχή του κύκλου παρατηρείται αυξημένη έκκριση της FSH ορμόνης που προωθεί την ωρίμανση μίας ομάδας ωοθυλακίων. Σε κάθε κύκλο, υπό αυτή την επίδραση αναπτύσσονται 3 έως 7 ωοθυλάκια. Ωστόσο, ένα μόνο επικρατεί, αυξάνεται

γρήγορα και καλείται «κυρίαρχο» ωοθυλάκιο. το ωοθυλάκιο θα είναι εκείνο που θα απελευθερώσει ένα ωάριο. Πολλοί παράγοντες οδηγούν στο να γίνει ένα συγκεκριμένο ωοθυλάκιο κυρίαρχο, μεταξύ των οποίων το μέγεθος, ο αριθμός των κοκκιωδών κυττάρων και ο αριθμός των FSHυποδοχέων στα κοκκιώδη κύτταρα, συμβάλλουν στο να γίνει ένα ωοθυλάκιο το κυρίαρχο ωοθυλάκιο (Mumusoglu&Yildiz, 2020).

Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι μία μικρή κύστη γεμάτη από ωοθυλακικό υγρό και καθώς αναπτύσσεται, τα κοκκιώδη κύτταρά του αρχίζουν να παράγουν οιστρογόνα (οιστραδιόλη E2) σε διαρκώς αυξανόμενες ποσότητες. Παράγονται υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων σε σύγκριση με όσα παρήγαγαν όλα τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια μαζί πριν από τον μηχανισμό ανάδρασης. Τα εξαιρετικά υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στο πλάσμα ενεργοποιούν έναν ρυθμιστικό διακόπτη στην πρόσθια υπόφυση, ο οποίος ανταποκρίνεται με την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων LH και FSH στην κυκλοφορία του αίματος. Ο βρόχος θετικής ανατροφοδότησης, μέσω του οποίου περισσότερα οιστρογόνα προκαλούν την απελευθέρωση μεγαλύτερων ποσοτήτων των LH και FSHορμονών, λαμβάνει χώρα στο συγκεκριμένο και μόνο στάδιο (Lizneva et al., 2016).

Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα προκαλούν απότομη έκκριση της LH ορμόνης (κύμα LH) από την υπόφυση και οδηγούν στην ωρίμανση του ωαρίου και στην ωοθυλακιορρηξία. Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου, η ορμόνη LH συμβάλλει επίσης στη μετατροπή των υπολειτουργικών κυττάρων του και των κοκκιωδών κυττάρων σε ωχρό σωματίο. Τα κύτταρα του ωχρού σωματίου εκκρίνουν σε μεγάλες ποσότητες προγεστερόνη, η οποία σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα προετοιμάζει το ενδομήτριο για να δεχθεί και να θρέψει το έμβρυο. Παράλληλα, το κύμα της LH ενεργοποιεί πρωτεάσες (ένζυμα που διασπούν πρωτεΐνες), ώστε να αποικοδομήσουν τις δομικές πρωτεΐνες του τοιχώματος της ωοθήκης στην επιφάνεια του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Η αποικοδόμηση του τοιχώματος, σε συνδυασμό με την πίεση από το ωοθυλακικό υγρό οδηγούν στην αποβολή του ωαρίου στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ωορρηξία) (Lizneva et al., 2016).

Μετά τη φάση της ωοθυλακιορρηξίας, εάν δεν επέλθει εγκυμοσύνη εντός 10 -12 ημερών, το ωχρό σωματίο σταματά να εκκρίνει προγεστερόνη και αποικοδομείται. Κατά το διάστημα που εκκρίνονται μικρές ποσότητες της ορμόνης προγεστερόνης, οι FSH και LH διεγείρονται εκ νέου και ξεκινά μία νέα ωοθυλακική φάση (Toosy et al., 2018). Η έκκριση των οιστρογόνων επιδρά επίσης στους ενδοτραχηλικούς αδένες και επηρεάζει τον όγκο, τη σύνθεση και το ιξώδες της παραγόμενης βλέννης. Παράλληλα, το ενδομήτριο παχύνεται αρχικά και στη συνέχεια η μήτρα, απαντώντας στη σηματοδότηση από την προγεστερόνη προετοιμάζεται για την εμφύτευση του εμβρύου (Toosy et al., 2018).

Κεφάλαιο 2^ο: Διαταραχές των ωοθηκών

2.1 Πολυκυστικές Ωοθήκες

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι μια σύνθετη, ετερογενής νόσος κατά την οποία παρατηρούνται αναπαραγωγικές, μεταβολικές, ενδοκρινικές διαταραχές. Είναι το πιο συχνό σύνδρομο που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ωστόσο η ετερογένεια που παρουσιάζει, σε συνδυασμό με την περιορισμένη κατανόηση των μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα, δεν επιτρέπουν τον σαφή ορισμό του. Θεωρείται ότι πρόκειται για ένα σύνδρομο, το οποίο εκδηλώνεται ως συνδυασμός περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Οι πρώτες ενδείξεις του συνδρόμου μπορούν να γίνουν αντιληπτές από την παιδική ηλικία, ωστόσο κατά την εφηβεία τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου δεν είναι σαφή. Οι γυναίκες έχουν συχνά εμμηνορρυσιακούς κύκλους χωρίς ωοθυλακιορρηξία, ανεπτυγμένη τριχοφυία, παχυσαρκία και κινδυνεύουν από σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, λιπιδαιμικές διαταραχές, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη και μεταβολικό σύνδρομο. Η επίμονη ανωορρηξία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου (Escobar-Morreale, 2018). Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου έχει μεγάλη σημασία καθώς σχετίζεται τόσο με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας, όσο και με ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακές παθήσεις (Tsikouras P. et al, 2015).

Το σύνδρομο PCOS κυμαίνεται σε συχνότητα από 6-20%, αναλόγως του εξεταζόμενου πληθυσμού και των κριτηρίων που εφαρμόζονται σε αυτούς (Gao Y. et al, 2020). Τα τελευταία χρόνια η κατανόηση του συνδρόμου έχει βελτιωθεί σημαντικά. Η τρέχουσα κατανόηση του PCOS έχει προχωρήσει τα τελευταία 170 χρόνια. Ιστορικά, η πρώτη περιγραφή διευρυμένων, πολυκυστικών ωοθηκών που περιβάλλονται από μία λεία κάψα έγινε το 1844 στη Γαλλία. Το 1935, οι Stein και Leventhal περιέγραψαν ένα σύνολο συμπτωμάτων που περιελάμβανε την αμηνόρροια και τις πολυκυστικές ωοθήκες. Παρατήρησαν ότι οι ωοθήκες είχαν πεπαχυσμένη ωοθηκική κάψα και οι γυναίκες είχαν αμηνόρροια. Η νόσος συνδέθηκε με την υπογονιμότητα και πήρε αρχικά το όνομά της από τους γιατρούς που την περιέγραψαν και ονομάστηκε "σύνδρομο Stein-Leventhal". Ακολούθησαν μεταγενέστερες μελέτες που έριξαν φως στην παθοφυσιολογία των πολυκυστικών ωοθηκών και τελικά έγινε γενικά αποδεκτή η ονομασία "σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών" (Εικόνα 10) (Escobar-Morreale, 2018).



Εικόνα 10. Απεικόνιση φυσιολογικών και πολυκυστικών ωοθηκών (<https://www.hometest.gr/el/blog>)

Η κύρια κλινική εκδήλωση είναι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο υπερανδρογονισμός αποτελούν κύριους αιτιολογικούς παράγοντες. Υπάρχουν πολλές αιτίες ανωορρηξίας, επομένως πολλές καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του PCOS. Πολλές γυναίκες παραμένουν αδιάγνωστες σε όλη τη διάρκεια της εφηβείας, αν και η νόσος θεωρείται ότι εκδηλώνεται πολύ νωρίτερα (Escobar-Morreale, 2018).

Διαταραχές στην έκκριση των γοναδοτροπινών και στην ωοθυλακιογένεση των ωοθηκών έχουν περιγραφεί στο σύνδρομο PCOS. Οι γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένη έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) στον υποθάλαμο και στην υπόφυση. Σε πρόσφατη ανασκόπηση του Azziz(2018) σημειώνεται ότι οι αυξημένοι παλμοί της LH και η αυξημένη συνολικά ημερήσια έκκριση της LHορμόνης, παρατηρείται νωρίς κατά την εφηβεία σε κορίτσια με υπερανδρογονισμό, γεγονός που μπορεί να υποδεικνύει ότι οι ανωμαλίες της LHορμόνης αποτελούν ενδεχομένως πρωταρχική βλάβη στο PCOS σύνδρομο. Τα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης LH οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών, με αποτέλεσμα τον υπερανδρογονισμό στις συγκεκριμένες γυναίκες (Mumusoglu&Yildiz, 2020). Επιπρόσθετα, τα ωοθυλάκια εντός της ωοθήκης παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). Στις περισσότερες γυναίκες με σύνδρομο PCOS, φαίνεται ότι οι αναλογίες LH προς FSH είναι ανεστραμμένες σε σύγκριση με τη φυσιολογική εικόνα και η LH τείνει να τριπλασιάζεται έναντι της FSH ορμόνης.

Η συμπτωματολογία του συνδρόμου PCOS ποικίλει μεταξύ των γυναικών. Ο κλινικός ή βιοχημικός υπερανδρογονισμός, η μη ωοθυλακιορρηξία και η μορφολογία των πολλαπλών κύστεων είναι τα γενικώς αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση. Οι γυναίκες με

σύνδρομο PCOS έχουν 2 κύριους φαινοτύπους: τον αδύνατο και τον παχύσαρκο. Ένας μικρός αριθμός γυναικών με σύνδρομο PCOS παρουσιάζει φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}\leq 25 \text{ kg/m}^2$). Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο PCOS παρουσιάζουν παρόμοιες μεταβολικές, ορμονικές και αιματολογικές διαταραχές.

Η δυσλειτουργία των ωοθηκών συνήθως οδηγεί σε ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια λόγω της χρόνιας ολιγο-ωοθυλακιόρρηξιας ή της ανωοθυλακιόρρηξιας. Η ολιγο-ωοθυλακιόρρηξια ορίζεται ως ένας έμμηνος κύκλος μήκους άνω των 35 ημερών- αν και για ορισμένους ορίζεται συνήθως ως ένας έμμηνος κύκλος μήκους άνω των 45 ημερών. Ποσοστό της τάξης του 70%-80% των γυναικών με σύνδρομο PCOS παρουσιάζει ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Η ακανόνιστη έμμηνος ρύση αρχίζει συνήθως στην εφηβεία, αλλά συχνά συγκαλύπτεται λόγω θεραπειών που συνιστούν τη λήψη αντισυλληπτικών χαπιών. Το σύνδρομο PCOS αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπογονιμότητας λόγω μη ωορρηξίας και αντιπροσωπεύει το 90%-95% των γυναικών στις κλινικές υπογονιμότητας (Mumusoglu&Yildiz, 2020).

Ο υπερανδρογονισμός αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου PCOS με τα συμπτώματα να καταγράφονται σε ποσοστό της τάξης του 80% των γυναικών (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020). Οφείλεται κατά κύριο λόγο στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια και σε μικρότερο βαθμό στον λιπώδη ιστό (De Leo V. Et al, 2016). Εκδηλώνεται κλινικά με ακμή, αλωπεκία ή υπερβολική τριχοφυΐα, ή βιοχημικά με αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό. Τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων στον ορό προκαλούν ατρησία των ωοθυλακίων και αναστέλλουν την ωρίμανσή τους. Ο υπερανδρογονισμός αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, οι οποίες έχουν ιστορικό ακανόνιστης έμμηνου ρύσης, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακές παθήσεις σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η ακμή και η αλωπεκία αποτελούν πρόσθετα στοιχεία υπερανδρογονισμού, ωστόσο δεν είναι απολύτως ειδικά αυτού. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του συνδρόμου PCOS είναι η μορφολογία των ωοθηκών. Ως μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών θεωρείται μία ανώμαλη ωοθήκη (ωοθήκες) με περισσότερα από 12 ωοθυλάκια μεγέθους μεταξύ 2 και 9 mm σε τουλάχιστον 1 ωοθήκη (Mumusoglu&Yildiz, 2020).

2.2. Συνοδές διαταραχές

Πολλοί παράγοντες συμβάλουν στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να δρα φυσιολογικά και σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία ως απάντηση στη λήψη γλυκόζης σε απόκριση σε φορτίο γλυκόζης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης, διεγείροντας την πρόσληψή της από διάφορους ιστούς και μειώνοντας την παραγωγή της στο ήπαρ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία, η οποία σε συνδυασμό με την LHορμόνη διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών. Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και μειωμένη παραγωγή της ορμόνης αντιπνεκτίνης που εκκρίνεται από τα ώριμα λιποκύτταρα (Morrison S. et al, 2017).

Η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη καταστέλλουν την παραγωγή της σφαιρίνης που δεσμεύει φυλετικές ορμόνες (SexHormoneBindingGlobulin, SHBG), η οποία αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη δέσμησης της τεστοστερόνης. Η καταστολή της μέσω της υπερινσουλιναιμίας συμβάλλει στην περαιτέρω αύξηση των ανδρογόνων και στην ανάπτυξη τριχοφυΐας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική και πλήθος γενετικών και επιγενετικών διαταραχών φαίνεται να τροποποιεί και να επιδρά στη λειτουργία του μεταφορέα της γλυκόζης 4 στα κύτταρα (Toosy et al., 2018). Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να αφορά ένα ποσοστό της τάξης του 44%-85% των γυναικών που έχουν σύνδρομο PCOS και οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν υπερσουλιναιμία (Diamanti-Kandarakis E. Et al, 2012; Dumitrescu R. et al, 2015).

Η παχυσαρκία συνδέεται άμεσα με το σύνδρομο PCOS, αν και δεν είναι όλες οι γυναίκες παχύσαρκες. Η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους, ειδικότερα, φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός απελευθερώνει διάφορες αντιποκίνες, συμπεριλαμβανομένης και της αντιπνεκτίνης. Η μειωμένη έκφραση της αντιπνεκτίνης συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε χαμηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με άτομα χωρίς σύνδρομο PCOS (ομάδα ελέγχου), ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ. Το σπλαχνικό λίπος πιθανότατα συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Shorakae et al., 2014). Η παχυσαρκία φαίνεται ότι ενισχύει τον υπερανδρογονισμό, την ανάπτυξη τριχοφυΐας, την υπογονιμότητα και τις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Οι υπέρβαρες γυναίκες έχουν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας σε εγκυμοσύνες όταν υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και

υψηλότερες αποβολές. Τα βρέφη των παχύσαρκων γυναικών παρουσιάζουν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο, αυξάνοντας την περιγεννητική θνησιμότητα.

Η δυσλιπιδαιμία είναι συχνή στις γυναίκες με σύνδρομο PCOS. Η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από τον ΔΜΣ, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία επιδεινώνει το λιπιδαιμικό προφίλ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να παίζει επίσης ρόλο στην υπερλιπιδαιμία, μέσω της διέγερσης της λιπόλυσης και της τροποποιημένης έκφρασης της λιποπρωτεϊνικής και της ηπατικής λιπάσης (Shorakae et al., 2014).

Το μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνει πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες αυξάνουν άμεσα τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακής και στεφανιαίας νόσου. Στις γυναίκες με σύνδρομο PCOS, η παχυσαρκία και το γενετικό υπόβαθρο φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη αξιολογεί 3 από τα 5 μη φυσιολογικά κριτήρια στις γυναίκες με σύνδρομο PCOS: υπέρταση, αρτηριακή πίεση $\geq 130/85$ mmHg, τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL, περίμετρος μέσης ≥ 88 cm. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναδεικνύεται ότι ο κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου είναι 11 φορές υψηλότερος στις γυναίκες με PCOS σύνδρομο σε σύγκριση με την αντίστοιχη ηλικιακά ομάδα ελέγχου (Damone et al., 2019). Γενετικοί παράγοντες συνδέονται τόσο με το σύνδρομο PCOS, όσο και με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Bogari N.M., 2020; Mustaniemi S. et al, 2018).

Οι προεκτάσεις του συνδρόμου PCOS επηρεάζουν επίσης την ψυχολογία και τη συμπεριφορά των θήλεων ατόμων. Οι γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η αποφρακτική υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από πλήρη ή μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου και προκαλεί κυκλικές μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό και στην αρτηριακή/ ενδοθωρακική πίεση (Kahal H. et al, 2020). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η άπνοια φάνηκε να σχετίζεται με το χειρότερο μεταβολικό προφίλ των γυναικών που έχουν σύνδρομο PCOS. Εάν λάβουμε υπόψη μας ότι το ενδοκρινικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, είναι πιθανό ότι το PCOS διαταράσσει ανεξάρτητα τους φυσικούς μηχανισμούς διέγερσης και ύπνου. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει μία σχέση μεταξύ της διαταραχής του ύπνου και του περιορισμού του ύπνου, που επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Damone et al., 2019).

Επιπρόσθετα, σε συνδυασμό με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκίας και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, οι γυναίκες με PCOS έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν

τη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία και συνοδεύονται από βλάβες στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς. Παρατηρείται αύξηση της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και διαταραχή της ινωδόλυσης στις γυναίκες με PCOS. Σε μια μελέτη του 2018 στη Δανία, ο Glintborg και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με άτομα ελέγχου χωρίς PCOS σύνδρομο. Διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου ήταν 1,7 στις γυναίκες με PCOS. Η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπογονιμότητα και η προηγούμενη χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Στα αποτελέσματα περιλαμβάνονταν η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία (Damone et al., 2019). Επιπρόσθετα, παρατηρούνται αυξημένοι κλινικοί και υποκλινικοί δείκτες της αθηροσκλήρωσης. Οι γυναίκες ηλικίας 30 ετών με σύνδρομο PCOS, έχουν αυξημένο το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας. Οι γυναίκες με σύνδρομο PCOS, ηλικίας 40 ετών, παρουσιάζουν τα πρώιμα συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου, με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, διαστολική λειτουργία, αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας και δυσλιπιδαιμία. Αντιθέτως, στις γυναίκες ηλικίας κάτω των 40 ετών, παρουσιάζουν αυξημένα τριγλυκερίδια και LDLχοληστερόλη και μειωμένα επίπεδα HDLχοληστερόλης (Patel S.S. et al, 2017).

Όσον αφορά την υπογονιμότητα, το σύνδρομο PCOS αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της εμμήνου ρύσης που ευθύνεται για την υπογονιμότητα. Το 30% των περιπτώσεων των ζευγαριών αναζητούν θεραπεία για την υπογονιμότητα και αφορά περίπου το 8% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι γυναίκες με σύνδρομο PCOS έχουν φυσιολογικό αριθμό αρχέγονων ωοθυλακίων, ενώ τα πρωτογενή και δευτερογενή ωοθυλάκια αυξάνονται σε αριθμό. Λόγω των διαταραχών που λαμβάνουν χώρα στη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, η ανάπτυξή τους σταματά όταν φτάσουν σε μέγεθος 4-8 χιλιοστά, ώστε να μην συμβαίνει ωορρηξία. Επιπρόσθετα, οι αυτόματες αποβολές σε γυναίκες με PCOS σύνδρομο συμβαίνουν σε ποσοστό της τάξης του 42%-73% (Sirmans S.M, 2014).

Το άγχος και η κατάθλιψη αποτελούν χαρακτηριστικά στοιχεία του συνδρόμου PCOS, δεν αναγνωρίζονται ωστόσο, πάντοτε, από τον ιατρό. Η εφηβεία αντιπροσωπεύει ένα χρονικό πλαίσιο στο οποίο εκδηλώνονται ανησυχίες σχετικά με τη φυσική εμφάνιση. Οποιαδήποτε απόκλιση από το ιδανικό βάρος και τις σωστές αναλογίες ενδέχεται να οδηγήσει σε άγχος, μείωση της αυτοεκτίμησης και καταθλιπτική συμπεριφορά, αυξάνοντας τον αριθμό των εφήβων που παρουσιάζουν ψυχιατρικές διαταραχές (Emeksiz H.C. et al, 2018).

Τέλος, ο καρκίνος του ενδομητρίου φαίνεται να παρουσιάζει τριπλάσιο έως και τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σε γυναίκες με σύνδρομο PCOS. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η χρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις οιστρογόνων και η υπερέκφραση των γονιδίων *IGF1*, *IGHBP1*, *PTEN*, *SREBP1* και αντιγονεκτίνης, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου (Shafiee M.N. et al, 2020). Στις γυναίκες με σύνδρομο PCOS, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου οφείλεται πιθανά στους ανωορρηκτικούς κύκλους και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, παράγοντες που οδηγούν σε oligo- ή αμηνόρροια.

Κεφάλαιο 3^ο: Καρκίνος των ωοθηκών

3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο πιο θανατηφόρος γυναικολογικός καρκίνος παγκοσμίως. Στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 63 έτη. Παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας (μετά την εμμηνόπαυση). Οι συχνότητες εμφάνισης και θανάτου είναι υψηλότερες στις αναπτυγμένες χώρες συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες. Περισσότερο από τα 2/3 των θανάτων οφείλονται στον συγκεκριμένο γυναικολογικό καρκίνο, καθώς διαγιγνώσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο νόσου (III/IV)(LaVecchia, 2017). Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο έκτος σε συχνότητα εμφάνισης και πέμπτος σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο. Παγκοσμίως, ο επιπολασμός του καρκίνου των ωοθηκών ποικίλει. Υψηλότερα ποσοστά συναντάμε στη Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική και χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης στην Ασία και στη Μέση Ανατολή. Οι διαφορές αποδίδονται σε φυλετικές, κοινωνικές, οικονομικές και πολιτισμικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων χωρών (AliAT, 2018). Τα υψηλότερα επίπεδα επιπολασμού στις ανεπτυγμένες χώρες μπορεί να οφείλονται σε παράγοντες όπως είναι η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, η μείωση της γονιμότητας και η δημιουργία ολιγομελών οικογενειών, ο μειωμένος θηλασμός, ο οποίος έχει προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου των ωοθηκών και οι διατροφικές συνήθειες.

Στις ανεπτυγμένες χώρες τα ποσοστά εμφάνισης διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, οι λευκές Αμερικανίδες είναι κατά 40% πιο επιρρεπείς να εκδηλώσουν καρκίνο των ωοθηκών σε σύγκριση με τις Αφρικανοαμερικάνες (BanderaEV et al, 2016). Η απουσία ή η παρουσία μεταλλάξεων στα γονίδια *BRCA1/BRCA2* παίζει επίσης σημαντικό ρόλο καθώς είναι συχνότερες στη φυλή των Εβραίων Ashkenazi (ForstnerR, 2020; HilbersFS, 2013). Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (AmericanCancerSociety) το 2024 εκτιμώνται στην Αμερική περίπου 19.680 νέες περιπτώσεις και 12.740 θάνατοι. Στην Ευρώπη το 2022 είχαμε 69.472 νέες περιπτώσεις, ενώ οι θάνατοι από καρκίνο των ωοθηκών ήταν 46.232 και έως το 2050 αναμένονται αυξήσεις της τάξης του 8,8% και 19,2% αντίστοιχα (<https://worldovariancancercoalition.org>). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών

κατά τη διάρκεια της ζωής μίας γυναίκας είναι 1/78, ενώ η θνησιμότητα αγγίζει 1/108 γυναίκες (<https://ovarianresearch.biomedcentral.com/wocd-2024>).

3.2 Παράγοντες κινδύνου

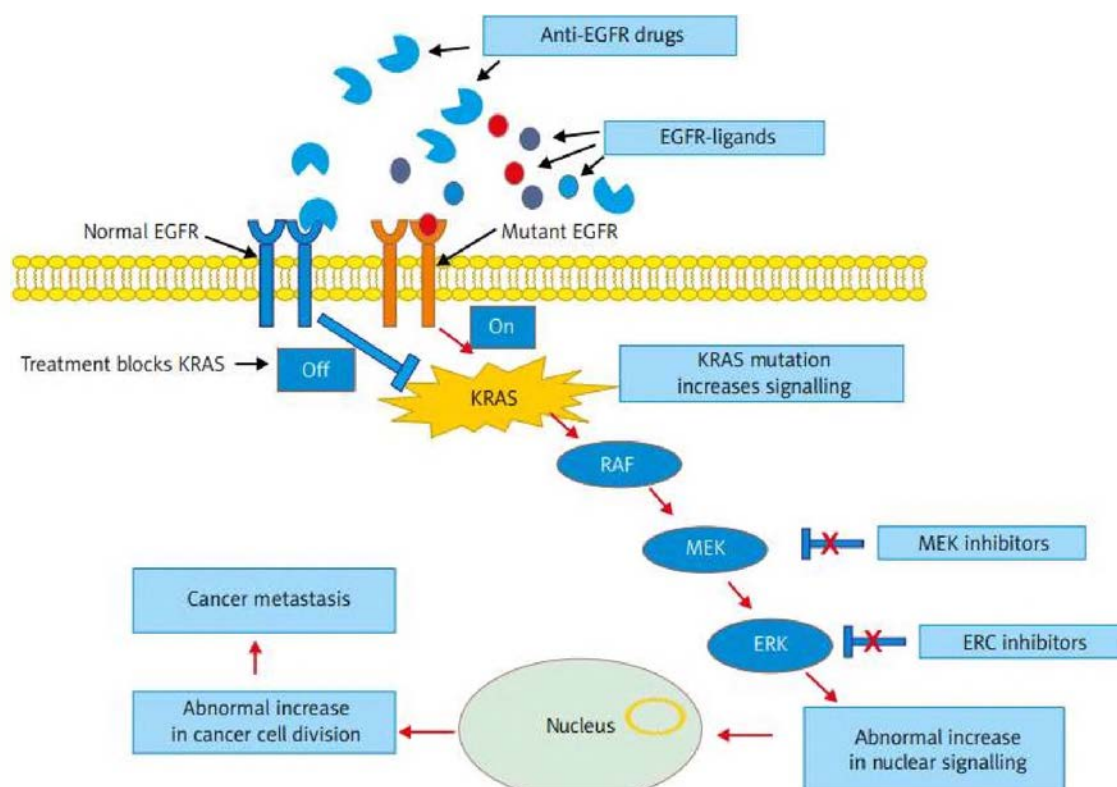
Οι παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών είναι ποικίλοι και περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία (>60 έτη), την έναρξη της έμμηνου ρύσης σε μικρή ηλικία ή/και καθυστερημένη εμμηνόπαυση, η ατοκία και η υπογονιμότητα, η ενδομητρίωση, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η διατροφή πλούσια σε λιπαρές ουσίες και φυσικά το οικογενειακό ιστορικό, καθώς σε ένα ποσοστό της τάξης του 15% εμπλέκεται η γενετική προδιάθεση και η παρουσία μεταλλάξεων σε γονίδια, όπως τα *BRCA1/BRCA2* γονίδια, καθώς και σύνδρομα όπως το σύνδρομο Lynch, και το σύνδρομο Peutz-Jeghers. Αντικρουόμενα δεδομένα υπάρχουν ακόμη για το ρόλο της παχυσαρκίας, τη χρήση της σκόνης ταλκ, της έκθεση σε ακτινοβολία και της υποβολής σε εξωσωματική γονιμοποίηση, ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Όσον αφορά την ηλικία, η μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης φαίνεται να σχετίζεται με μείωση του ρυθμού επιβίωσης και φτωχή πρόγνωση. Από την άλλη, μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση ενδέχεται να σχετίζεται με κάποια κληρονομική μορφή καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών (Ali AT. 2020;Boyd J, etal, 2000).

Το γενετικό υπόβαθρο του καρκίνου των ωοθηκών συμπεριλαμβάνει, πέραν των σποραδικών μορφών και δύο οικογενή σύνδρομα, το σύνδρομο του κληρονομικού καρκίνου μαστού/ωοθηκών και το σύνδρομο Lynch (μη πολυποδισιακός καρκίνος του παχέος εντέρου). Ένα ποσοστό της τάξης του 10% συνδέεται με κληρονομήσιμες μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια, κυρίως τα *BRCA1/2* και συνδέεται με εμφάνιση καρκίνου σε μικρότερες ηλικίες. Σε γυναίκες φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων *BRCA1/2*, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών αυξάνει αναλογικά με τον αριθμό των επίσης προσβεβλημένων συγγενών πρώτου ή δεύτερο βαθμού. Αυτό υποδεικνύει την εμπλοκή κι άλλων γενετικών ή οικογενών παραγόντων στους φορείς που επιδρούν στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου (TanYY. etal, 2020).Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι φορείς *BRCA1* μεταλλάξεων εμφανίζουν 2-3 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών σε σύγκριση με τους φορείς των *BRCA2* μεταλλάξεων. Σε μία πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η απώλεια του γονιδίου *BRCA1* είχε ως αποτέλεσμα των μεταγραφικό επαναπρογραμματισμό των καρκινικών κυττάρων και επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω ιντερφερόνης και διέγερσης γονιδίων των ιντερφερονών, παράγοντας που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την

επιθετικότερη συμπεριφορά του όγκου στους BRCA1 φορείς έναντι των BRCA2 φορέων (BruandM. etal, 2021).

Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, αξίζει να αναφέρουμε ότι μεταλλάξεις σε γονίδια όπως είναι το KRAS, έχουν σημασία καθώς σχετίζονται με μεταβολές στον κυτταρικό μεταβολισμό αλλά και με την ανάπτυξη αντίστασης στη χημειοθεραπεία. Το γονίδιο KRASβρίσκεται στο σηματοδοτικό μονοπάτι των MAPκινασών και παίρνει μέρος σε κυτταρικές διεργασίες όπως είναι η κυτταρική αύξηση, η καρκινογένεση, η επιβίωση και η μετάσταση σε πλήθος καρκίνων συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου των ωοθηκών (Εικόνα 11) (AliA. etal, 2023).



Εικόνα 11. Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής σε ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις του KRAS γονιδίου(MenopauseRev 2023; 22(2): 93-104)

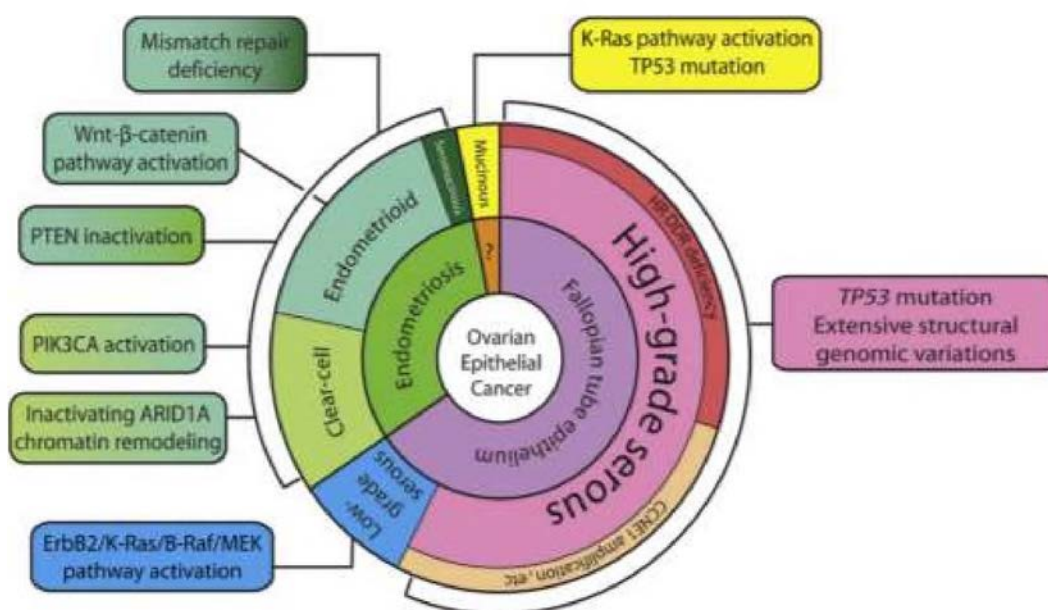
Το ατομικό ιστορικό παίζει σημαντικό ρόλο επίσης στον καρκίνο των ωοθηκών. Γυναίκες με καρκίνο του μαστού έχουν κατά 24% μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο μαστού σε νεαρή ηλικία, καθώς επίσης και για όγκους που δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς (οιστρογόνων) (Schonfeld SJ, etal, 2013). Επιπρόσθετα, η καθυστερημένη εμμηνόπαυση, σε ηλικία άνω των 55 ετών φαίνεται να αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών. Ωστόσο, η αύξηση του κινδύνου φαίνεται να

αφορά κυρίως τους ενδομητριοειδείς και τους διαυγοκυτταρικούς όγκους (Wentzensen N, etal, 2016).

3.3 Ιστολογικοί-Μοριακοί υπότυποι

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι μία ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων. Ταξινομούνται με βάση τον ιστολογικό υπότυπο και κάθε υπότυπος έχει διακριτά μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Με βάση τον ιστό προέλευσης διακρίνονται σε επιθηλιακοί, μεσεγχυματικής προέλευσης, κυττάρων του στρώματος και γεννητικών κυττάρων, οι υπόλοιπες υποκατηγορίες είναι σπάνιες και συμπεριλαμβάνονται στους διάφορους όγκους ωοθηκών. Για λόγους απλούστευσης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, 1 και 2. Στην κατηγορία 1 συμπεριλαμβάνονται τα ενδομητριοειδή, τα χαμηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα (Low-Grade Serous Carcinomas, LGSCs), τα βλεννώδη και τα διαυγοκυτταρικά, ενώ στην κατηγορία 2 ανήκουν όλα τα υψηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα (Kurman RJ.etal, 2016).

Οι διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών αφορούν κυρίως μοριακά χαρακτηριστικά των επιμέρους οντοτήτων, όπως είναι: η πιο συχνή νόσος υψηλού βαθμού κακοηθείας τη στιγμή της διάγνωσης, η παρουσία μεταλλάξεων στο TP53 γονίδιο, η ελλαττωματική οδός επιδιόρθωσης του ομόλογου ανασυνδυασμού ή η ενίσχυση του CCNE1 γονιδίου και ασυνήθιστες μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με λανθασμένο ζευγάρωμα βάσεων του DNA και σε περιοχές πλούσιες σε AT (ARID1A, PI3K, KRAS, BRAF, Wnt (Εικόνα 12) (Maeda D.etal, 2013).

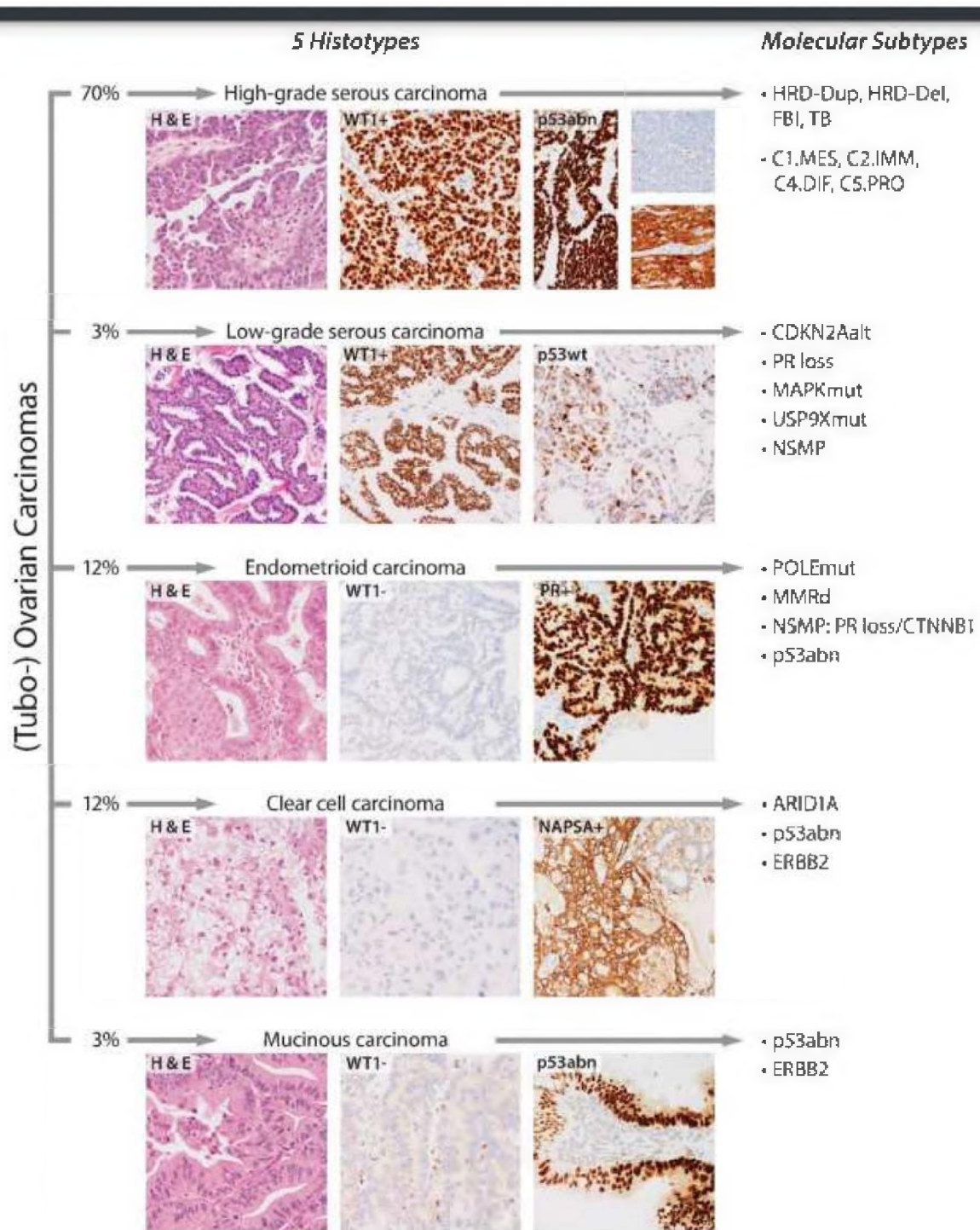


Εικόνα 12. Προέλευση και κύρια μοριακά χαρακτηριστικά όγκων των ωοθηκών (Am J Pathol 2021, 191: 26e39).

Με βάση τον ιστό προέλευσης οι όγκοι των ωοθηκών διακρίνονται σε όγκους επιθηλιακής προέλευσης, που αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των γυναικών με διάγνωση καρκίνου ωοθηκών, όγκοι των γεννητικών κυττάρων, όγκοι μεσεγχυματικής προέλευσης και στρωματικοί όγκοι προέλευσης τωνγονάδων. Οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 5% των κακοηθειών των ωοθηκών, προέρχονται από τα κύτταρα που παράγουν ωάρια και βρίσκονται στην ωοθήκη. Ο καρκίνος των ωοθηκών αυτού του είδους μπορεί να εντοπιστεί σε γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων, αν και η πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρείται σε γυναίκες μικρότερες των 30 ετών (Jayson et al., 2014).

Οι στρωματικοί όγκοι που προέρχονται από σχηματισμό των γονάδων, αντιπροσωπεύουν επίσης το 5% των κακοηθειών των ωοθηκών. Οι όγκοι αυτοί είναι ασυνήθιστοι και συχνά παρουσιάζουν μικρότερη επιθετικότητα σε σύγκριση με άλλους τύπους κακοήθειας των ωοθηκών.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πλειοψηφία των όγκων των ωοθηκών είναι επιθηλιακής προέλευσης (90% του συνόλου) εστιάζουμε κυρίως σε αυτές τις κατηγορίες (Εικόνα 13).

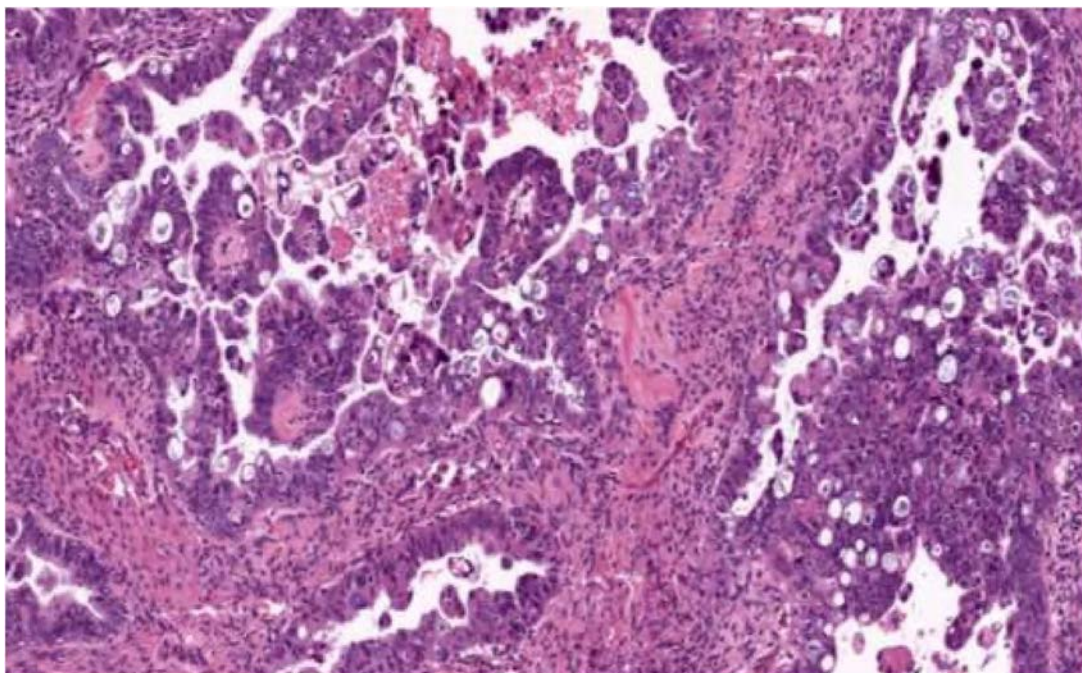


Εικόνα 13. Απεικόνιση των ιστολογικών υποτύπων (ορώδες υψηλού βαθμού κακοηθείας, ορώδες χαμηλού βαθμού κακοηθείας, ενδομητριοειδές, διαγυκοκυτταρικό και βλενώδες και συσχέτιση με μοριακούς υποτύπους.

Στους επιθηλιακούς όγκους των ωοθηκών συγκαταλέγονται οι ακόλουθοι ιστολογικοί υπότυποι:

•Ορώδεις όγκοι (serous): Οι ορώδεις όγκοι αποτελούν το 80% των προχωρημένων καρκίνων των ωοθηκών. Υποδιαιρούνται περαιτέρω σε όγκους υψηλής και χαμηλής κακοηθείας. Οι χαμηλής κακοηθείας συνιστούν περίπου το 10%, τείνουν να εμφανίζονται σε γυναίκες νεότερης ηλικίας και έχουν καλύτερη πρόγνωση.

- Το ορώδες κυσταδένωμα (καλοήθης όγκος): αποτελείται συνήθως από μία κύστη με λεία επιφάνεια γεμάτη με ορώδες υγρό. Αν ο όγκος είναι πολύ μεγάλος μπορεί να αποτελείται από πολλές πολύχωρες κύστεις του ίδιου τύπου. Αποτελεί το 60% του συνόλου των ορώδων όγκων.
- Ο ορώδης όγκος οριακής κακοήθειας (χαμηλού κακοήθους δυναμικού): είναι συνήθως μεγάλος με κυστική και θηλώδη ανάπτυξη, εμφανίζεται συνήθως στην εξωτερική επιφάνεια των ωοθηκών και σπάνια έχει συμπαγείς περιοχές ή εστίες αιμορραγίας και νέκρωσης. Εμφανίζεται συνήθως και στις δύο ωοθήκες είτε συγχρόνως είτε με κάποια χρονική απόκλιση. Αποτελεί το 10% του συνόλου των ορώδων όγκων.
- Το ορώδες καρκίνωμα (κακοήθης όγκος): είναι συνήθως μεγάλο και παρουσιάζει ένα μίγμα κυστικής, θηλώδους και συμπαγούς ανάπτυξης. Το καρκίνωμα συνήθως διεισδύει στην ωοθήκη και αναπτύσσεται στην εσωτερική της επιφάνεια. Εμφανίζεται συνήθως και στις δύο ωοθήκες είτε συγχρόνως είτε με κάποια χρονική απόκλιση. Συνηθισμένη είναι η ύπαρξη εστιών αιμορραγίας και νέκρωσης. Αποτελεί το 30% του συνόλου των ορώδων όγκων (Matulonis et al., 2016) (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Ορώδες καρκίνωμα υψηλού βαθμού κακοηθείας με έντονη πυρηνική ατυπία (<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>)

- Βλεννώδεις όγκοι (mucinous): Οι βλεννώδεις όγκοι αποτελούν περίπου το 7-14% όλων των πρωτοπαθών επιθηλιακών ωοθηκικών όγκων και είναι οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος. Η διάγνωση σε αρχικό στάδιο επιτρέπει πολύ καλή πρόγνωση.

- Το βλεννώδες κυσταδένωμα (καλοήθης όγκος): είναι συνήθως ένα μονόχωρο κυστικό αδένωμα με λεπτό τοίχωμα το οποίο περιέχει ένα υδαρές βλεννώδες υγρό. Αποτελεί το 75% του συνόλου των βλεννωδών όγκων.
- Ο βλεννώδης όγκος οριακής κακοήθειας (χαμηλού κακοήθους δυναμικού): αποτελείται από θηλώδεις και συμπαγείς περιοχές οι οποίες είναι μαλακές και βλεννώδεις ή σταθερές. Αποτελεί το 10% του συνόλου των βλεννωδών όγκων.
- Το βλεννώδες καρκίνωμα (κακοήθης όγκος): είναι κυρίως σταθεροί όγκοι. Η ύπαρξη εστιών αιμορραγίας και νέκρωσης είναι περισσότερο συνηθισμένη εδώ παρά στους δύο παραπάνω τύπους βλεννωδών όγκων. Αποτελεί το 15% του συνόλου των βλεννωδών όγκων (Matulonis et al., 2016).

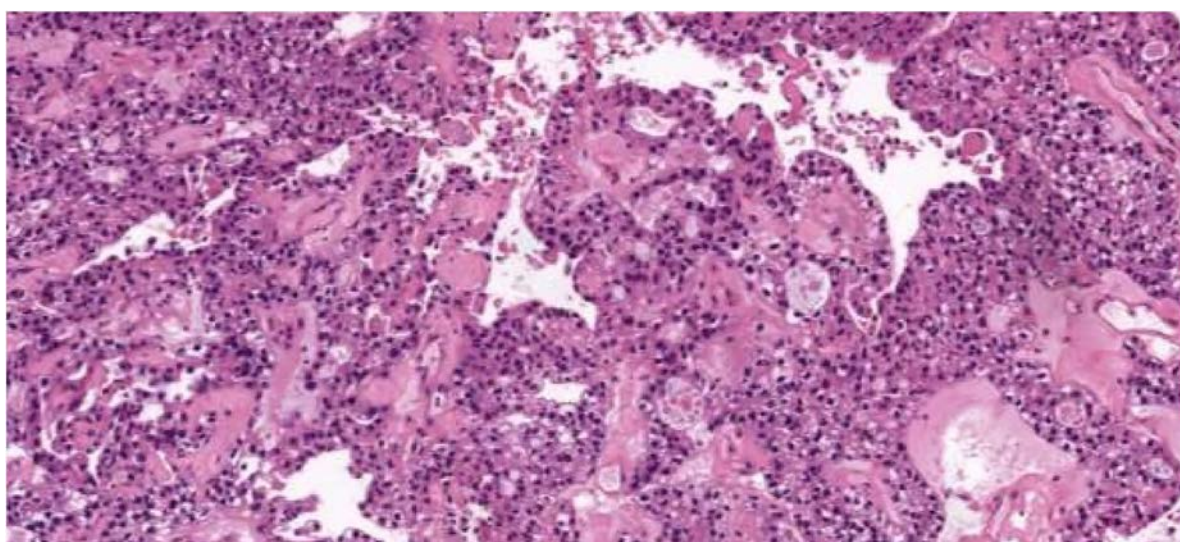
- Ενδομητριοειδείς όγκοι (endometrioid): Οι ενδομητριοειδείς όγκοι αποτελούν περίπου το 10% όλων των ωοθηκικών όγκων και χαρακτηρίζονται από την παρουσία επιθηλιακών στοιχείων, στρωματικών στοιχείων ή και τον συνδυασμό και των δύο.

Οι καλοήθεις και οι οριακά κακοήθεις όγκοι είναι ασυνήθιστοι, ωστόσο το ενδομητριοειδές καρκίνωμα (κακοήθης όγκος) είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος

ενδομητριοειδών όγκων. Οι όγκοι αυτοί είναι συνεκτικές μάζες με εύκαμπτη, συμπαγή ή ινώδη υφή. Αποτελούνται κυρίως από κύστεις και περιέχουν είτε μαλακές είτε σταθερές οζώδεις μάζες. Οι κύστεις περιέχουν συνήθως ένα παχύρρευστο υγρό σκούρου καφέ χρώματος.

Ο ενδομητριοειδής καρκίνος συνδέεται με την παρουσία ενδομητρίωσης. Η ενδομητρίωση των ωοθηκών διακρίνεται από σημαντική αιμορραγία του στρώματος, σημαντική ίνωση του στρώματος και ανάπτυξη κύστεων. Η αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη παρατηρείται συνήθως στους κακοήθεις ενδομητριοειδείς όγκους (Matulonis et al., 2016).

Τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα συνιστούν το 5% περίπου των γυναικών με καρκίνο ωοθηκών και εφόσον διαγνωστούν έγκαιρα έχουν σχετικά καλή πρόγνωση (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωοθηκών. Διαυγή έως ωχρά ηωσινόφιλα κύτταρα με πυρηνική ατυπία, κυτταροπλασματικά σταγονίδια και υαλινοποιημένο στρώμα(<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>).

Ο προσδιορισμός της έκτασης της διασποράς του καρκίνου αναφέρεται ως σταδιοποίηση. Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι ζωτικής σημασίας καθώς συμβάλλει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας (Jayson et al., 2014). Η σταδιοποίηση στον καρκίνο των ωοθηκών γίνεται με το σύστημα σταδιοποίησης FIGO και περιγράφει το μέγεθος και τη θέση του όγκου και πιθανή εξάπλωση του όγκου. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο σύστημα υπάρχουν τέσσερα στάδια (I-IV) και όσο χαμηλότερο είναι το στάδιο, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση.

Η σταδιοποίηση εξετάζει τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Το μέγεθος του όγκου

- Την πιθανή εξάπλωση στους επιχώριους λεμφαδένες
- Την πιθανή εξάπλωση σε απομακρυσμένα όργανα (μεταστάσεις)

Η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 1)

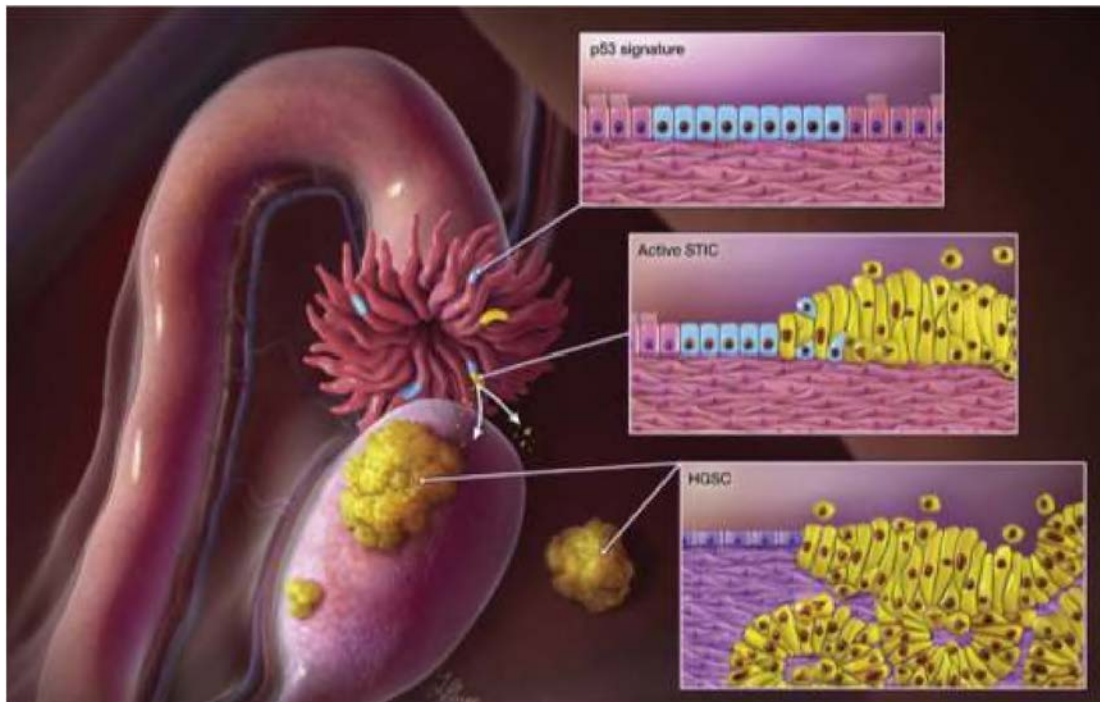
(<https://www.esmo.org/content/download/51138/948622/1/EL-Ovarian-Cancer-Guide-for-Patients-Greek.pdf>)

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών κατά FIGO.

Στάδιο I. Ο όγκος είναι περιορισμένος στις ωοθήκες ή στις σάλπιγγες (T1-N0-M0)	IA	Ο όγκος περιορίζεται στη μια ωοθήκη ή σάλπιγγα και δεν υπάρχει όγκος στην επιφάνεια των οργάνων
	IB	Ο όγκος περιορίζεται στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες και δεν υπάρχει όγκος στην επιφάνεια των οργάνων
	IC	Ο όγκος περιορίζεται στις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες αλλά υπάρχει στην επιφάνεια των οργάνων, υπάρχει ρήξη της ωοθηκικής κάψας πριν το χειρουργείο ή απομονώνονται ελεύθερα κυκλοφορούντα κύτταρα του όγκου από την περιτοναϊκή κοιλότητα
Στάδιο II. Ο όγκος καταλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες και υπάρχει επέκταση και σε άλλους γειτονικούς ιστούς (T2-N0-M0)	IIA	Ο όγκος έχει επεκταθεί τοπικά στη μήτρα
	IIB	Ο όγκος έχει επεκταθεί σε άλλους ιστούς εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας
Στάδιο III Ο όγκος καταλαμβάνει τη μία ή και τις δύο ωοθήκες ή σάλπιγγες και έχει επεκταθεί πέρα από τη πύελο και/ή στους τοπικοπεριχαικούς λεμφαδένες (T1/2-N1-M0 ή T3-N0/ N1-M0)	IIIA	Μπορεί όγκος στους τοπικοπεριχαικούς λεμφαδένες και/ή έχει εξογκωθεί πέρα από τη πύελο που όμως δεν φαίνεται με γυμνό μάτι αλλά μόνο μικροσκοπικά
	IIIB	Υπάρχουν ορατές μεταστάσεις πέρα από τη πύελο μικρότερες των 2 εκ., με ή χωρίς διηθημένους λεμφαδένες
	IIIC	Υπάρχουν ορατές μεταστάσεις πέρα από τη πύελο μεγαλύτερες των 2 εκ., με ή χωρίς διηθημένους λεμφαδένες
Στάδιο IV Ο όγκος έχει επεκταθεί πέρα από τη περιτοναϊκή κοιλότητα σε άλλα μέρη του σώματος (any T-any N-M1)	IVA	Έχει συσσωρευτεί υγρό στην υπεζωκοτική κοιλότητα (ο χώρος γεμάτος υγρό που περιβάλλει τους πνεύμονες)
	IVB	Μεταστάσεις ανευρίσκονται στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα και σε λεμφαδένες εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας

(<https://www.esmo.org/content/download/51138/948622/1/EL-Ovarian-Cancer-Guide-for-Patients-Greek.pdf>)

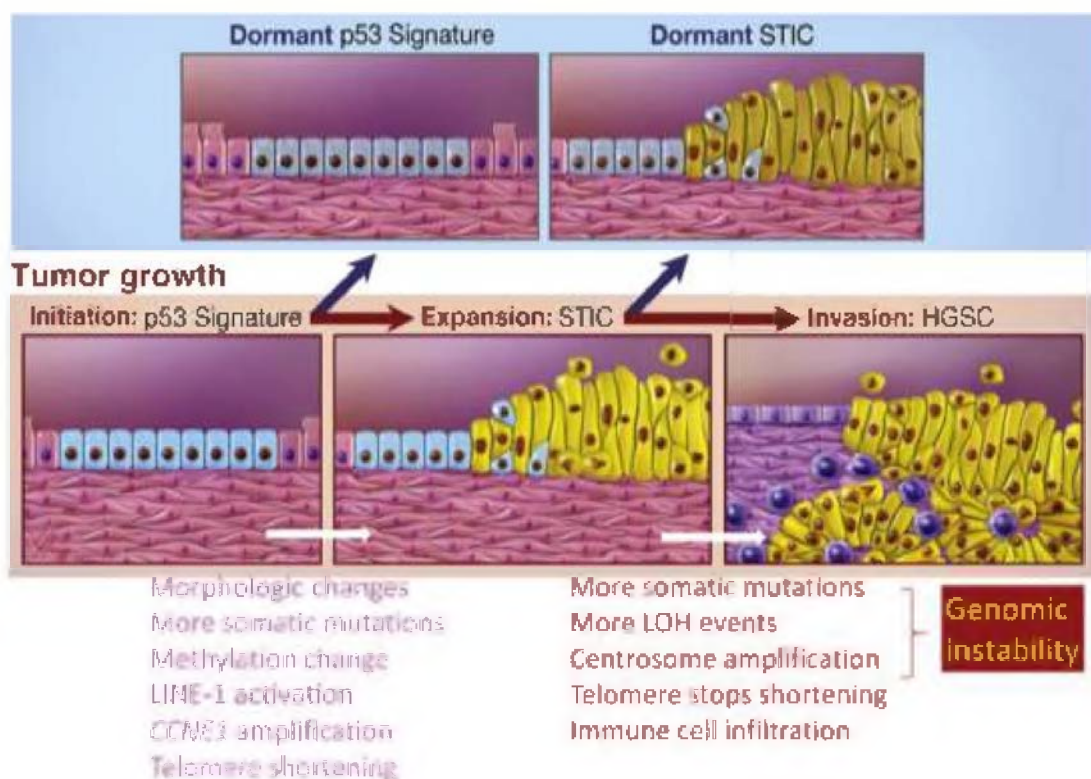
Τα περισσότερα ορώδη καρκινώματα ωοθήκης υψηλού βαθμού κακοηθείας προκύπτουν από τη σάλπιγγα, μέσω μίας πρόδρομης βλάβης γνωστής ως ορογόνο ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των σαλπίγγων (STIC) (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Παράδειγμα ορώδους καρκινώματος υψηλού βαθμού κακοηθείας με προέλευση τη σάλπιγγα (HGSCs). Πολλαπλές βλάβες της σάλπιγγας, συμπεριλαμβανομένου του πρόδρομου ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος (STIC) (κίτρινες γραμμές στο άκρο του κροσσού) και της υπογραφής p53 (μπλε γραμμές) μπορεί να εμφανιστούν στο άκρο του κροσσού. Το STIC θεωρείται ότι είναι ο άμεσος πρόδρομος του HGSC. Η φυσική επιλογή ευνοεί τα μεταναστευμένα κύτταρα STIC, τα οποία μπορούν να επιβιώσουν και να αναπαραχθούν μέσα σε μια συγκεκριμένη ιστοειδική θέση και να αναπτύξουν οζίδια (Shih, Ie-Ming et al. (2021) *The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape*. *The American Journal of Pathology*, Volume 191, Issue 1, 26 - 39).

Οι μοριακές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη του ορώδους όγκου υψηλού βαθμού κακοηθείας περιλαμβάνουν τόσο τα επιθηλιακά προέλευσης κύτταρα, όσο και τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντός τους, δηλαδή κύτταρα του στρώματος και ανοσοκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, μετά την αρχική κλωνική επέκταση, οι υπογραφές του p53 και ορισμένα STIC γίνονται αδρανείς, καθώς χάνουν το πλεονέκτημα πολλαπλασιασμού. Ωστόσο, ορισμένα STIC συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται, αποκτούν πρόσθετα συμβάντα που προάγουν τον καρκίνο και προχωρούν σε HGSC. Σε σύγκριση με τις υπογραφές p53, τα STIC αποκτούν πολλά χαρακτηριστικά και μπορεί να προωθούν την εξέλιξη του όγκου. Ομοίως, σε σύγκριση με τα STIC, τα HGSCs χαρακτηρίζονται συχνότερα από χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη γονιδιωματική αστάθεια, τη

διατήρηση του μήκους των τελομερών και τη διήθηση των ανοσοκυττάρων.(Εικόνα 17)(Shih, Ie-Ming et al., 2021).



Εικόνα 17.Μοριακές αλλοιώσεις που σχετίζονται με την εξέλιξη του όγκου από υπογραφή p53 σε ορογόνο ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των σαλπγγων (STIC) σε ορογόνο καρκίνωμα υψηλού βαθμού (HGSC).

3.4 Θεραπεία στον καρκίνο των ωοθηκών

Η θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών αποτελεί διαγνωστική πρόκληση στα πρώιμα στάδια λόγω της συχνής απουσίας διακριτών συμπτωμάτων. Τα πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν πρήξιμο, πίεση, δυσφορία ή/και πόνο στην κοιλιά (LaVecchia, 2017). Το άτομο βιώνει επαναλαμβανόμενες αισθήσεις πόνου, δυσφορίας και ανησυχίας στην περιοχή της κοιλιάς. Αναφέρεται συχνή ή/και επείγουσα ούρηση, αίσθημα κόπωσης και απώλεια της όρεξης, ενώ παρατηρούνται και διακυμάνσεις του σωματικού βάρους των ασθενών.

Η χειρουργική επέμβαση είναι η βασική θεραπεία του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών στα πρώιμα στάδια, ενώ ο προχωρημένου σταδίου ή υψηλού κινδύνου επιθηλιακός καρκίνος αντιμετωπίζεται κυρίως με χημειοθεραπεία. Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί και στοχευμένοι θεραπευτικοί παράγοντες που μπλοκάρουν συγκεκριμένα σηματοδοτικά μόρια.

Πιο συγκεκριμένα, σε γυναίκες σταδίου I, αλλά με υψηλό κίνδυνο επιτροπής προτείνεται συχνά η χορήγηση χημειοθεραπείας. Επιπρόσθετα, στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ή υποτροπιάζων επιθηλιακό καρκίνο προτείνεται η αντιμετώπιση με διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας. Ασφαλώς, μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τα δύο πρώτα χρόνια μετά τη θεραπεία, κάθε τρεις μήνες.

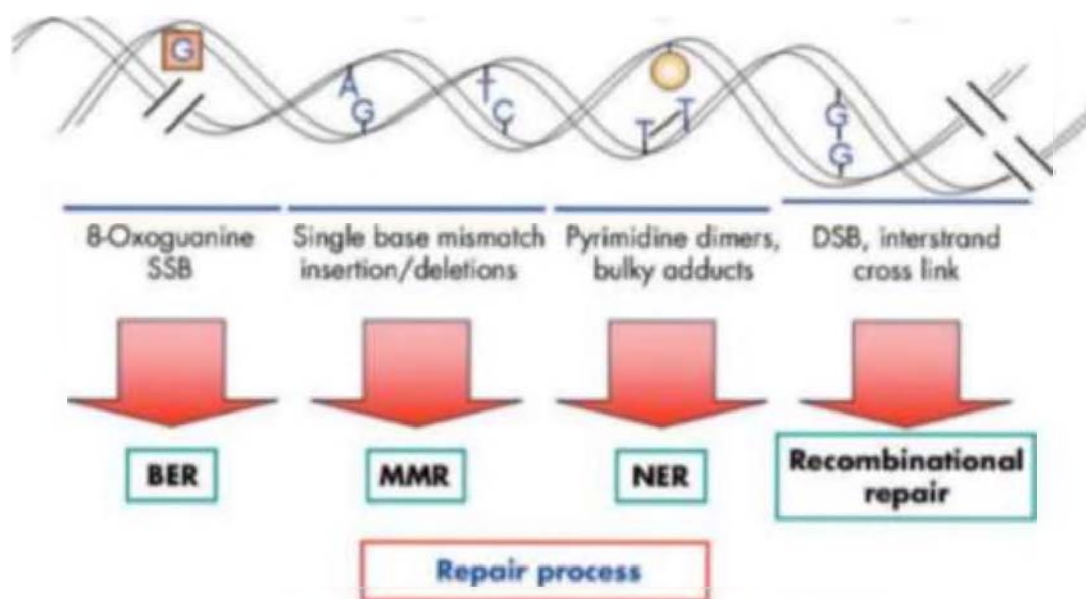
Κεφάλαιο 4^ο: Μηχανισμοί επιδιόρθωσης

Τα κύτταρα εκτίθενται συνεχώς σε εξωτερικές ενώσεις όπως το βενζοπυρένιο, οι διοξίνες, η υπεριώδης ακτινοβολία και άλλοι παράγοντες. Αντιμετωπίζουν επίσης εσωτερικούς παράγοντες πίεσης, όπως αντιδραστικές, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου (ROS και NOS), που μπορεί να βλάψουν το DNA. Σφάλματα που προκύπτουν κατά τον μεταβολισμό ή κατά την αντιγραφή και τον ανασυνδυασμό του γενετικού υλικού μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε βλάβες του DNA. Η αποτυχία επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις σε σωματικά ή γεννητικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται ο κυτταρικός φαινότυπος και να δημιουργούνται διαταραχές ασθενειών και συνολική κυτταρική δυσλειτουργία (Li, 2017).

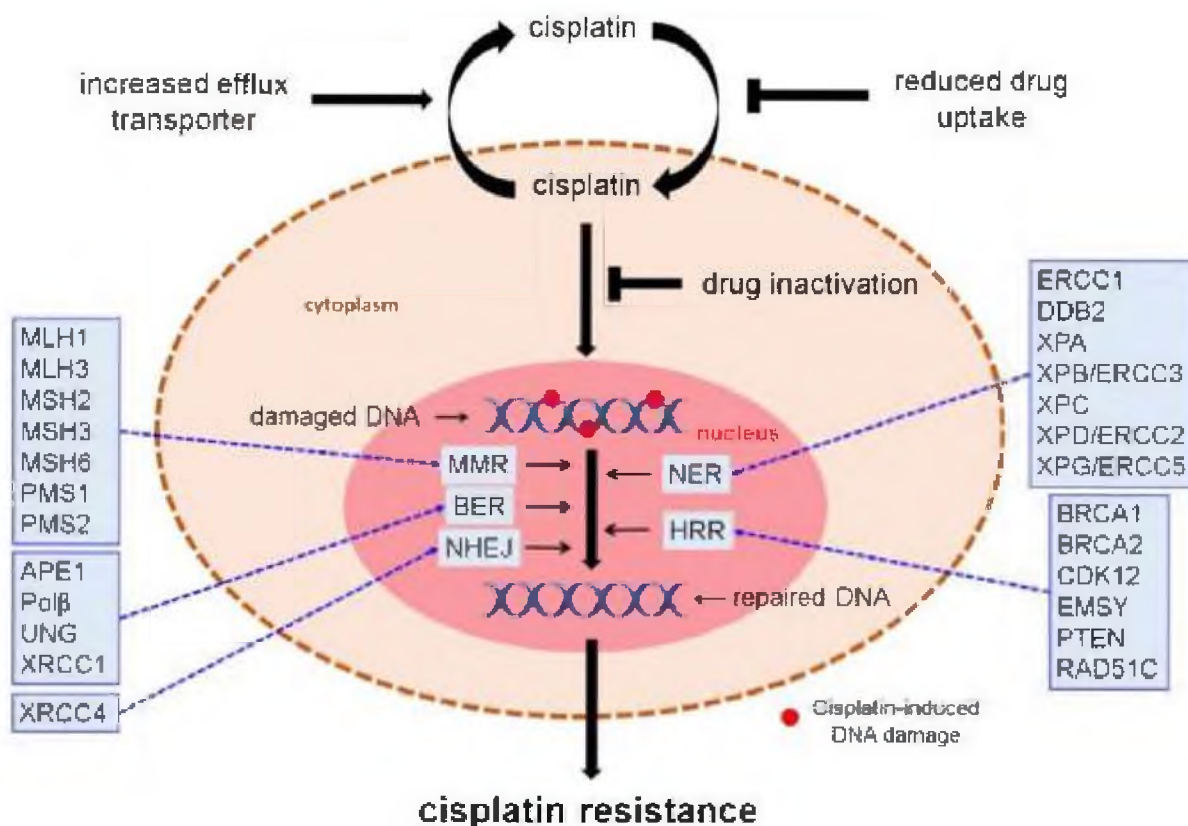
Ο καρκίνος είναι μία νόσος που μπορεί να προκύψει από βλάβες του DNA, οι οποίες δεν έχουν επιδιορθωθεί. Μεταλλάξεις μπορούν να προκύψουν και να επηρεάσουν ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, οδηγώντας στην ανάπτυξη καρκίνου (Torgovnick et al., 2015). Τα κύτταρα έχουν αναπτύξει μηχανισμούς επιδιόρθωσης για να προστατεύονται από τις αλλοιώσεις των γονιδίων και τη συσσώρευση μεταλλάξεων. Κάθε μηχανισμός είναι υπεύθυνος για τη διόρθωση συγκεκριμένων τύπων βλαβών, καθώς είναι ανέφικτο για έναν μόνο μηχανισμό να χειριστεί το ευρύ φάσμα σφαλμάτων που συμβαίνουν. Ωστόσο, διαθέτοντας ένα σύνολο συστημάτων, τα κύτταρα είναι σε θέση να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά σχεδόν όλες τις μορφές βλάβης του DNA. Τα κύτταρα των θηλαστικών διαθέτουν τέσσερις θεμελιώδεις μηχανισμούς επιδιόρθωσης (Εικόνες 18,19).

Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν:

- τη διαδικασία επιδιόρθωσης με εκτομή νουκλεοτιδίων (NER)
- τη διαδικασία της επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (BER)
- τη διαδικασία επιδιόρθωσης θραυσμάτων της διπλής έλικας του DNA (Doublestrand Break Repair, DBR) αναφέρεται στη διαδικασία επιδιόρθωσης σπασιμάτων και στις δύο αλυσίδες του DNA.
- τη διαδικασία επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών (MMR), μηχανισμός με τον οποίο διορθώνονται τα λανθασμένα ζεύγη βάσεων κατά την αντιγραφή του DNA (Giornelli, 2016).



Εικόνα 18. Μηχανισμοί επιδιόρθωσης βλαβών του DNA (Boland, 2005)



4.1Μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίων (Nucleotide Excision Repairmechanism, NER)

Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης με εκτομή νουκλεοτιδίων είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός για την εξάλειψη σημαντικών βλαβών στο DNA που προκύπτουν από έκθεση σε ακτινοβολία, έκθεση σε χημικές ουσίες ή από την ενσωμάτωση μιας πρωτεΐνης στο DNA. Η αντιγραφή του DNA παρεμποδίζεται όταν η DNA πολυμεράση συναντήσει βλάβη, οδηγώντας σε παρεμπόδιση της αντιγραφής και προκαλώντας κυτταρικό θάνατο. Ομοίως, είναι εφικτό να παρεμποδιστεί η κίνηση των συμπλόκων μεταγραφής. Τόσο οι προκαρυωτικοί όσο και οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί χρησιμοποιούν τη διαδικασία NER για να ξεπεράσουν τα εμπόδια στην αντιγραφή και τη μεταγραφή και να επιδιορθώσουν αποτελεσματικά κάθε προκύπτουσα βλάβη (Sancar etal, 2004).

Η διαδικασία επιδιόρθωσης της νουκλεοτιδικής εκτομής έχει τέσσερις διακριτές φάσεις:

1. Προσδιορισμός της βλάβης (της ή των) κατεστραμμένης(-ων) βάσης(-ων)) (αναγνώριση).
2. Επαλήθευση της ευθυγράμμισης ενός πολυπρωτεϊνικού συμπλόκου στη συγκεκριμένη θέση.
3. Απομάκρυνση της κατεστραμμένης αλυσίδας μερικά νουκλεοτίδια πριν και μετά τη θέση όπου εντοπίστηκε η βλάβη και απομάκρυνση περίπου 30 νουκλεοτιδίων μεταξύ αυτών των δύο θέσεων (εκτομή).
4. Αξιοποίηση της ακέραιης αλυσίδας ως πρότυπο για την DNAπολυμεράση και ολοκλήρωση της διαδικασίας με τη χημική σύνδεση του 3' άκρου του νέου τμήματος με το υπόλοιπο τμήμα της αλυσίδας (συμπλήρωση του κενού) (Giornelli, 2016).

Υπάρχουν δύο διαφορετικές μορφές του μηχανισμού NER που διαφέρουν μόνο ως προς την ικανότητά τους να εντοπίζουν τη βλάβη, δηλαδή στο πρώτο στάδιο. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί είναι οι εξής:

- Ο μηχανισμός Global Genomic Repair (GGR - NER), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την επιδιόρθωση των βλαβών που εμφανίζονται οπουδήποτε τυχαία στο γονιδίωμα. Ενεργοποιείται όταν ακινητοποιούνται οι διχάλες αντιγραφής.

- Ο μηχανισμός Coupled NER (TC-NER) περιλαμβάνει τη διόρθωση των μεταγραφόμενων τμημάτων του DNA (Dexheimer, 2012).

Η διαδικασία επιδιόρθωσης ενεργοποιείται όταν ακινητοποιηθούν οι διχάλες αντιγραφής και τα ακινητοποιημένα σύμπλοκα μεταγραφής.

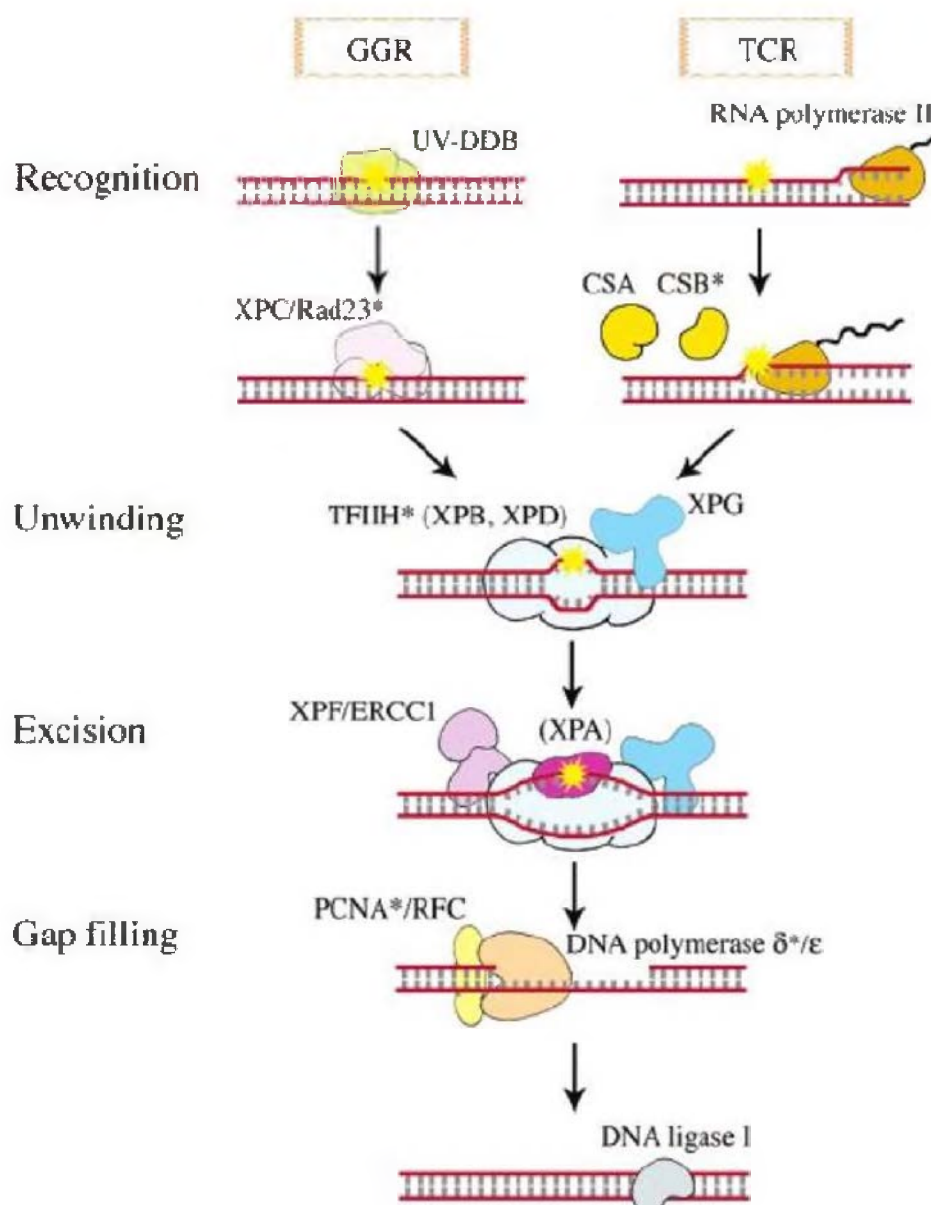
Το πρώτο στάδιο του μονοπατιού GG-NER περιλαμβάνει τον εντοπισμό της βλάβης του DNA. Η διαδικασία αυτή διευκολύνεται από ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο που αποτελείται από την XPC (XerodermaPigmentosum) και δύο βοηθητικές πρωτεΐνες, την HR23B/CEN2. Αυτές οι βοηθητικές πρωτεΐνες ενισχύουν την ικανότητα της XPC να εντοπίζει με ακρίβεια και να προσκολλάται σε βλάβες του DNA που προκαλούν παραμόρφωση στη δομή της έλικας. Επιπλέον, υπάρχει ένα σύμπλοκο πρόσδεσης DNA που εντοπίζει και ανταποκρίνεται ειδικά σε βλάβες DNA που προκαλούνται από υπεριώδη ακτινοβολία. Το σύμπλοκο αυτό είναι γνωστό ως UV-DDB, που σημαίνει Ultravioletradiation - DNA damage-bindingprotein. Το σύμπλοκο αποτελείται από δύο υπομονάδες, την DDB1 και την XPE (DDB2), οι οποίες έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν το συγκεκριμένο είδος βλάβης που οδηγεί σε παραμόρφωση της έλικας του DNA. Στη συνέχεια, το σύμπλοκο αυτό βοηθά στην καθοδήγηση του συμπλόκου XPC στη θέση της βλάβης (Sugasawa, 2010).

Κατά την ενεργοποίηση του μηχανισμού TC-NER, ο εντοπισμός των βλαβών ξεκινά όταν παρατηρείται διαταραχή στη διαδικασία επιμήκυνσης της μεταγραφής. Αυτό συμβαίνει όταν η RNA πολυμεράση 2 (RNAPol2) παύει τη δραστηριότητά της, όταν συναντήσει ένα κατεστραμμένο τμήμα DNA. Στη συνέχεια, ο μηχανισμός TC-NER ξεκινά την πρόσληψη των βασικών πρωτεϊνών του συστήματος NER, συμπεριλαμβανομένων των CSA και CSB (πρωτεΐνες A και B του συνδρόμου Cockayne). Επιπλέον, στρατολογούνται ειδικές για τον TC-NER μηχανισμό πρωτεΐνες όπως η UVSSA (UVStimulatedScaffoldProtein A), η USP7 (Ubiquitin-Specific-ProcessingProtease 7), η XAB2 (XPA-bindingprotein 2) και η HMGN1 (High MobilityGroupNucleosomebindingdomain-containingprotein 1) (Schwertman et al, 2012).

Με τον εντοπισμό της βλάβης, τα δύο υποσυστήματα δρομολογούν τις κοινές αποκρίσεις του συστήματος NER. Το σύμπλοκο XPC, υπεύθυνο για την καθολική επιδιόρθωση νουκλεοτιδικής εκτομής στο γονιδίωμα (GG-NER), και το σύμπλοκο CSB/CSA, υπεύθυνο για την επιδιόρθωση της νουκλεοτιδικής εκτομής που συνδέεται με τη μεταγραφή (TC-NER), προσελκύουν αμφότερα τον πολυδιάστατο μεταγραφικό παράγοντα TFIIH στη θέση της βλάβης του DNA. Στη συνέχεια, δύο ελικάσες προσδένονται στον TFIIH και προκαλούν έναν άνισο διαχωρισμό της διπλής έλικας, με αποτέλεσμα τον

σχηματισμό μιας "φούσκας" που αποτελείται από περίπου 30 νουκλεοτίδια. Αυτή η φυσαλίδα περικλείει την κατεστραμμένη περιοχή και ο παράγοντας XPA διεισδύει στη συγκεκριμένη περιοχή για να αποτρέψει οποιαδήποτε αλλοίωση του μη κατεστραμμένου DNA. Η αλληλεπίδραση του XPA περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός ετεροδιμερούς, ενός πρωτεϊνικού συμπλόκου που συνδέεται με μονόκλωνο DNA. Το σύμπλοκο αυτό, γνωστό ως RPA (Replication Protein A), χρησιμεύει για τη σταθεροποίηση της σύνδεσης και τη διευκόλυνση της αντιγραφής. Το βήμα αυτό αναφέρεται ως επαλήθευση (βήμα 2).

Στη συνέχεια, το DNA διασπάται από δύο ενδονουκλεάσες, τις XPG και XPF/ERCC1, στις θέσεις 3' και 5' αντίστοιχα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του ολιγονουκλεοτιδίου που φέρει τη βλάβη, η οποία έχει μήκος περίπου 30 νουκλεοτίδια (βήμα 3 - αποκοπή). Τελικά, η πολυμεράση του DNA χρησιμοποιεί την άθικτη αλυσίδα ως πρότυπο για να δημιουργήσει μια νέα αλυσίδα μέσα στον χώρο που προκύπτει. Το κενό που σχηματίζεται μεταξύ του προϋπάρχοντος και του πρόσφατα παραχθέντος κλώνου κλείνει με τη βοήθεια της DNA λιγάσης (βήμα 4 - πλήρωση κενού), ολοκληρώνοντας έτσι την επιδιόρθωση της βλάβης με τη διαδικασία NER (Εικόνα 20) (Dexheimer, 2012).



Εικόνα 20. Μηχανισμοί επιδιόρθωσης NER (Stivers JT and Kuchta RD, 2006).

4.2 Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (BaseExcisionRepair, BER)

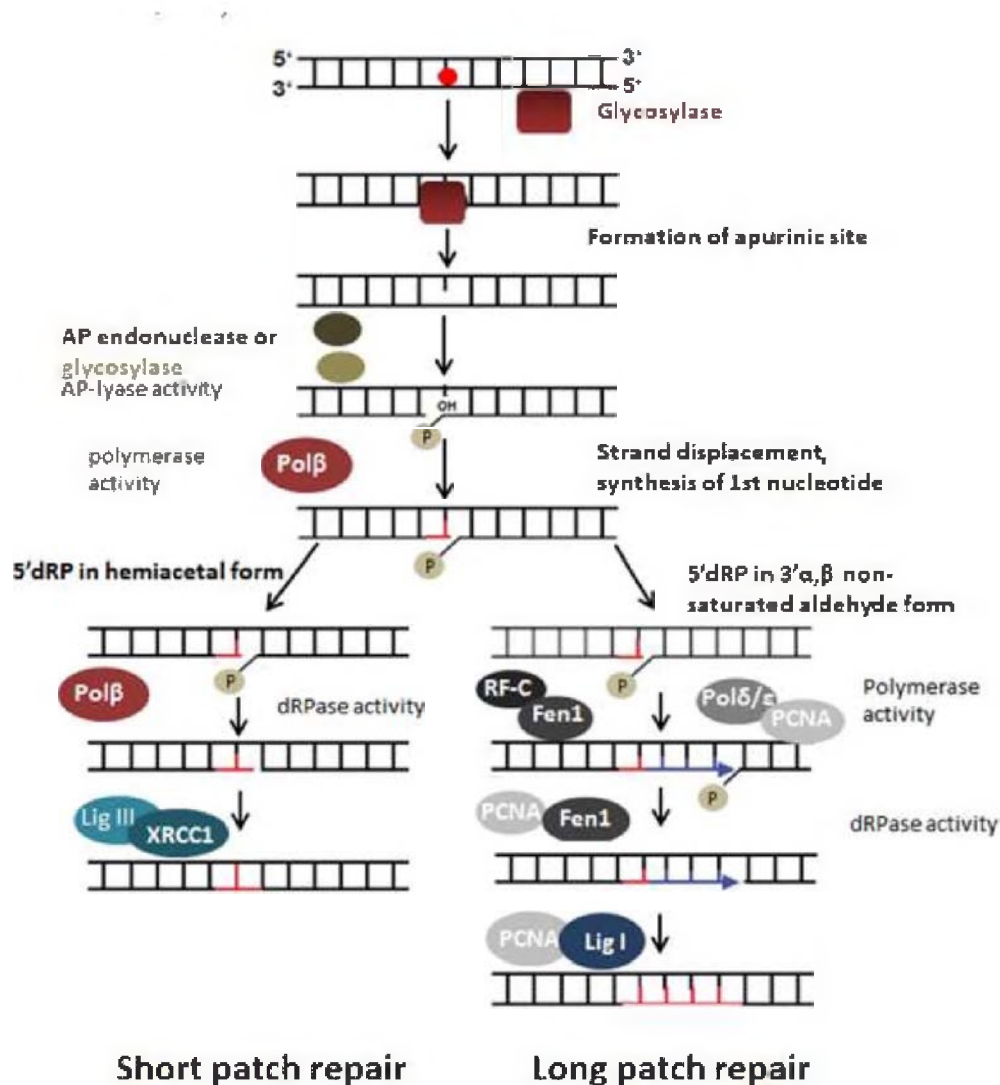
Η διαδικασία επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης συνδέεται με τη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος με την αφαίρεση βάσεων που έχουν μέτριες χημικές αλλαγές. Το σύστημα BER είναι υπεύθυνο για την εξάλειψη των διαταραγμένων βάσεων DNA, οι οποίες μπορούν να εντοπιστούν από συγκεκριμένα ένζυμα που ονομάζονται γλυκοζυλάσες DNA. Αυτά τα ένζυμα εξαλείφουν κατά προτίμηση τις κατεστραμμένες, τροποποιημένες ή μη συμπληρωματικές βάσεις. Οι πρωταρχικοί τύποι βλαβών που επιδιορθώνονται από τον μηχανισμό επιδιόρθωσης με εκτομή βάσεων (BER) είναι η μεθυλίωση, η απομετάλλωση, η οξειδωση, η αυθόρμητη απώλεια μιας βάσης DNA και η ακετυλίωση του DNA που προκαλείται από ορισμένα αντικαρκινικά φάρμακα όπως το DTIC και η τεμοζολομίδα (Mullins et al., 2019). Η διαδικασία επιδιόρθωσης περιλαμβάνει πέντε στάδια:

1. Εκτομή της βάσης (γνωστή και ως αποκοπή)
2. Τομή της διπλής έλικας (strand incision)
3. Επεξεργασία του άκρου που έχει την τομή (επεξεργασία)
4. Αποκατάσταση της προκληθείσας βλάβης (επιδιόρθωση)
5. Σύνδεση των δύο τμημάτων DNA με τη χρήση ενζύμου DNA λιγάσης

Προκειμένου να λειτουργήσει σωστά η διαδικασία επιδιόρθωσης, είναι απαραίτητη η συμμετοχή τεσσάρων πρωτεϊνών/ενζύμων: μια γλυκοζυλάση του DNA, μια ενδονουκλεάση AP ή λυάση AP, μια DNA πολυμεράση και μια λιγάση. Τα ένζυμα αυτά λειτουργούν από κοινού για να εξαλείψουν την κατεστραμμένη βάση του DNA και να την αντικαταστήσουν με την ορθή (Robertson et al., 2009). Στην αρχή της οδού BER, μια DNA γλυκοζυλάση, που καλείται ουρακίλη - γλυκοζυλάση του DNA (UNG) εντοπίζει την κατεστραμμένη βάση.

Στη συνέχεια, η UNG γλυκοζυλάση διευκολύνει την υδρόλυση ενός N-γλυκοζιτικού δεσμού, εξαλείφοντας έτσι τη κατεστραμμένη βάση και δημιουργώντας μια απουρινική ή απυριμινιδική θέση (AP). Η APEX1, μια AP ενδονουκλεάση, κόβει την τροποποιημένη αλυσίδα, με αποτέλεσμα τη διακοπή της αλυσίδας που περιλαμβάνει την κατεστραμμένη βάση. Εάν απαιτείται, η διακοπή αντιμετωπίζεται με τη χρήση ενός από τα πολλά ένζυμα, συχνά μιας δεοξυριβο-φωσφοδιεστεράσης, η οποία υδρολύει την αλυσίδα του. Η διαδικασία πλήρωσης του κενού με το κατάλληλο νουκλεοτίδιο στην αλυσίδα του DNA διευκολύνεται από μια DNA πολυμεράση. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι δύο προαναφερθείσες

διαδικασίες καταλύονται από το ίδιο ένζυμο, την πολυμεράση Β (POLB). Η διαδικασία επιδιόρθωσης ολοκληρώνεται και η ακεραιότητα της έλικας αποκαθίσταται με τη δράση ενός ενζύμου DNA-λιγάσης, του LIG3, το οποίο σφραγίζει το κόψιμο (Εικόνα 21) (Robertson et al, 2009).



Εικόνα 21. Μηχανισμός επιδιόρθωσης BER (Leyns, L., & Gonzalez, L, 2012).

4.3 Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης θραυσμάτων της διπλής έλικας του DNA (Double-strand Break Repair mechanism)

Η ακεραιότητα του DNA τίθεται συνεχώς σε κίνδυνο από διάφορους παράγοντες, όπως η υπεριώδης και ιονίζουσα ακτινοβολία, οι χημικές ουσίες ή τα λάθη που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μεταβολικών διεργασιών (Ranjhe et al., 2018). Η έκθεση σε ακτίνες X προκαλεί συχνά θραύσματα στη διπλή έλικα του DNA, με αποτέλεσμα τη θραύση των δύο αλυσίδων. Η αποτυχία επιδιόρθωσης αυτών των σπασιμάτων μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα χρωμοσωμικών ανωμαλιών, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο ή στην ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων.

Τα θραύσματα που λαμβάνουν χώρα στη διπλή έλικα του DNA είναι το πιο επιβλαβές είδος βλάβης. Η ανίχνευση, η σηματοδότηση και η επιδιόρθωση αυτών των σπασιμάτων χρειάζονται μια συντονισμένη κυτταρική απόκριση γνωστή ως μηχανισμός επιδιόρθωσης δίκλωνων θραυσμάτων της έλικας DNA (DBR). Η επιδιόρθωση μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ή όχι μια ομόλογη αλληλουχία DNA ως πρότυπο (Vitor et al., 2020). Ο μηχανισμός στην εικόνα 22 απεικονίζει τις δύο πρωταρχικές οδούς: τη μη ομόλογη σύνδεση άκρων (NonHomologousEndJoining, NHEJ) και τον ομόλογο ανασυνδυασμό (HomologousRecombination, HR). Το σύστημα HR χρησιμοποιεί ως πρότυπα τις αδελφές χρωματίδες για την ακριβή επιδιόρθωση, καθιστώντας την μια εξαιρετικά αξιόπιστη διαδικασία με ελάχιστα σφάλματα (Vitor et al., 2020).

Αντιθέτως, η διαδικασία NHEJ διορθώνει τα λάθη με απευθείας ένωση των σπασμένων άκρων, καθιστώντας την συχνά επιρρεπή σε σφάλματα. Η διαδικασία NHEJ είναι ενεργή σε όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, αν και η σημασία της θεωρείται υψηλότερη κατά τη φάση G1, ενώ η λειτουργία HR περιορίζεται στις όψιμες φάσεις S και G2 (Vitor et al., 2020). Οι δύο μηχανισμοί διασφαλίζουν την ακεραιότητα του γονιδιώματος και λειτουργούν με την έναρξη μιας σειράς διαδικασιών, κατά τις οποίες οι ανιχνευτές σφαλμάτων DNA, οι μετατροπείς σήματος και οι ενζυμικοί τελεστές εντοπίζουν και επιδιορθώνουν τα κατεστραμμένα άκρα του DNA.

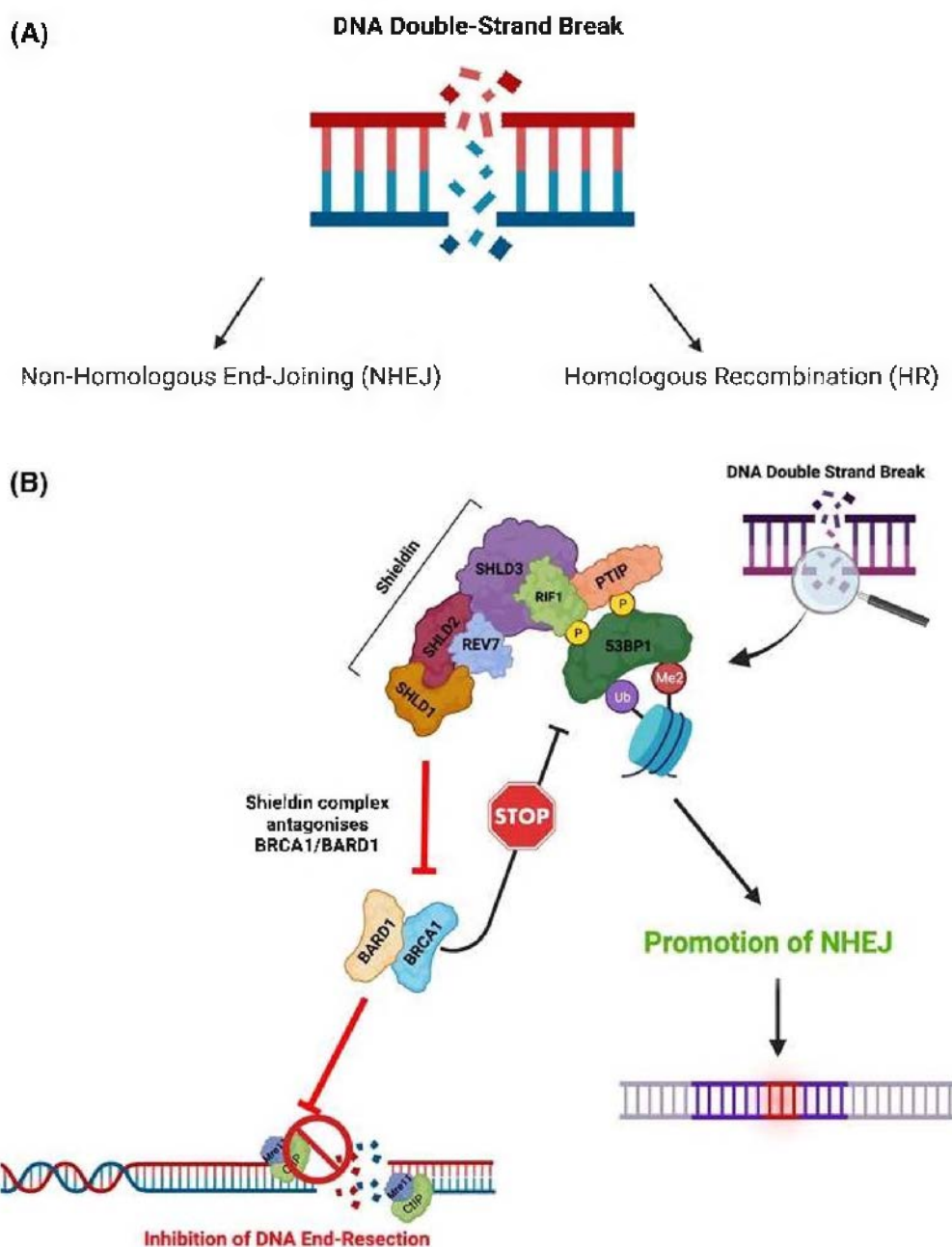
Η μη ομόλογη ένωση άκρων (NHEJ) είναι ένας μηχανισμός επιδιόρθωσης του DNA. Η διαδικασία NHEJ είναι ένας περίπλοκος μηχανισμός επιδιόρθωσης που βασίζεται στη συγχρονισμένη αλληλεπίδραση των ενζύμων για την έγκαιρη έναρξη και ολοκλήρωση κάθε συμπλόκου. Η διαδικασία ξεκινά με την προσκόλληση ενός πρωτεϊνικού συμπλόκου,

δηλαδή του ετεροδιμερούς Ku70/80, στα δύο άκρα του κατακερματισμένου DNA. Το ετεροδιμερές Ku70/80 αναστέλλει την περαιτέρω σύνδεση των άκρων και επιστρατεύει άλλες πρωτεΐνες που διευκολύνουν την επεξεργασία των αλυσίδων του DNA, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των απαραίτητων 5' φωσφορικών και 3' υδροξυλικών άκρων για την ομοιοπολική σύνδεση με τη μεσολάβηση της λιγάσης. Ουσιαστικά, λειτουργεί ως πλαίσιο για τη συναρμολόγηση άλλων κρίσιμων ενζύμων που εμπλέκονται στη διαδικασία. Στην αρχή της μη ομόλογης σύνδεσης άκρων (NHEJ), το ικρίωμα Ku προσελκύει την καταλυτική υπομονάδα της εξαρτώμενης από το DNA πρωτεϊνικής κινάσης (DNA-PKcs) στο σπάσιμο της διπλής έλικας (DSB).

Η πρωτεϊνική κινάση είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό ενός συμπλόκου που διευκολύνει την ευθυγράμμιση των δύο άκρων του DNA. Αφού το πρωτεϊνικό σύμπλοκο Ku/DNA-PKcs συλλάβει και συνδέσει τα δύο άκρα του DNA, τα μη συνδεδεμένα άκρα πρέπει να υποστούν επεξεργασία προτού πραγματοποιηθεί η τελική επιδιόρθωση του διπλού σπασίματος (σύμπλοκο συνάφειας). Η Άρτεμις είναι το ένζυμο που εξαλείφει τα μη προσκολλημένα άκρα. Η πρωτεΐνη αυτή έχει ικανότητες εξωνουκλεάσης και ενδονουκλεάσης ενώ βρίσκεται στην ενεργό της κατάσταση. Στη συνέχεια, μια άγνωστη πολυμεράση ολοκληρώνει την πλήρωση των εναπομεινάντων μονόκλωνων προεκτάσεων (επεξεργασία άκρων). Η σύνδεση των μονόκλωνων άκρων πραγματοποιείται από το σύμπλοκο της λιγάσης IV σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη XRCC4 (Vitor et al., 2020).

Ο ομόλογος ανασυνδυασμός, ο δεύτερος πρωταρχικός μηχανισμός για την επιδιόρθωση των σπασμάτων διπλής έλικας (DSBs), είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που συνδέεται στενά με τον καρκίνο στον άνθρωπο. Η συσχέτιση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής λόγω της παρουσίας δύο βασικών κληρονομικών γονιδίων, των *BRCA1* και *BRCA2*, τα οποία είναι γνωστό ότι προδιαθέτουν τα άτομα στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών (Scully et al., 2019). Ο ομόλογος ανασυνδυασμός έχει τρεις διακριτές φάσεις: τις διαδικασίες πριν από τη σύναψη, τη σύναψη και τις διαδικασίες μετά τη σύναψη. Στην εικόνα 22 απεικονίζεται ο μηχανισμός του μη ομόλογου και του ομόλογου ανασυνδυασμού. Στο πρώτο στάδιο, ορισμένες πρωτεΐνες και ένζυμα προσδένονται στα κατεστραμμένα άκρα και στη συνέχεια μια ενδονουκλεάση επεξεργάζεται τα 5' άκρα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία 3'-μονοκλωνικών περιοχών. Τα τμήματα αυτά επικαλύπτονται στη συνέχεια με πρωτεΐνες. Το σύμπλοκο MRN, που αποτελείται από τις υπομονάδες Mre11-Rad50-Nbs1, μαζί με την CtIP (RBBP8), είναι σημαντικό για την έναρξη της αποκοπής. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την περικοπή των άκρων 5' και στις δύο πλευρές του λάθους για να σχηματιστούν προεξοχές μονόκλωνου DNA 3'. Το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα Rad52 συνδέεται

με το προκύπτον μονόκλωνο άκρο 3', παρέχοντας προστασία από την εξωνουκλεολυτική πέψη. Στη συνέχεια, το σύμπλοκο Rad51-ίνδιο DNA εμπλέκεται σε μια διαδικασία γνωστή ως διείσδυση κλώνου (StrandInvasion) για τον εντοπισμό της αδελφής χρωματίδας και τον εντοπισμό της αντίστοιχης συμπληρωματικής αλληλουχίας. Μετά τον εντοπισμό του ομόλογου DNA, το Rad51 διευκολύνει τη διαδικασία διείσδυσης της αλυσίδας, παρόμοια με τον τρόπο με τον οποίο η κατεστραμμένη αλυσίδα εισβάλλει στο τμήμα DNA, δηλαδή στην αδελφή χρωματίδα.



Εικόνα 22. Μηχανισμοί επιδιόρθωσης θραυσμάτων της διπλής έλικας του DNA (Scully et al., 2019)

4.4 Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων (Mis-Match Repairmechanism, MMR)

Η διαδικασία επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων είναι ζωτικής σημασίας για τη διόρθωση των λανθασμένων βάσεων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της αντιγραφής και δεν επιδιορθώνονται από τις πολυμεράσες. Οι πρωτεΐνες του συστήματος MMR δεν επιδιορθώνουν μόνο τις λανθασμένα ενσωματωμένες βάσεις, αλλά διαδραματίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο στην επιδιόρθωση των βρόχων ένθεσης/απαλοιφής (Insertions/Deletions, IDLs) που εμφανίζονται λόγω "ολίσθησης" της πολυμεράσης κατά τη διάρκεια αντιγραφής των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών DNA. Η σημασία αυτής της διαδικασίας επικυρώνεται από την παρατήρηση ότι τα κύτταρα που στερούνται MMR εμφανίζουν μεταλλαγμένο φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από μικροδορυφορική αστάθεια και μεγαλύτερη συχνότητα μεταλλάξεων (Iyer et al., 2021).

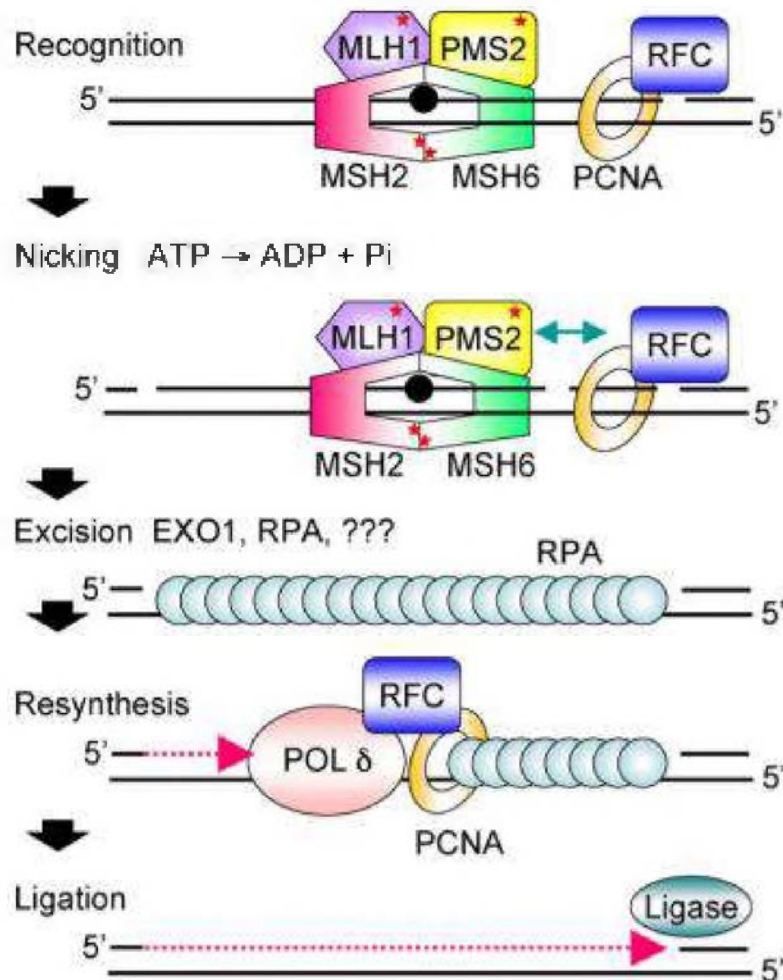
Οι μεταλλάξεις στα γονίδια MMR προκαλούν ποικίλα προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης συγκεκριμένων τύπων καρκίνου, όπως ο καρκίνος του ενδομητρίου και ο κληρονομικός καρκίνος του παχέος εντέρου. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε ανθεκτικότητα έναντι ορισμένων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και σε ανωμαλίες στη μείωση των κυττάρων των θηλαστικών και στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ως εκ τούτου, το μονοπάτι MMR χρησιμεύει για την αναστολή τόσο της μεταλλαξογένεσης στο άμεσο μέλλον, όσο και της καρκινογένεσης στο απώτερο μέλλον (Li, 2007). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διαδικασία επιδιόρθωσης MMR είναι ιδιαίτερα συντηρημένη σε όλα τα είδη, από το *E. coli* έως τον άνθρωπο (Iyer et al., 2021).

Οι διαταραχές στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών του DNA, οφείλονται σε γενετικές ή επιγενετικές επιδράσεις και αποτελούν βασικά στοιχεία της καρκινογενετικής διαδικασίας. Τα κύτταρα λόγω συσσώρευσης αλλοιώσεων μετατρέπονται σε κακοήγη. Οι βλάβες στα γονίδια που κωδικοποιούν τις επιδιορθωτικές πρωτεΐνες των μηχανισμών επιδιόρθωσης ενδέχεται να συμβούν στα γεννητικά ή στα σωματικά κύτταρα επιτρέποντας την ανάπτυξη κληρονομήσιμων και σποραδικών μορφών καρκίνου αντίστοιχα (Ray et al., 2018).

Το σύστημα επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων στην αλληλουχία του DNA διορθώνει αυθόρμητα σφάλματα ζευγών βάσεων και μικρούς βρόχους ένθεσης-απαλοιφής, που δημιουργούνται από λάθη κατά την αντιγραφή του DNA. Αποτελεί επομένως έναν από

τους σημαντικότερους φύλακες της ακεραιότητας του γονιδιώματος. Οι ελαττωματικές πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του μηχανισμού MMR, που προκύπτουν ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων των γονιδίων που τις κωδικοποιούν, δεν μπορούν να επιδιορθώσουν τα λάθη με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται μεταλλάξεις και να επηρεάζονται πρωτίστως τα μήκη των αλληλουχιών εντός των μικροδορυφόρων, οδηγώντας τελικά σε μικροδορυφορική αστάθεια (MicroSatellite Instability, MSI).

Το πρώτο βήμα σε αυτό το μονοπάτι επιδιόρθωσης είναι η αναγνώριση της βλάβης. Αρχικά δρουν οι ATPάσες MSH2 και MSH6, οι οποίες αναγνωρίζουν μία λανθασμένη βάση ή μικρούς βρόχους ένθεσης/απαλοιφής (IDLs). Η επιδιόρθωση των μεγαλύτερων βρόχων ξεκινά από το σύμπλοκο MSH2-MSH3. Κατά την αναγνώριση της βλάβης, τα σύμπλοκα αυτά προσδένονται στην περιοχή που υπάρχει η αναντιστοιχία και στρατολογούν ένα ακόμη σύμπλοκο που σχηματίζεται από το MLH1 με τα PMS1 ή PMS2. Το σύμπλοκο αυτό έχει δραστηριότητα ενδονουκλεάσης και παρουσία ATP, αποκόπτει την αλυσίδα DNA στο σημείο του σφάλματος. Η σταθεροποιητική πρωτεΐνη RPA επιτρέπει τη σύνδεση του πυρηνικού αντιγόνου των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (PCNA) και του παράγοντα αντιγραφής C (RFC) για την προστασία του κενού που δημιουργείται στο DNA. Στη συνέχεια, μία DNA εξωνουκλεάση I (Exo1) εισέρχεται στη δομή του DNA καθοδηγούμενη από τα δύο σύμπλοκα (MSH2-MSH3/MSH6 και MLH1-PMS1/PMS2) και αφαιρεί την κατεστραμμένη περιοχή μαζί με άλλα κοντινά νουκλεοτίδια. Στο σημείο αυτό, η DNA πολυμεράση (Pol δ) συνθέτει την νέα αλληλουχία του DNA στη διαγραμμένη περιοχή, ώστε τα σφάλματα που διέφυγαν από την αρχική επιδιόρθωση της πολυμεράσης να διορθωθούν από την πολυμεράση δ (Εικόνα 23) (Matulonis et al., 2016).



Εικόνα 23. Μηχανισμός επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων (Hsieh, P., & Yamane, K. 2008).

Η παρουσία ελαττωμάτων στον μηχανισμό MMR σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch. Πρόκειται για ένα αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο, που προδιαθέτει κατά κύριο λόγο για καρκίνο του παχέος εντέρου, αλλά και για καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Στο σύνδρομο Lynch, οι περισσότερες μεταλλάξεις εμφανίζονται στα γονίδια *MLH1* (42%) και *MSH2* (33%), ακολουθούμενες από μεταλλάξεις στα *MSH6* (18%) και *PMS2* (7,5%) γονίδια. Οι ασθενείς με αυτή την κληρονομική πάθηση κληρονομούν ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο από έναν από τους δύο προγόνους τους και κατά τη διάρκεια της ζωής τους χάνουν το δεύτερο φυσιολογικό αλληλόμορφο μέσω μετάλλαξης ή μεθυσίωσης. Το σύνδρομο Lynch αυξάνει σε ποσοστό της τάξης του 10-15% τον κίνδυνο εμφάνισης ορώδους καρκινώματος χαμηλού βαθμού κακοηθείας ή διαυγοκυτταρικού τύπου σε νεαρή ηλικία. Το HGSC φαίνεται να επηρεάζεται ελάχιστα από βλάβες του MMR συστήματος, όπως προκύπτει από μια μεγάλη μελέτη 2222 περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών, κατά

την οποία ανιχνεύθηκαν βλάβες στο σύστημα MMR μόνο σε 17 περιπτώσεις (Reid et al., 2017).

Στους σποραδικούς καρκίνους έχουν επίσης περιγραφεί μεταβολές στον MMR μηχανισμό. Το πιο συνηθισμένο εύρημα είναι η υπερμεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου *MLH1*, η οποία οδηγεί στην αποσιώπησή του και έχει παρατηρηθεί σε σποραδικούς καρκίνους MSI, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Οι συχνότητες υπερμεθυλίωσης του υποκινητή του *MLH1* γονιδίου κυμαίνονται μεταξύ 10% και 50%, με τις υψηλότερες εκτιμήσεις να αναφέρονται σε MSI-όγκους (Reid et al., 2017).

Τα κύτταρα με ανεπάρκεια του συστήματος MMR είναι ανθεκτικά ή αποκτούν ανθεκτικότητα σε κοινά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η 5-FU, που χρησιμοποιείται κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου, ή η σισπλατίνη και η καρβοπλατίνη, που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη σημαντική συχνότητα των όγκων με ανεπάρκεια του MMR, ανέδειξε την ανάγκη εντοπισμού νέων θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν σε ευπάθειες που παρουσιάζουν αυτά τα κακοήγη κύτταρα. Έως σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες προκλινικές μελέτες, χωρίς ωστόσο να έχουν προχωρήσει σε κλινικές μελέτες με εφαρμογή σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών. Σήμερα υπάρχουν διάφορες εργαστηριακές μέθοδοι για τον εντοπισμό της ανεπάρκειας MMR σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, όπως η ανάλυση της μικροδορυφορικής αστάθειας, η ανίχνευση της έκφρασης των MMR πρωτεϊνών με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, ο έλεγχος της υπερμεθυλίωσης του *MLH1* υποκινητή και η ανάλυση μεταλλάξεων της βλαστικής σειράς.

Η ανεπάρκεια του συστήματος MMR εκτιμάται ότι δημιουργεί έναν "μεταλλαγμένο φαινότυπο", ο οποίος προάγει τη σύνθεση νέων ανοσοαντιγόνων, τα οποία αυξάνουν την ευαισθησία σε αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή φαίνεται να είναι η εξήγηση για την καλή ανταπόκριση διαφόρων όγκων με ανεπάρκεια του MMR συστήματος σε μονοθεραπεία με τον PD-L1 παράγοντα (ανοσοθεραπεία). Πράγματι, ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει εγκρίνει την πεμπρολιζουμάμπη, έναν αναστολέα των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, για κάθε υποτροπιάζοντα συμπαγή όγκο με ανεπάρκεια του MMR συστήματος. Ο συγκεκριμένος παράγοντας θα μπορούσε να στοχεύσει σε ενδομητριοειδείς ή διαυγοκυτταρικούς όγκους ωοθηκών που παρουσιάζουν ανεπάρκεια του συστήματος MMR και επομένως, αναμένεται να ανταποκριθούν στην ανοσοθεραπεία (VanZyl et al., 2018).

Ο μηχανισμόςNER εξαλείφει διάφορες μεγάλης έκτασης βλάβες, όπως αυτές που παράγονται από την υπεριώδη ακτινοβολία (UV), ορισμένα χημικά μεταλλαξογόνα ή τις διασταυρούμενες συνδέσεις μεταξύ των αλυσίδων του DNA που προκαλούνται από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως η σισπλατίνη (Stewart et al., 2019). Μία μελέτη εντόπισε συσχέτιση μεταξύ ορισμένων πολυμορφισμών (SingleNucleotidePolymorphisms, SNPs) στα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του μηχανισμού NER και της ευαισθησίας ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Ωστόσο, η πιο σημαντική σύνδεση μεταξύ τουNERμηχανισμού και του καρκίνου ωοθηκών προήλθε από το σύνολο δεδομένων του TCGA, το οποίο αποκάλυψε ότι το 8% των HGSCόγκων παρουσίαζε απαισιόχρηστες σε ομοζυγωτία και ποικίλου τύπου μεταλλάξεις (Stewart et al., 2019).

Ο μηχανισμόςNER εμπλέκεται στην επιδιόρθωση των επαγόμενων από την πλατίνα ενθέσεων, επομένως η ανεπάρκεια του NER μηχανισμού ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία στην σισπλατίνη, ενώ η ρύθμιση του NER μπορεί να μεσολαβεί για τη χημειοαντοχή στην σισπλατίνη. Οι Ceccaldi . έδειξαν ότι οι ασθενείς με HGSC όγκους, που έφεραν μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες τουNER μηχανισμού, εμφάνισαν είχαν καλύτερη έκβαση ως απάντηση στην πλατίνα, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έφεραν μεταβολές του NER μονοπατιού. Επιπλέον, μεταλλάξεις στα γονίδια *ERCC6* και *ERCC4*, οι οποίες εντοπίστηκαν στους δύο πιο ευαίσθητους όγκους, συσχετίστηκαν λειτουργικά με την ευαισθησία στην πλατίνα *in vitro*. Επιπρόσθετα, έχει περιγραφεί πρόσφατα σε όγκους ωοθηκών, ότι ο υποδοχέας κινάσης τυροσίνηςTIE-1 εμπλέκεται στην αντίσταση στην πλατίνα μέσω τουNER μηχανισμού (Dion et al., 2020).

Η οδός επιδιόρθωσης BER διορθώνει μικρές αλλοιώσεις βάσεων (αλκυλιώσεις, οξειδώσεις, απαμινώσεις) ή σπασίματα μονής έλικας (SingleStrandBreaks, SSB) που προκύπτουν από ενδογενείς ή εξωγενείς πηγές, όπως η ακτινοβολία ή οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Ο μηχανισμός επιδιόρθωσηςBERαρχίζει με τη δράση μίας γλυκοζυλάσης, που αναγνωρίζει και αφαιρεί τη βάση του DNAπου έχει υποστεί βλάβη, αφήνοντας μια κενή θέση για περαιτέρω επεξεργασία. Ακολουθεί επεξεργασία στη θέση που έχει αφαιρεθεί η βάση, ώστε να προστεθεί νέα και να γίνει η σύνδεση στην αλυσίδα του DNA. Υπάρχουν 11 οικογένειες γλυκοζυλασών, οι οποίες ευθύνονται για την ανίχνευση των διαφόρων τύπων βλαβών, όπως για παράδειγμα οι OGG1, UNG ή MUTYH. Αρκετοί πολυμορφισμοί στις προαναφερόμενες γλυκοζυλάσες έχουν συνδεθεί με διάφορους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, του στομάχου ή του πνεύμονα. Στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, έχει περιγραφεί επίσης ένα

σύνδρομο προδιάθεσης που σχετίζεται με κληρονομικές μεταλλάξεις του *MUTYH* γονιδίου (Dion et al., 2020).

Η εμπλοκή του μηχανισμού BER στην ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι σαφής. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες μελέτες που υποδεικνύουν μία πιθανή σύνδεση. Η πυρηνική έκφραση της ενδοουκλεάσης APE1 σε υψηλά επίπεδα έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών, ενώ έχει αναφερθεί και συσχέτιση με χειρότερη συνολική επιβίωση και μεγαλύτερη αντίσταση στη θεραπεία με πλατίνα. Σε άλλη μελέτη, αναφέρεται ότι η υπερέκφραση της APE1 πρωτεΐνης προάγει την εξέλιξη του καρκίνου των ωοθηκών. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η μείωση των επιπέδων της APE1 πρωτεΐνης ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων από όγκους ωοθηκών, ένδειξη ότι η APE1 πρωτεΐνη θα μπορούσε να εξετασθεί ως πιθανός θεραπευτικός στόχος. Επιπρόσθετα, τα κύτταρα που εμφάνιζαν μειωμένα επίπεδα της APE1 πρωτεΐνης παρουσίασαν ισχυρότερη επαγωγή απόπτωσης μετά την έκθεσή τους σε παράγοντες που βλάπτουν το DNA, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, η καμπτοτεκίνη ή η σισπλατίνη. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αναστολείς της APE1, όπως η μεθοξυαμίνη ή η E3330. Η μεθοξυαμίνη (TRC102) φαίνεται να ενισχύει την κυτταροτοξικότητα της τεμοζολομίδης σε κυτταρικές σειρές καρκίνου ωοθηκών και η αύξηση του αριθμού των βλαβών προάγει την απόπτωση. Ο αναστολέας E3330 και διάφορα ανάλογα έχουν δείξει ότι αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων σε όγκους ωοθηκών. Η σπικλομαζίνη και η φιδοξοσίνη, δύο αναστολείς της αλληλεπίδρασης APE1/NPM1, έχει αναφερθεί ότι μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων και ευαισθητοποιούν τα καρκινικά κύτταρα OC στη λευκομυκίνη (Dion et al., 2020).

Οι σημαντικότεροι αναστολείς του μηχανισμού επιδιόρθωσης BER, οι οποίοι έχουν εγκριθεί και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι αυτοί που στοχεύουν την PARP1. Οι αναστολείς της PARP (PARPi) εγκρίθηκαν για πρώτη φορά για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών ασθενών που φέρουν βλάβες στον μηχανισμό του ομόλογου ανασυνδυασμού, κυρίως μέσω μεταλλάξεων στα *BRCA1/BRCA2* γονίδια. Αρκετές μελέτες αναφέρουν όφελος της θεραπείας με αναστολείς PARP σε όγκους ωοθηκών ασθενών που δεν έφεραν μεταλλάξεις στα συνήθη *BRCA1/BRCA2* γονίδια, αλλά σε γονίδια που κωδικοποιούν άλλες πρωτεΐνες-μέλη του ίδιου μηχανισμού επιδιόρθωσης (HR) (Sung et al., 2021).

Υπάρχουν τρεις αναστολείς PARPi εγκεκριμένοι για χρήση σε καρκίνους των ωοθηκών: ολαπαρίμπη, ρουκαπαρίμπη και νιραπαρίμπη. Η ολαπαρίμπη ήταν ο πρώτος PARPi που εγκρίθηκε για κλινική χρήση. Επί του παρόντος φαίνεται να ενδείκνυται για

ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών. Συγκεκριμένα, προτείνεται η χρήση σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα *BRCA1/BRCA2* γονίδια, μετά από τρεις ή περισσότερες προηγούμενες σειρές χημειοθεραπείας, ή ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υποτροπιάζων καρκίνο ωοθηκών, που παρουσιάζουν μερική ή πλήρη ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Το Rucaparib ήταν ο δεύτερος PARP αναστολέας, που εγκρίθηκε για τη θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών με ένδειξη σε ασθενείς με υποτροπιάζων καρκίνο ωοθηκών και πλήρη ή μερική ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ή για ασθενείς που φέρουν BRCA μεταλλάξεις στα σωματικά ή στα γεννητικά κύτταρα και έχουν υποβληθεί σε δύο ή περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας (Sung et al., 2021).

Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει ότι οι όγκοι που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια του μηχανισμού BER είχαν αυξημένη παραγωγή νεοαντιγόνων και έκφραση του PD-L1. Ως εκ τούτου, έχει επίσης μελετηθεί ο συνδυασμός των PARPi με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η πεμπρολιζουμάμπη, η ντοσταλιμάμπη, η ντουρβαλουμάμπη, η τρεμελιμουμάμπη, η ατεζολιζουμάμπη ή η αβελουμάμπη. Οι αναστολείς της PARP έχουν εξετασθεί επίσης σε συνδυασμό με αναστολείς της αγγειογένεσης, όπως το bevacizumab, το everolimus ή το surufatinib. Οι τελευταίοι συνδυασμοί έχουν δοκιμαστεί καθώς οι αναστολείς της αγγειογένεσης και οι PARP ενδείκνυνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία ή ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών (Sung et al., 2021).

Οι DSBs σχηματίζονται μετά από έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία ή ορισμένες χημειοθεραπείες και από τη δράση ελεύθερων ριζών που παράγονται από τον ενδογενή μεταβολισμό. Αυτός ο τύπος βλάβης αποτελεί σημαντική απειλή για τη σταθερότητα του γονιδιώματος, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ευρείες αναδιατάξεις του γονιδιώματος.

Ο μηχανισμός του ομόλογου ανασυνδυασμού είναι υψηλής πιστότητας, καθώς χρησιμοποιεί την ομόλογη αδελφή χρωματίδα ως πρότυπο για την επιδιόρθωση της βλάβης, στις φάσεις S και G2 του κυτταρικού κύκλου, όταν έχει ολοκληρωθεί η αντιγραφή του DNA. Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των όγκων των ωοθηκών φέρουν κάποια ανεπάρκεια HR. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στα γεννητικά κύτταρα αποτελούν τους πιο συχνούς και γνωστούς μηχανισμούς και εμφανίζονται σε ποσοστό της τάξης του 20% περίπου των καρκίνων των ωοθηκών. Ωστόσο, έχουν ενοχοποιηθεί κι άλλα γονίδια που εμπλέκονται στον HR μηχανισμό για μεταλλάξεις επιγενετικές αλλαγές και επίδραση αυτών στην ορθή λειτουργία του συγκεκριμένου μηχανισμού επιδιόρθωσης. Μία ανοσοϊστοχημική μελέτη αποκάλυψε ότι το 41% των χαμηλού βαθμού κακοηθείας

επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών στερούνταν το σύμπλεγμα MRN, ενώ ποσοστό της τάξης του 10,3% των όγκων στερούνταν το RAD50. Μεταλλάξεις στα *RAD51* ή *RAD51D* γονίδια έχουν συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Όσον αφορά τις επιγενετικές τροποποιήσεις, η περιοχή του υποκινητή του *RAD51* γονιδίου έχει βρεθεί υπερμεθυλιωμένη σε ποσοστό της τάξης του 3% των ασθενών με υψηλού βαθμού κακοηθείας ορώδεις όγκους ωοθηκών και οδηγεί σε ανεπάρκεια του HR μηχανισμού (Siegel et al., 2022).

Συμπεράσματα

Στον καρκίνο των ωοθηκών παρατηρούνται κυρίως βλάβες σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών του DNA. Πιο συχνά παρατηρείται ανεπάρκεια στον μηχανισμό HR (HRD), σε ποσοστό της τάξης του 50% περίπου στους επιθηλιακούς όγκους ωοθηκών. Σε ένα ποσοστό της τάξης του 10% στα υψηλού βαθμού κακοηθείας ορώδη καρκινώματα των ωοθηκών, η HRD προκαλείται από κληρονομήσιμες μεταλλάξεις στα *BRCA1/BRCA2* γονίδια. Οι συγκεκριμένοι όγκοι εξαρτώνται για την επιβίωση από την επιδιόρθωση της αποκοπής βάσεων με τη μεσολάβηση της PARP και θανατώνονται επιλεκτικά από PARPi αναστολείς, όπως η ολαπαρίμπη, η οποία έχει εγκριθεί από τον FDA και τον EMA για υποτροπιάζοντες επιθηλιακούς όγκους ωοθηκών. Ωστόσο, εκτός από τις *BRCA1/BRCA2* μεταλλάξεις, παραλλαγές ανάλογου τύπου παρατηρούνται και σε άλλα γονίδια του HR μηχανισμού σε όγκους ωοθηκών που χαρακτηρίζονται ως "BRCAness". Οι ασθενείς που φέρουν τους συγκεκριμένους όγκους είναι πολύ πιθανό να ωφελούνται από τη χρήση των PARP αναστολέων. Ωστόσο, χρειάζονται εκτενείς κλινικές μελέτες, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το όφελος από τη χρήση των αναστολέων αυτών στην κλινική πράξη (Siegel et al., 2022).

Πολλές διαφορετικές μελέτες αναφέρουν βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης DBR, MMR, NER και NHEJ, καθώς επίσης και αλλαγές στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, στις πρωτεΐνες σημείου ελέγχου και στο μονοπάτι p53. Για την ειδική στόχευση αυτών των όγκων απαιτούνται δύο σημαντικά στοιχεία: βιοδείκτες ή αξιόπιστες λειτουργικές δοκιμασίες για τον προσδιορισμό της ανεπάρκειας στον συγκεκριμένο κάθε φορά μηχανισμό επιδιόρθωσης (Dyba et al., 2021).

Προς την κατεύθυνση αυτή μπορεί να συμβάλλει η σε βάθος αλληλούχιση νέας γενιάς μεμονωμένων όγκων ή η χρήση ομάδας γονιδίων, που περιλαμβάνει το σύνολο των γονιδίων ενός ή περισσότερων μηχανισμών επιδιόρθωσης, προκειμένου να εντοπίσουμε

μεταλλάξεις με κλινική σημασία που θα συμβάλλουν στην ορθή χρήση των υπαρχόντων θεραπευτικών σχημάτων, αλλά και στην αναζήτηση νέων στοχευμένων θεραπειών. Ο συνδυασμός αναστολέων των μηχανισμών επιδιόρθωσης με την ανοσοθεραπεία φαίνεται πολλά υποσχόμενος για την καταπολέμηση αυτών των όγκων. Ωστόσο, χρειάζεται να αναπτυχθούν αξιόπιστες δοκιμασίες για τον εντοπισμό των βλαβών στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης, με απώτερο σκοπό την ανάπτυξη μηχανισμών που θα επιδιορθώσουν τις προκύπτουσες βλάβες ή θα μπορούν με κάποιο τρόπο να τις παρακάμπτουν, επιτρέποντας την ανταπόκριση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών με όγκους ωοθηκών στις στοχευμένες θεραπείες (Mancari et al., 2020).

Η στόχευση των μηχανισμών επιδιόρθωσης αποτελεί μία ελκυστική στρατηγική, ώστε να ενισχυθεί η δράση των θεραπευτικών σχημάτων που βλάβες στο DNA με παράλληλη ενεργοποίηση του μηχανισμού της απόπτωσης των κυττάρων αυτών, αλλά και η ανάπτυξη μηχανισμών που θα κάμψουν την αντίσταση που αναπτύσσουν τα νεοπλασματικά κύτταρα έναντι σε μία θεραπεία. Χρειάζεται να γίνουν συνδυασμοί θεραπευτικών παραγόντων που θα δράσουν αθροιστικά, ή συνεργατικά και θα αυξήσουν τη δράση τους έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για διερεύνηση των μηχανισμών αυτών σε ευρείας κλίμακας μελέτες, που θα επιτρέψει την κατανόηση σε βάθος και την καλύτερη προσέγγιση και εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

- Ali, A., Al-ani, O. & Al-ani, F. (2023). Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Menopause Review Przegląd Menopauzalny*, 22(2), 93-104. <https://doi.org/10.5114/pm.2023.128661>
- Ali AT. Towards prevention of ovarian cancer. *Curr Cancer Drug Target* 2018; 18: 522-537
- Ali AT. Can we prevent ovarian cancer? *Česka Gynekol* 2020; 85: 49-58
- Alzamil, L., Nikolakopoulou, K., & Turco, M. Y. (2021). Organoid systems to study the human female reproductive tract and pregnancy. *Cell Death & Differentiation*, 28(1), 35-51.
- Azziz, R. (2018). Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 132(2), 321-336.
- Bandera EV, Lee VS, Rodriguez-Rodriguez L, Powell CB, Kushi LH. Racial/ethnic disparities in ovarian cancer treatment and survival. *ClinCancerRes* 2016; 22: 5909-5914
- Bogari N, (2020), Genetic construction between polycystic ovarian syndrome and type 2 diabetes, *Saudi Journal of Biological Science*, 27(10): 2539–2543, doi:10.1016/j.sjbs.2020.05.004
- Boland, C. R. (2005). INFECTION, INFLAMMATION, AND GASTROINTESTINAL CANCER. *Gut*, 54(9), 1321–1331. doi:10.1136/gut.2004.060079
- Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000; 283: 2260-2265
- Bruand M, Barras D, Mina M, et al. Cell-autonomous inflammation of BRCA1-deficient ovarian cancers drives both tumor-intrinsic immunoreactivity and immune resistance via STING. *CellRep* 2021; 36: 109412.
- Carbone, A. (2020, 03 15). Cancer Classification at the Crossroads. *Cancers*, 12(980), σσ. 1-6. doi:doi:10.3390/cancers12040980
- Chumduri, C., & Turco, M. Y. (2021). Organoids of the female reproductive tract. *Journal of Molecular Medicine*, 99(4), 531-553.
- Damone, A. L., Joham, A. E., Loxton, D., Earnest, A., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2019). Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychological medicine*, 49(9), 1510-1520.
- De Leo V, Musacchio M. C, Cappelli V, Massaro M. G, Morgante G, Petraglia F, (2016), Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update, *Reproductive Biology and Endocrinoly*, 14:38, doi:10.1186/s12958-016-0173-x
- Dexheimer, T. S. (2012). DNA Repair Pathways and Mechanisms. *DNA Repair of Cancer Stem Cells*, 19–32. doi:10.1007/978-94-007-4590-2_2

- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A, (2012), Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications, *Endocrine Reviews*, 33(6): 981–1030, doi:10.1210/er.2011-1034
- Dion, L.; Carton, I.; Jaillard, S.; Timoh, K.N.; Henno, S.; Sardain, H.; Foucher, F.; Levêque, J.; de la Motte Rouge, T.; Brousse, S.; et al. (2020). The Landscape and Therapeutic Implications of Molecular Profiles in Epithelial Ovarian Cancer. *J. Clin. Med.*, 9, 2239.
- Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea V.L, Hudita D, (2015), The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms, *Journal of Medicine and Life*, 8(2): 142–145
- Dyba, T.; Randi, G.; Bray, F.; Martos, C.; Giusti, F.; Nicholson, N.; Gavin, A.; Flego, M.; Neamtii, L.; Dimitrova, N.; et al. (2021). The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur. J. Cancer*, 157, 308–347.
- Emeksiz H.C, Bideci A, Nalbantoglu B, Nalbantoglu A, Celik C, Yulaf Y, Camurdan M.O, Cinaz P, (2018), Anxiety and depression states of adolescents with polycystic ovary syndrome, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48: 531-536, doi:10.3906/sag-1708-131
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.
- Faguet, G. B. (2014). A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. *International journal of cancer*, 136(9), 2022-2036.
- Forstner R. Early detection of ovarian cancer. *EurRadiol* 2020; 30:5370-5373.
- Gao Y, Xu S, Shen Y, Liao T, Hu S, Zhou S, Chen Q, (2020, Apr 3), Metformin and acupuncture for polycystic ovary syndrome, *Medicine (Baltimore)*, 99(14), doi:10.1097/MD.00000000000019683
- Gaona-Luviano, P., Medina-Gaona, L. A., & Magaña-Pérez, K. (2020). Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*, 9(4), 47.
- Giornelli, G.H. (2016). Management of relapsed ovarian cancer: A review. *Springerplus*, 5, 1–11.
- Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*, 7(4), 219-231.
- Hajdu, S. I. (2010). A note from history: landmarks in history of cancer, part 2. *Cancer*, 117(12), 2811-2820.
- Heremans, R., Jan, Z., Timmerman, D., & Vankelecom, H. (2021). Organoids of the female reproductive tract: innovative tools to study desired to unwelcome processes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 661472.
- Hsieh, P., & Yamane, K. (2008). *DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. Mechanisms of Ageing and Development*, 129(7-8), 391–407. doi:10.1016/j.mad.2008.02.012
- Hilbers FS, Vreeswijk MP, van Asperen CJ, Devilee P. The impact of next-generation sequencing on the analysis of breast cancer susceptibility: a role for extremely rare genetic variation? *Clin Genet* 2013; 84: 407-414.

- Huang, B. O. (2015). *UICC Manual of Clinical Oncology* (9th Edition εκδ.). UK: UICC and John Wiley & Sons, Ltd.
 Ανάκτηση από <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119013143.ch3>
- Iyer, R. R., & Pluciennik, A. (2021). DNA Mismatch Repair and its Role in Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 10(1), 75–94. doi:10.3233/jhd-200438
- Jayson, G. C., Kohn, E. C., Kitchener, H. C., & Ledermann, J. A. (2014). Ovarian cancer. *The Lancet*, 384(9951), 1376-1388.
- Kahal H, Kyroy I, Uthman O.A, Brown A, Johnson S, Wall P.D.H, Metcalfe A, Parr D.G, Tahrani A.A, Randeve H.S, (2020), The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Sleep and Breathing Journal*, 24(1): 339–350, doi: 10.1007/s11325-019-01835-1
- Kurman RJ, Shih IeM: The Dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016, 186: 733e747
- La Vecchia, C. (2017). Ovarian cancer. *European journal of cancer prevention*, 26(1), 55-62.
- Leiter, U., Keim, U., & Garbe, C. (2020). Epidemiology of skin cancer: update 2019. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 123-139.
- Leyns, L., & Gonzalez, L. (2012). Genomic Integrity of Mouse Embryonic Stem Cells. *InTech*. doi: 10.5772/37327
- Li, G.-M. (2017). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*, 18(1), 85–98. doi:10.1038/cr.2007.115
- Lizneva, D., Kirubakaran, R., Mykhalchenko, K., Suturina, L., Chernukha, G., Diamond, M. P., & Azziz, R. (2016). Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 106(6), 1510-1520.
- Maeda D, Shih IeM: Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013, 20:45e52
- Mancari, R.; Cuttillo, G.; Bruno, V.; Vincenzoni, C.; Mancini, E.; Baiocco, E.; Bruni, S.; Vocaturo, G.; Chiofalo, B.; Vizza, E. (2020). Development of new medical treatment for epithelial ovarian cancer recurrence. *Gland. Surg.*, 9, 1149–1163.
- Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current cancer epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*, 9(4), 217.
- Matulonis, U. A., Sood, A. K., Fallowfield, L., Howitt, B. E., Sehouli, J., & Karlan, B. Y. (2016). Ovarian cancer. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-22.
- Matulonis, U.A.; Sood, A.K.; Fallowfield, L.; Howitt, B.E.; Sehouli, J.; Karlan, B.Y. (2016). Ovarian cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim.*, 2, 16061.
- Morrison S, Goss A.M, Azziz R, Raju D, Gower B.A, (2017, Jan 1), Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction*, 32(1): 185–192, doi: 10.1093/humrep/dew279
- Mullins, E. A., Rodriguez, A. A., Bradley, N. P., & Eichman, B. F. (2019). Emerging Roles of DNA Glycosylases and the Base Excision Repair Pathway. *Trends in Biochemical Sciences*. doi:10.1016/j.tibs.2019.04.006

- Mumusoglu, S., & Yildiz, B. O. (2020). Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 12, 66-71.
- Mustaniemi S, Vaarasmaki M, Eriksson J.G, Gissler M, Laivuori H, Ijas H, Kajantie E, Morin-Papunen L, (2018, Jul), Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes, *Endocrine Connections*, 7(7): 859–869, doi: 10.1530/EC-18-0076
- Nikolakopoulou, K., & Turco, M. Y. (2021). Investigation of infertility using endometrial organoids. *Reproduction*, 161(5), R113-R127.
- Patel S.S, Truong U, King M, Ferland A, Moreau K.L, Dorosz J, Hokanson J.E, Wang H, Kinney G.L, Maahs D.M, Eckel R.H, Nadeau K.J, Cree-Green M, (2017, Apr), Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers, *Vascular Medicine*, 22(2): 85–95, doi:10.1177/1358863X16682107
- Ranjha, L., Howard, S. M., & Cejka, P. (2018). Main steps in DNA double-strand break repair: an introduction to homologous recombination and related processes. *Chromosoma*, 127(2), 187–214. doi:10.1007/s00412-017-0658-1
- Ray-Coquard, I.; Morice, P.; Lorusso, D.; Prat, J.; Oaknin, A.; Pautier, P.; Colombo, N. (2018). Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 29, iv1–iv18.
- Reid, B.M.; Permuth, J.B.; Sellers, T.A. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol. Med.*, 14, 9–32.
- Robertson, A. B., Klungland, A., Rognes, T., & Leiros, I. (2009). DNA Repair in Mammalian Cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(6), 981– 993. doi:10.1007/s00018-009-8736-z
- Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004). Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 39–85. doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723
- Sanchez-Garrido M.A, Tena-Sempere M, (2020, May), Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies, *Molecular Metabolism*, 35, doi:10.1016/j.molmet.2020.01.001
- Schonfeld SJ, Berrington de Gonzales A, Visvanathan K, et al. Declining second primary ovarian cancer after first primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 738-743
- Schwertman, P., Lagarou, A., Dekkers, D. H. W., Raams, A., van der Hoek, A. C., Laffeber, C., ... Marteijn, J. A. (2012). UV-sensitive syndrome protein UVSSA recruits USP7 to regulate transcription-coupled repair. *Nature Genetics*, 44(5), 598– 602. doi:10.1038/ng.2230
- Scully, R., Panday, A., Elango, R., & Willis, N. A. (2019). DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. doi:10.1038/s41580-019-0152-0
- Shafiee M.N, Ortori C.A, Barret D.A, Mongan N.P, Abu J, Atiomo W, (2020, Jul 3), Lipidomic Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Cancer, *International Journal of Molecular Science*, 21(13): 4753, doi:10.3390/ijms21134753
- Shih, Ie-Ming et al. The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. *The American Journal of Pathology*, Volume 191, Issue 1, 26 - 39

- Shorakae, S., Boyle, J., & Teede, H. (2014). Polycystic ovary syndrome: a common hormonal condition with major metabolic sequelae that physicians should know about. *Internal medicine journal*, 44(8), 720-726.
- Siegel, K. D. (2020, 1 08). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7- 30. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21590
- Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E.; Jemal, A. (2022). Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 72, 7–33.
- Silvestris, E., De Palma, G., Canosa, S., Palini, S., Dellino, M., Revelli, A., & Paradiso, A. V. (2020). Human Ovarian Cortex biobanking: A Fascinating Resource for Fertility Preservation in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3245. doi:10.3390/ijms21093245
- Sirmans S.M (2014), Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome, *Clinical Epidemiology*, 6: 1–13, doi:10.2147/CLEP.S37559
- Stein, K. P. (2019). *Cancer Prevention, Early Detection, Treatment and Recovery*. University of Vermont Larner College of Medicine: John Wiley & Sons, Inc.
- Stejskalova, A., Vankalecom, H., Sourouni, M., Ho, M. Y., Goette, M., & Almquist, B. D. (2021). In vitro modelling of the physiological and diseased female reproductive system. *Acta biomaterialia*, 132, 288-312.
- Stewart, C.; Ralyea, C.; Lockwood, S. (2019). Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin. Oncol. Nurs.*, 35, 151–156.
- Stivers JT and Kuchta RD (2006) Introduction: DNA Damage and Repair, *Chemical Reviews* 106 (2), 213-214 DOI: 10.1021/cr0404949
- Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.*, 71, 209–249.
- Tan YY, Teixeira MR, Teo SH, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *GenetMed* 2020; 22: 1653-1666
- Toosy, S., Sodi, R., & Pappachan, J. M. (2018). Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 17, 277-285.
- Torgovnick, A., & Schumacher, B. (2015). DNA repair mechanisms in cancer development and therapy. *Frontiers in Genetics*, 6. doi:10.3389/fgene.2015.00157
- Tsikouras P, Spyros L, Manay B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, Petros P, Dimitrakis M, Koukouli C, Galazios G, Von Tempelhoff G.F, (2015 Jul-Sep), Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence, *Journal of Medicine and Life*, 8(3): 291–296, PMC4556908
- Van Zyl, B.; Tang, D.; Bowden, N.A. (2018). Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: What can we use to improve treatment. *Endocr. Relat. Cancer*, 25, R303–R318.
- Vítor, A. C., Huertas, P., Legube, G., & de Almeida, S. F. (2020). Studying DNA DoubleStrand Break Repair: An Ever-Growing Toolbox. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. doi:10.3389/fmolb.2020.00024

- Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J ClinOncol* 2016; 34: 2888-2898.
- Zhang, S., Xu, H., Zhang, L., & Qiao, Y. (2020). Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 720.