



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«Βιολογία της Αναπαραγωγής - Βιοδείκτες στη Μαιευτική και
Γυναικολογία - Περιγεννητική Ιατρική»**

Δ/ντης ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΔΑΠΟΝΤΕ

**Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Συσχέτιση της έκφρασης των πρωτεϊνών hsp του πλακούντα με
την θερμοκρασία κατά τον τοκετό»**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΕΛΕΠΗΣ

**Ουρολόγος, Δ/ντής Επιστημονικά & Διοικητικά Υπεύθυνος της
Ουρολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Ν.Π «Άγιος Παντελεήμων»**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΣΩΤΗΡΙΟΥ, Αναπλ.
Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

ΛΑΡΙΣΑ 2024

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

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 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:

Εγκρίθηκε από την Συνέλευση του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά την 17η /19-06-2024 Συνεδρίαση της, καθώς και η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή αποτελούμενη από τους κ.κ.:

1. Σωτήριο Σωτηρίου, Αναπληρωτή Καθηγητή Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. Αντώνιο Γκαρά, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)
3. Αλέξανδρο Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Μέλος)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εγκυμοσύνη στον άνθρωπο εξαρτάται από την επιτυχία τριών διακριτών διαδικασιών: της φθαρτοποίησης, της εμφύτευσης και του πλακούντα.

Η εγκυμοσύνη συνδέεται με εκτεταμένη αναδιαμόρφωση του μητρικού ενδομήτριου για τη μετατροπή του σε ένα δεκτικό περιβάλλον ικανό να φιλοξενήσει το αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Οι HSPs είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ομοιόστασης των πρωτεϊνών στα ενδομήτρια κύτταρα της μήτρας έναντι της επίδρασης δυσμενών, παθολογικών παραγόντων καθώς και των περιβαλλοντικών συνθηκών.

Οι HSPs εκφράζονται ως απόκριση σε μια ποικιλία φυσικών, χημικών και περιβαλλοντικών δυσμενών συνθηκών stress συμπεριλαμβανομένης της απόσυρσης θρεπτικών συστατικών, έκθεσης σε υπερϊώδη ακτινοβολία, επαναλαμβανόμενης επέκτασης CAG από πολυγλουταμίνη τρινουκλεοτιδίων και TNF, ενώ ρυθμίζουν επίσης μεγάλο αριθμό κυτταρικών διεργασιών σε έναν ζωντανό οργανισμό.

Το ανθρώπινο ενδομήτριο υφίσταται μηνιαίους κύκλους πολλαπλασιασμού, εκκριτικές αλλαγές και αποβολή ως απόκριση στα μεταβαλλόμενα επίπεδα των στεροειδών ορμονών. Το ανθρώπινο ενδομήτριο είναι ένας ιστός που ανταποκρίνεται στα στεροειδή. Πολλές μελέτες υποδηλώνουν ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη εμπλέκουν τις HSPs για να ρυθμίσουν την παραγωγή στεροειδών ορμονών, καθώς και την ανταπόκριση στο ενδομήτριο. Οι στεροειδείς ορμόνες ρυθμίζουν επίσης την σύνθεση των HSPs στους ιστούς της μήτρας. Αρκετές HSPs, συμπεριλαμβανομένων των HSP27, HSP60, HSP70, HSP90 και αλυσίδας άλφα-κρυσταλλίνης Β μπορούν να λάβουν μέρος σε αυτή τη διαδικασία ενδομήτριας λειτουργίας. Οι HSPs έχουν σε μεγάλο βαθμό εμπλακεί στις επιπλοκές της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με τον πλακούντα. Οι HSP27 και HSP70 μπορούν να προκαλέσουν αντι-αποπτωτικές αποκρίσεις και θεωρούνται ένας από τους βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες και των συνθηκών με αποπτωτική επίδραση, επομένως, η αυξημένη ρύθμιση τους στους ιστούς του πλακούντα είναι η ένδειξη εμφάνισης απόπτωσης στον πλακούντα και επακόλουθης ανωμαλίας στον εγκυμοσύνη. Η αυξημένη έκφραση των HSP70 και HSP90B στις χοριακές λάχνες μπορεί να προκαλέσει αποβολές.

Λέξεις κλειδιά: πρωτεΐνες θερμικού σοκ, κύηση, πλακούντας, προεκλαμψία, αποβολή, εμφύτευση, απόπτωση

ABSTRACT

Pregnancy in humans is an extremely complex physiological event, the outcome of which largely depends on the success of three distinct processes: decentralization, implantation and placentation. Pregnancy is associated with extensive remodeling of the maternal endometrium to transform it into a receptive environment to accommodate the developing embryo.

The role of HSPs is critical as they are responsible for maintaining protein homeostasis in uterine endometrial cells during adverse physiological, pathological and environmental conditions. HSPs were initially produced only against heat exposure, but were later found to be expressed in response to a variety of physical, chemical and environmental stresses including nutrient withdrawal, UV radiation exposure, repeated polyglutamine and TNF expansion, and also regulate a large number of cellular processes in a living organism.

The human endometrium undergoes monthly cycles of proliferation, secretory changes and shedding in response to changing levels of steroid hormones. The human endometrium is a steroid-responsive tissue. Many studies suggest that estrogen and progesterone involve HSPs to regulate steroid hormone production as well as the response in the endometrium. Steroid hormones also regulate the synthesis of HSPs in the tissues of the uterus. Several HSPs, including HSP27, HSP60, HSP70, HSP90 and alpha-crystallin B chain can take part in this process of intrauterine function. HSPs have been largely implicated in placenta-related pregnancy complications. HSP27 and HSP70 can induce anti-apoptotic responses and are considered one of the biomarkers of oxidative stress and apoptosis-like conditions, therefore, their upregulation in placental tissues is the indication of the occurrence of placental apoptosis and subsequent abnormality in pregnancy. Increased expression of HSP70 and HSP90B in chorionic veins can cause abortion.

Keywords: Heat Shock Proteins, abortion, apoptosis, endometrium, placenta, pregnancy, implantation, pre-eclampsia

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής - Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία - Περιγεννητική Ιατρική» και την συγγραφή της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την ανάγκη να Ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου αξιότιμο κ. Σωτήριο Σωτηρίου, Αναπλ. Καθηγητή Εμβρυολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ.κ Αντώνιο Γκαρά, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και ιδιαίτερα τον κ. Αλέξανδρο Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Δ/ντή του μεταπτυχιακού προγράμματος, τους συμφοιτητές-συμφοιτήτριες με τους οποίους συνεργάστηκα και συμπορεύτηκα κατά τη φοίτηση μου στο εν λόγω μεταπτυχιακό και τέλος την οικογένεια μου για την αμέριστη στήριξη και κατανόηση τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ- ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AC	Abdominal Circumference
ARTs	Assisted Reproductive Techniques
APO	Adverse Pregnancy Outcome
DCs	Dendritic Cells
DDK	Dysdiadochokinesia
EGR	Emissions Gap Report
EFW	Estimated Fetal Weight
ER	Endoplasmic Reticulum
FGR	Fetal Growth Restriction
HCS	Human Chorionic Somatomammotropin
HPL	Human Placental Lactogen
HSE	Heat Shock Elements
HSF	Heat Shock Factor
HSPs	Heat Shock Proteins
IPCC	Intergovernmental Panel on Climate Change
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
LBW	Low Birth Weight
MHC	Major Histocompatibility Complex
NCDs	Non-Communicable Diseases
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PGF	Placental Growth Factor
PTB	PreTerm Birth
SGA	Small for Gestational Age
SDGs	Sustainable Development Goals
TFR	Total Fertility Rate
TLR4	Toll-Like-4
WMO	World Meteorological Organization

Περιεχόμενα:

Περίληψη

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Κλίμα

1.2 Κλιματική αλλαγή

Θεωρητικό Μέρος

Κεφάλαιο 2: Κλιματική αλλαγή και αναπαραγωγή

2.1 Επίδραση της κλιματικής αλλαγής στη γονιμότητα

2.2 Επίδραση της κλιματικής αλλαγής στην εγκυμοσύνη

2.3 Φαινόμενο θερμικού shock

2.2 Πρωτεΐνες θερμικού shock

Κεφάλαιο 3: Πλακούντας

3.1 Φυσιολογία του πλακούντα

3.2 Υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 4: Σκοπός και στόχοι. Μεθοδολογία

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα- Συζήτηση

5.1 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ και ο ρόλος τους στην εγκυμοσύνη

5.2 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ στον πλακούντα

5.3 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ και Αποτυχία Εγκυμοσύνης

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

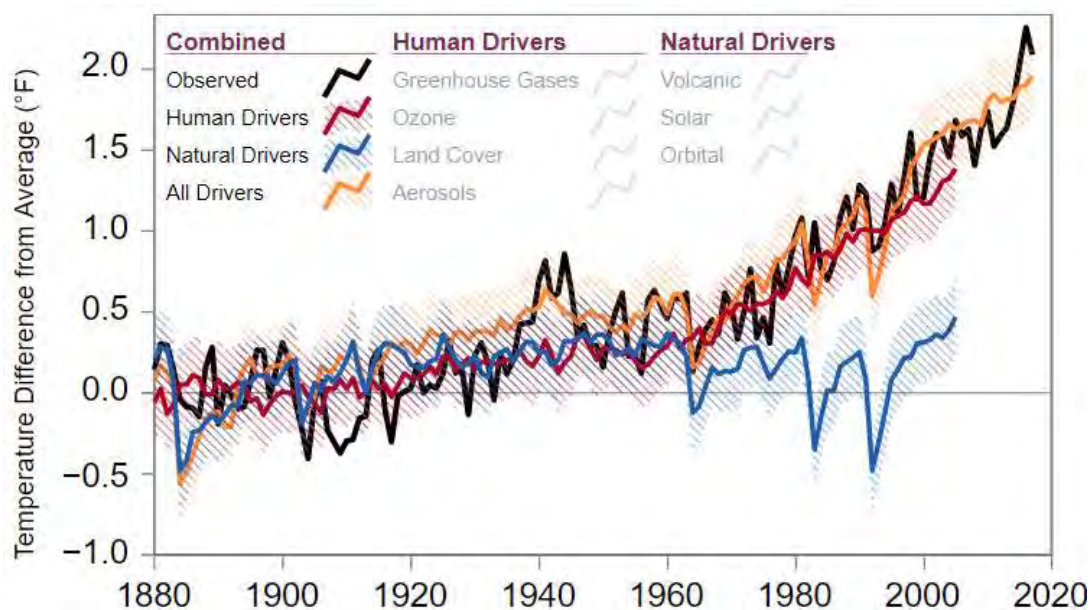
1.1 Κλίμα

Με τον όρο «κλίμα» εννοούμε τις μέσες καιρικές συνθήκες που επικρατούν σε μία συγκεκριμένη τοποθεσία για μεγάλο χρονικό διάστημα, που κυμαίνεται από μήνες έως χιλιάδες ή εκατομμύρια χρόνια (<https://wmo.int/topics/climate>). Ο WMO χρησιμοποιεί μια περίοδο 30 ετών για τον προσδιορισμό του μέσου κλίματος. Το κλίμα διαφέρει ανάμεσα στις ηπείρους και στις γεωγραφικές περιοχές του πλανήτη και διαμορφώνεται ανάλογα σε σχέση πολλών παραμέτρων, επηρεάζοντας το ζωϊκό και φυτικό βασίλειο.

Οι βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη διαμόρφωση του κλίματος με φυσικό τρόπο είναι η απόσταση από τη θάλασσα, η απόσταση από τον ισημερινό, το φαινόμενο του El Niño, το ανάγλυφο του εδάφους ή τοπογραφία εδάφους, η κατεύθυνση των επικρατούντων ανέμων και τα ρεύματα των ωκεανών (<https://ecn.ac.uk/what-we-do/education/tutorials-weather-climate/climate/factors-affecting-climate>; Fahey et al., 2017).

Εκτός από τους προαναφερθέντες παράγοντες, ο άνθρωπος επίσης επηρεάζει το κλίμα. Με την πληθυσμιακή αύξηση προέκυψε και η έντονη αποψίλωση των δέντρων που είχε ως συνέπεια την αύξηση της ποσότητας του διοξειδίου του άνθρακα στην ατμόσφαιρα, μειώνοντας την ποσότητα του διοξειδίου του άνθρακα που απορροφάται από τα δάση, εικόνα 1 (<https://www.epa.gov/climatechange-science/causes-climate-change>).

Η βιομηχανική επανάσταση, που ξεκίνησε στα τέλη του 19ου αιώνα, είχε τεράστια επίδραση στο κλίμα. Η εφεύρεση του κινητήρα και η αυξημένη καύση ορυκτών καυσίμων αύξησαν την ποσότητα του διοξειδίου του άνθρακα στην ατμόσφαιρα (αέριο του θερμοκηπίου).

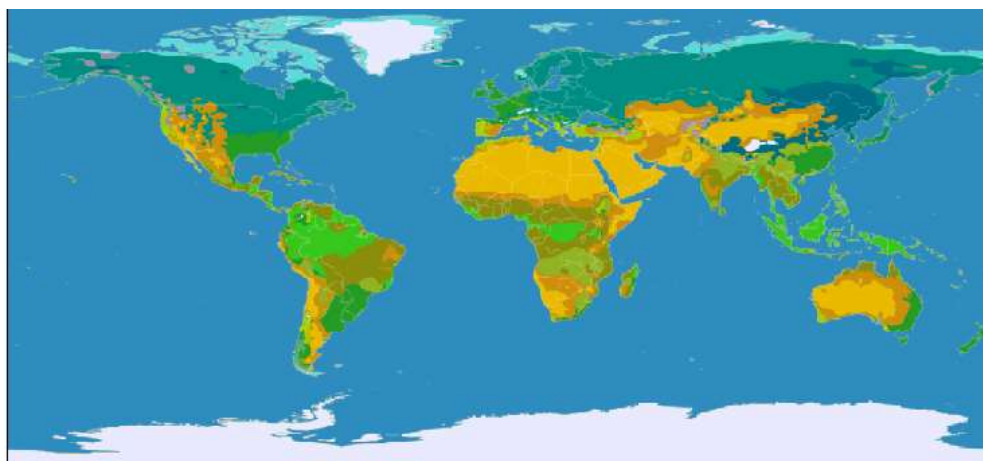


Εικόνα 1. Ανθρώπινες και φυσικές επιδράσεις στην παγκόσμια θερμοκρασία.

Αρχικά, το 1948 το κλίμα ταξινομήθηκε κατά Charles Thornthwaite βάσει των αποθεμάτων νερού μιας περιοχής και της εν δυνάμει εξάτμισης και διαπνοής που καθορίζουν τον συντελεστή υγρασίας του περιβάλλοντος. Το σύστημα ταξινόμησης του κλίματος Thornthwaite αποτιμήθηκε ως σύνθετο και με δυσκολία χαρτογράφησης των περιοχών. Έτσι πλέον, ο κάθε τύπος κλίματος ταξινομείται κατά Köppen επί τη βάση της βλάστησης, της θερμοκρασίας και των δεδομένων βροχόπτωσης που παρατηρούνται σε κάθε περιοχή, εικόνα 2. Σύμφωνα με το σύστημα κλιματικής ταξινόμησης Köppen, υπάρχουν πέντε κλιματικές ομάδες: τροπικό, ξηρό, ήπιο, ηπειρωτικό και πολικό κλίμα. Οι πέντε κλιματικές ομάδες χωρίζονται περαιτέρω σε κλιματικούς τύπους.

Το κλίμα δεν αλλάζει τόσο συχνά όπως ο καιρός, αλλά είναι μία αργή διαδικασία που συντελείται σε διάρκεια εκατοντάδων ή και χιλιάδων χρόνων.

Η αλλαγή του κλίματος μπορεί να συμβεί εξ αιτίας πολλών και διαφόρων λόγων, όπως επί παραδείγματι από την κίνηση των τεκτονικών πλακών, την δραστηριότητα των ηφαιστείων, την αλλαγή της κλίσης του άξονα της γης, κλπ. (Wuebbles, et al., 2017).



Μακροκλίμα της Γής (κατά Köppen-Geiger):

Τροπικό κλίμα ομβρόφιλων δασών
Κλίμα σαβάνας
Κλίμα στέπας
Κλίμα ερήμου
Κλίμα μεσογειακού τύπου
Υγρό εύκρατο κλίμα
Σινικό κλίμα
Υγρό ηπειρωτικό κλίμα
Διασιβηρικό κλίμα
Ψυχρό κλίμα, ξηρό κατά τους θερινούς μήνες
Κλίμα τούνδρας
Πολικό κλίμα

Εικόνα 2. Ταξινόμηση των τύπων του κλίματος κατά Köppen.

1.1.1 Η επίδραση του κλίματος

Η ζωή επί Γης εξαρτάται από το κλιματικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από πέντε κύρια συστατικά:

την ατμόσφαιρα,

την υδρόσφαιρα (ωκεανοί, λίμνες και ποτάμια),

την κρυόσφαιρα (πάγος και χιόνι),

τη λιθόσφαιρα (επιφάνεια της γης), και

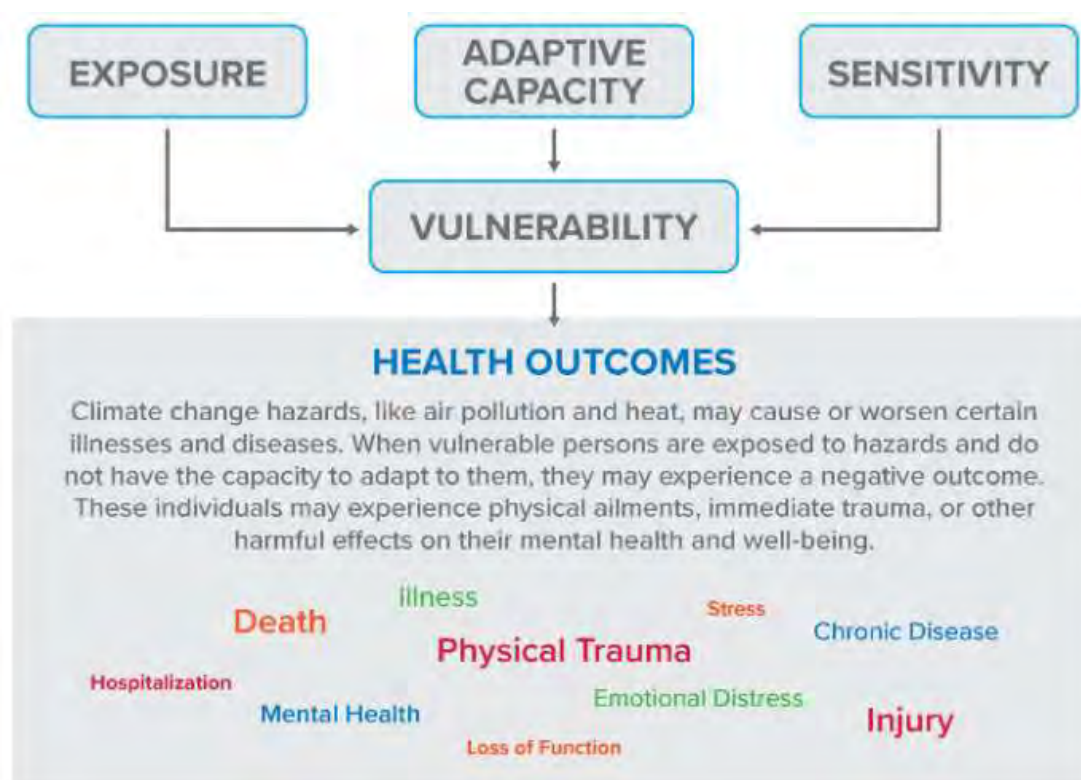
τη βιόσφαιρα (ζωντανοί οργανισμοί).

Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις και επιρροές μεταξύ των προαναφερθέντων συστατικών, όπως η ανταλλαγή ενέργειας, νερού και διοξειδίου του άνθρακα, καθορίζουν τα πρότυπα και τη μεταβλητότητα του κλίματος.

Η ποικιλομορφία που υπάρχει στον πλανήτη Γη πηγάζει από τις υπάρχουσες διαφορές του κλίματος και τις αλλαγές που έχουν συντελεστεί σε αυτόν κατά το παρελθόν.

Το κλίμα έχει συμβάλει στην εξέλιξη των ειδών και στην ανάπτυξη των πολιτισμών. Οι άνθρωποι παντού έχουν προσαρμοστεί με διάφορους τρόπους στα κλίματα στα οποία ζουν. Παραδείγματα αποτελούν η ένδυση, ο τρόπος, ο τόπος και το είδος κατασκευής κατοικίας, η ανάπτυξη της γεωργίας και της κτηνοτροφίας, οι διατροφικές συνήθειες, κ.ά.

Το κλίμα αποτελεί έναν βασικό παράγοντα που επιδρά σημαντικά στην ανθρώπινη υγεία συνολικά, επηρεάζοντας τους επιδημιολογικούς δείκτες (π.χ νοσηρότητα, θνησιμότητα, υπογονιμότητα, περιγεννητική, βρεφική, παιδική θνησιμότητα και θνητότητα, κλπ.), την ψυχική υγεία, τα λοιμώδη νοσήματα, τα χρόνια και νεοαναδυόμενα νοσήματα, τη μικροβιακή αντοχή, εικόνα 3 (<https://www.epa.gov/climateimpacts/climate-change-and-human-health>; Sarofim, et al., 2016; www.cdc.gov/nceh/tracking; Brusseau, et al., 2019; Ohuma et al., 2023).

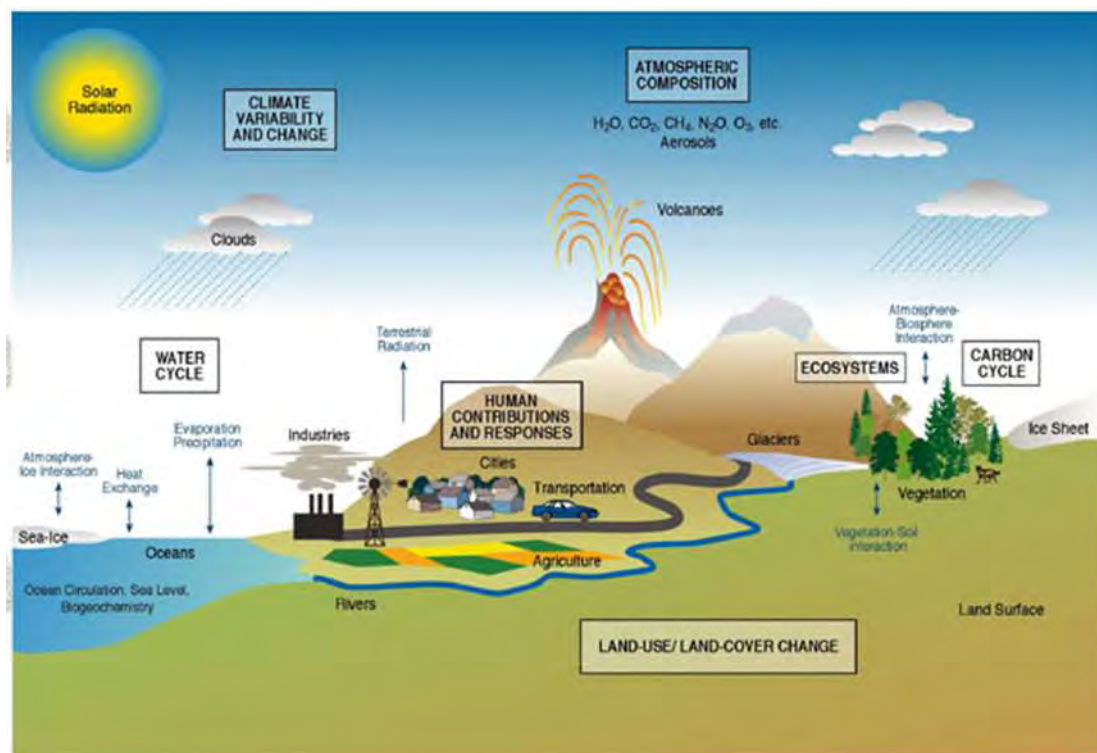


Εικόνα 3. Η σχέση μεταξύ κλιματικής αλλαγής και υγείας.

1.2 Κλιματική αλλαγή

Η κλιματική αλλαγή ορίζεται ως μεταβολή του παγκοσμίου κλίματος και ειδικότερα οι μεταβολές των μετεωρολογικών συνθηκών που εκτείνονται σε μεγάλη χρονική κλίμακα. Η κλιματική αλλαγή αποτελεί το σοβαρότερο πρόβλημα του πλανήτη.

Επιστημονικά έχουν τεκμηριωθεί και αποτυπωθεί οι αλλαγές πέραν της φυσικής διακύμανσης των θερμοκρασιών στην ξηρά και στους ωκεανούς, καθώς και οι μη φυσιολογικές τάσεις στο χρόνο και στη διάρκεια των εποχών, στα πρότυπα των βροχοπτώσεων και σε πολλά άλλα συστήματα. Αυτές οι μη φυσιολογικές αλλαγές οφείλονται στην υπερθέρμανση του πλανήτη λόγω του αυξημένου φαινομένου του θερμοκηπίου που προκαλείται από τις τεράστιες ποσότητες αερίων του θερμοκηπίου που προστίθενται στην ατμόσφαιρα από τις ανθρώπινες δραστηριότητες, εικόνα 4.

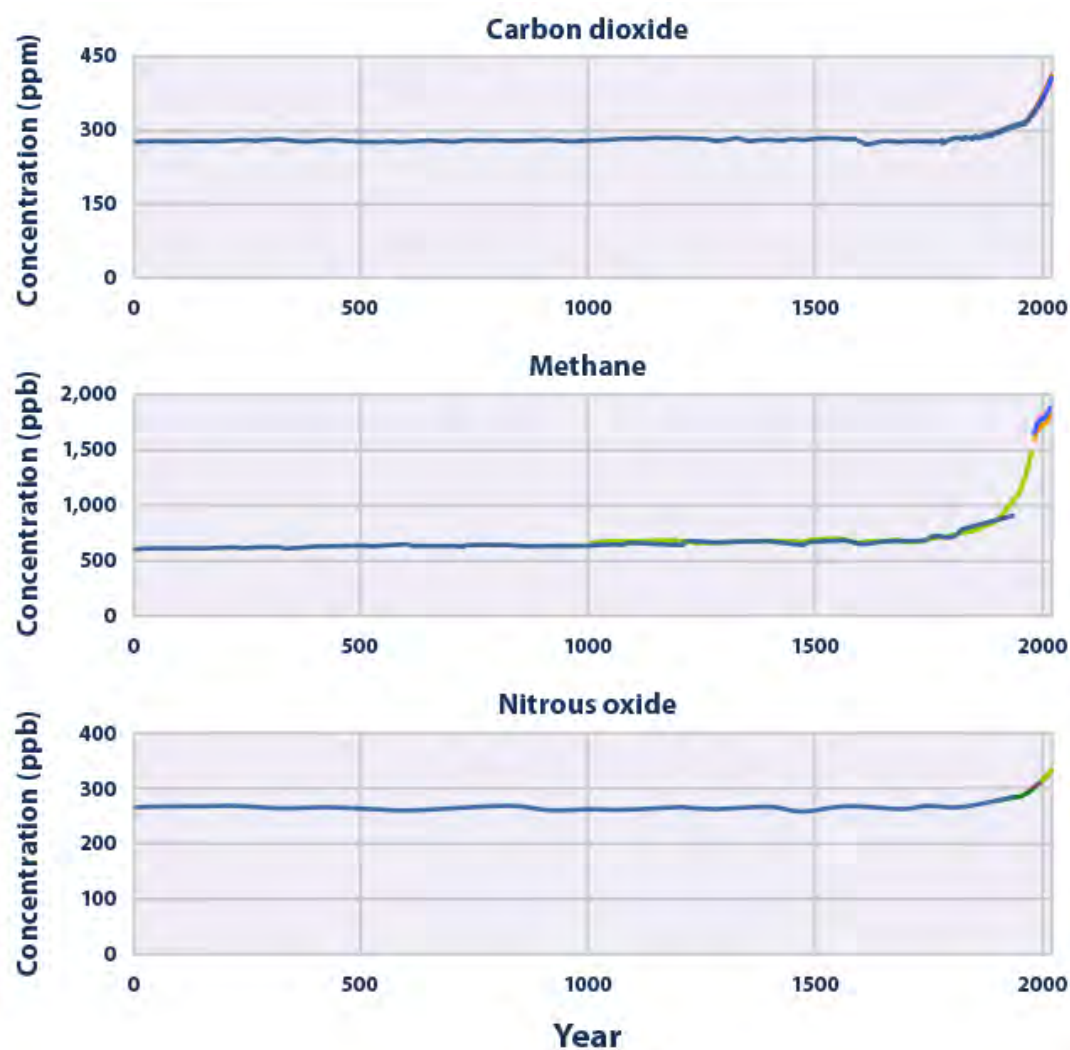


Εικόνα 4. Οι παράγοντες που επιδρούν στην κλιματική αλλαγή.

Οι ανθρώπινες δραστηριότητες μετά τη βιομηχανική επανάσταση του 19ου αιώνα άρχισαν να επηρεάζουν το κλίμα. Αυτό το γεγονός είχε ως συνέπεια την αλλαγή του

κλίματος, που ονομάζεται «υπερθέρμανση του πλανήτη» (National Academy of Sciences, 2020).

Η υπερθέρμανση του πλανήτη συνδέεται συχνά με το ανεξέλεγκτο «φαινόμενο του θερμοκηπίου». Το φαινόμενο του θερμοκηπίου περιγράφει τη διαδικασία ορισμένων αερίων [συμπεριλαμβανομένου του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2), του μεθανίου (CH_4), του οξειδίου του αζώτου (N_2O), των φθοριούχων αερίων και του όζοντος (O_3)], εικόνα 5. Τα αέρια αυτά παγιδεύουν την ηλιακή ακτινοβολία στην κατώτερη ατμόσφαιρα στον πλανήτη. Τα αέρια του θερμοκηπίου αφήνουν το φως του ήλιου να φωτίζει την επιφάνεια της Γης, ωστόσο παγιδεύουν τη θερμότητα που αντανακλάται πίσω στην ατμόσφαιρα λειτουργώντας σαν γυάλινα τοιχώματα θερμοκηπίου. Το φαινόμενο του θερμοκηπίου είναι ένα φυσικό φαινόμενο και διατηρεί τη Γη αρκετά ζεστή προκειμένου να υπάρχει η ζωή. Ωστόσο, οι ανθρώπινες δραστηριότητες που περιλαμβάνουν την καύση ορυκτών καυσίμων και την αποψίλωση των δασών, απελευθερώνουν στην ατμόσφαιρα τα αέρια του θερμοκηπίου με τρόπο και ρυθμό πρωτόγνωρο.



Εικόνα 5. Παγκόσμια διαχρονική αύξηση των τριών αερίων του θερμοκηπίου.

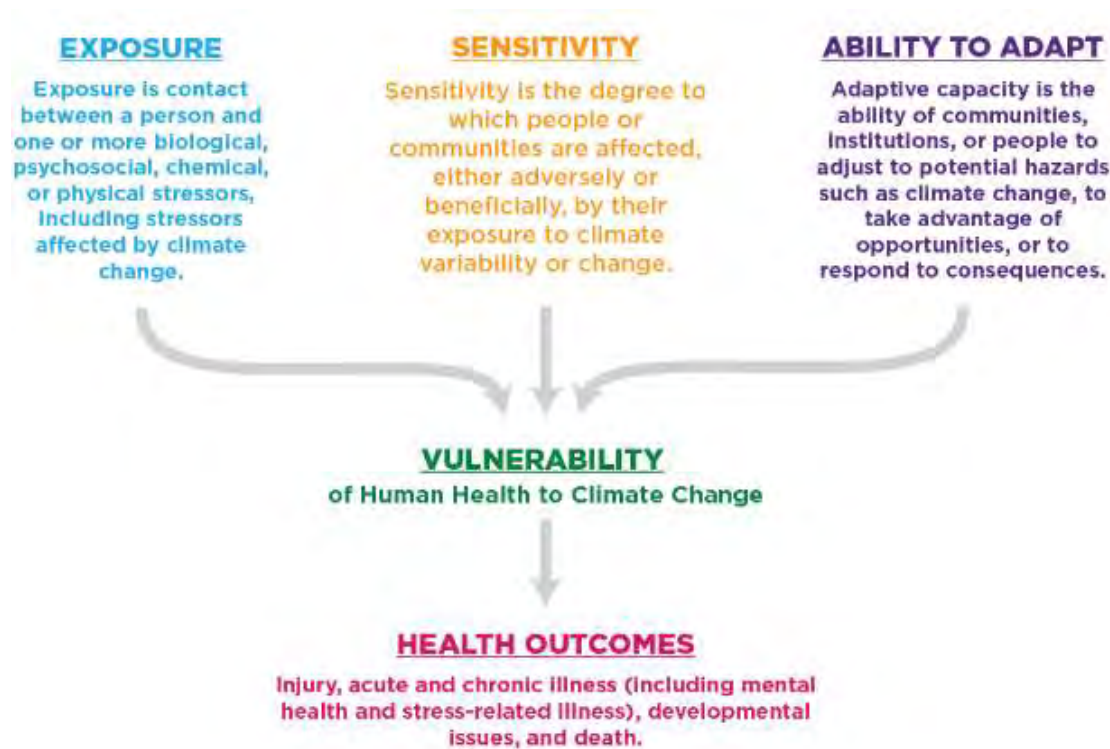
Η κλιματική αλλαγή επιδρά στην ανθρώπινη υγεία, οδηγώντας τον ανθρώπινο πληθυσμό να έρθει αντιμέτωπος με πολλαπλές επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής ταυτόχρονα, σε διαφορετικά στάδια της ζωής του ή κατά τη διάρκεια της ζωής του (IPCC, 2014). Οι παρατηρούμενες αλλαγές στην ανθρώπινη υγεία οδηγούν σε επιτακτική ανάγκη να μελετηθούν οι επιπτώσεις του παγκόσμιου κλίματος.

Το ζήτημα της υγείας θα πρέπει να επικεντρωθεί στο πόσο οι συνδυασμένες επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής που αφορούν στο φυσικό περιβάλλον, στα οικοσυστήματα, στο οικονομικό και κοινωνικό περιβάλλον, επιδρούν σε αυτήν (<https://iris.who.int/>). Μακροπρόθεσμες αλλαγές στο παγκόσμιο κλίμα μπορεί να

επηρεάσουν πολλές από τις προϋποθέσεις της καλής υγείας όπως η επάρκεια τροφής, το ασφαλές και επαρκές πόσιμο νερό, και οι ασφαλείς κατοικίες.

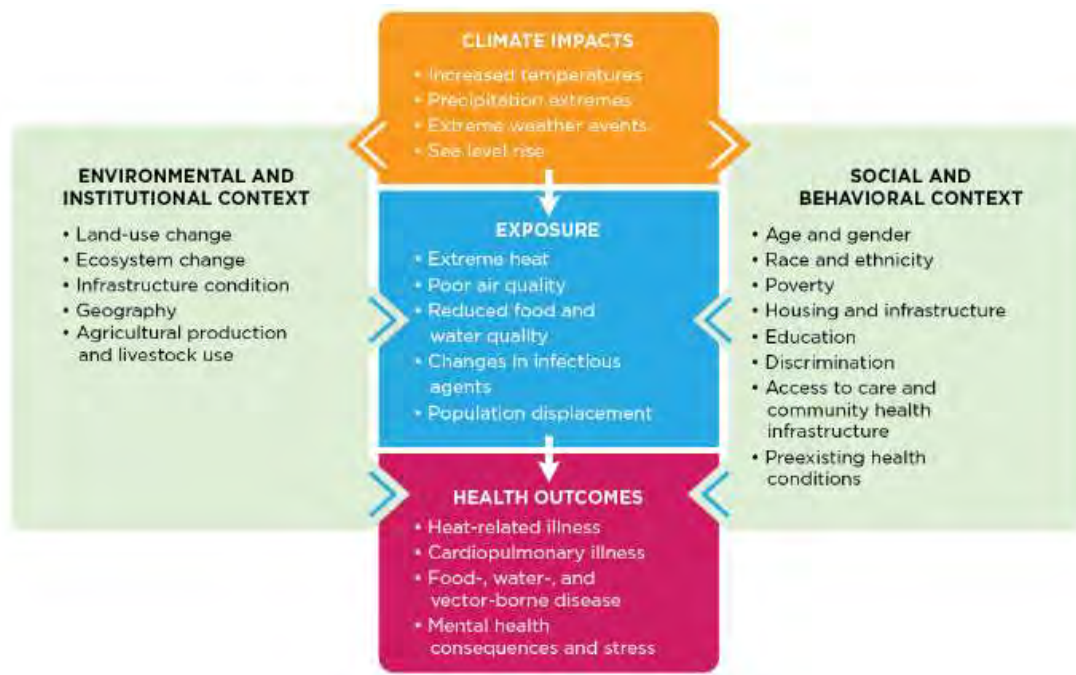
Η ευπάθεια ενός ατόμου στις επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής εξαρτάται από τρεις βασικούς παράγοντες, εικόνα 6:

1. Έκθεση (διάρκεια και τόπος)
2. Ευαισθησία (π.χ. η ηλικία και η κατάσταση της υγείας)
3. Προσαρμοστική ικανότητα (π.χ. εισόδημα, ηλικία, κατάσταση διαβίωσης, πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, κλπ).



Εικόνα 6. Προσδιοριστικοί παράγοντες της ευπάθειας.

Επιπλέον, η κλιματική αλλαγή μπορεί να επιδεινώσει τις υπάρχουσες απειλές για την υγεία ή να δημιουργήσει νέες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία μέσω διαφόρων τρόπων, εικόνα 7.



Εικόνα 7. Κλιματική αλλαγή και επιπτώσεις στην υγεία.

Οι επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής στην υγεία είναι πολύπλοκες, συχνά έμμεσες και εξαρτώνται από πολλαπλούς κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Η κλιματική αλλαγή αποτυπώνεται με διάφορους τρόπος, όπως επί παραδείγματι στην αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και των υδάτων, στην τήξη των πάγων, στην εμφάνιση έντονων καιρικών φαινομένων, στην αύξηση των επιπέδων στάθμης των νερών, κλπ.

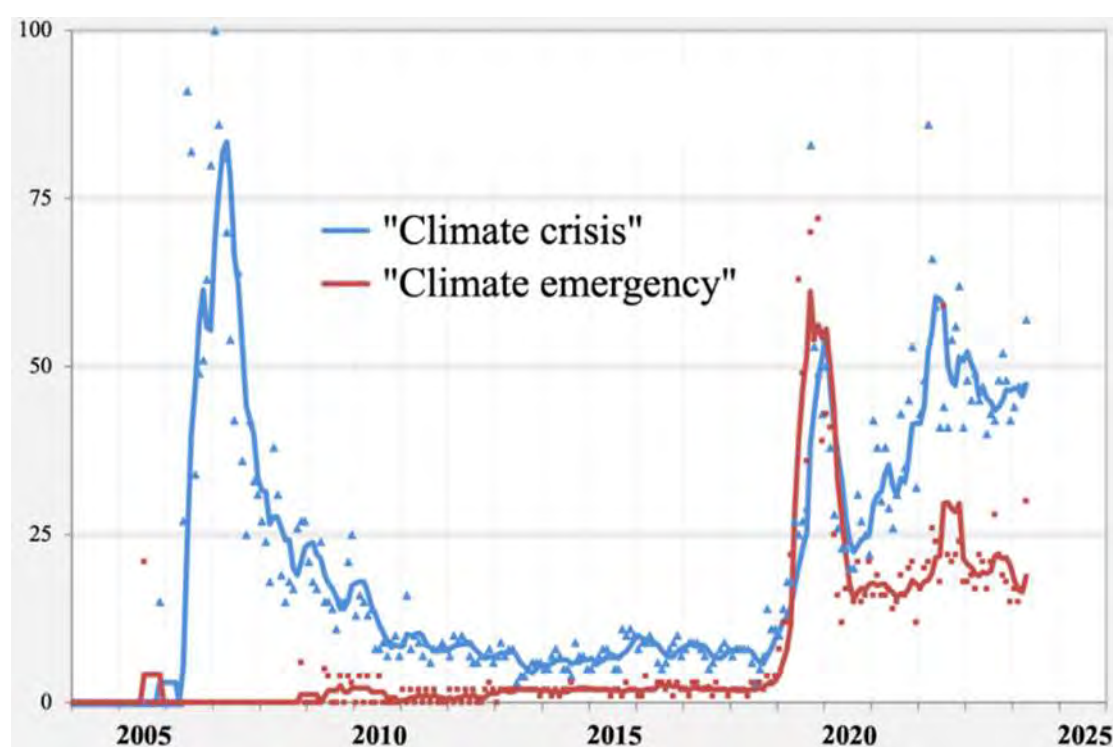
Από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα (1850-1900), το 2023 η θερμοκρασία του πλανήτη αυξήθηκε κατά 1.45°C (<https://wmo.int/topics/climate>). Σημειωτέον δε ότι, 16 από τα 17 θερμότερα έτη κατεγράφησαν τον 21^ο αιώνα. Το θερμότερο έτος εξ αιτίας της παρατεταμένης κλιματικής αλλαγής και του φαινομένου El Niño ήταν την περίοδο 2023/2024 (<https://wmo.int/topics/climate>).

Η τρέχουσα περίοδος της κλιματικής αλλαγής συνδέεται επίσης με τη μαζική υποχώρηση των παγετώνων, των φύλλων πάγου και των θαλάσσιων πάγων. Ο ωκεανός απορροφά περίπου το 90% της ενέργειας στο κλιματικό σύστημα, θερμαίνοντάς το σε επίπεδα ρεκόρ το 2023, ενώ η παγκόσμια στάθμη της θάλασσας αυξήθηκε σε νέο υψηλό επίπεδο το 2023 (<https://wmo.int/topics/climate>).

Η αύξηση της θερμοκρασίας τροποποιεί τις κλιματικές επιπτώσεις, και την ταξινόμηση μιας περιοχής, οδηγώντας σε αυξημένη μεταναστευτική ροή πληθυσμών των "κλιματικών προσφύγων", αλλά επηρεάζει επίσης τους οργανισμούς και το εύρος των ειδών.

1.2.1 Κλιματική κρίση

Ο όρος κλιματική κρίση χρησιμοποιείται για να περιγράψει την υπερθέρμανση του πλανήτη και την κλιματική αλλαγή και τις επιπτώσεις τους. Ο όρος κλιματική κρίση και ο όρος κλιματική έκτακτη (επείγουσα) ανάγκη χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να περιγραφεί η απειλή της υπερθέρμανσης του πλανήτη στην ανθρωπότητα και στη Γη, αλλά και στην προσπάθεια να μετριαστεί ουσιαστικά η κλιματική αλλαγή και η μετασχηματιστική προσαρμογή, εικόνα 8 (<https://www.un.org/en/un75/climate-crisis>; Ripple, et al., 2021).



Εικόνα 8.Κλιματική κρίση και επείγουσα κλιματική ανάγκη.

Για τον περιορισμό της υπερθέρμανσης του πλανήτη και για να αποτραπεί η περαιτέρω αύξηση της θερμοκρασίας πάνω από 1,5°C ή 2°C, θα πρέπει να μειωθούν οι εκπομπές αερίων κατά 7,6% και του μεθανίου κατά 70% κάθε χρόνο έως το 2030, (<https://www.unep.org/facts-about-climate-emergency>; EGR, 2019). Επίσης, να

διατηρηθούν και να αποκατασταθούν οι φυσικοί χώροι τόσο στην ξηρά όσο και στο υδάτινο περιβάλλον ώστε να περιοριστούν οι εκπομπές διοξειδίου του άνθρακα, (<https://www.unep.org/facts-about-climate-emergency>). Η πράσινη ανάκαμψη της πανδημίας COVID-19 θα μπορούσε να μειώσει κατά 25% τις εκπομπές του 2030, (EGR, 2020).

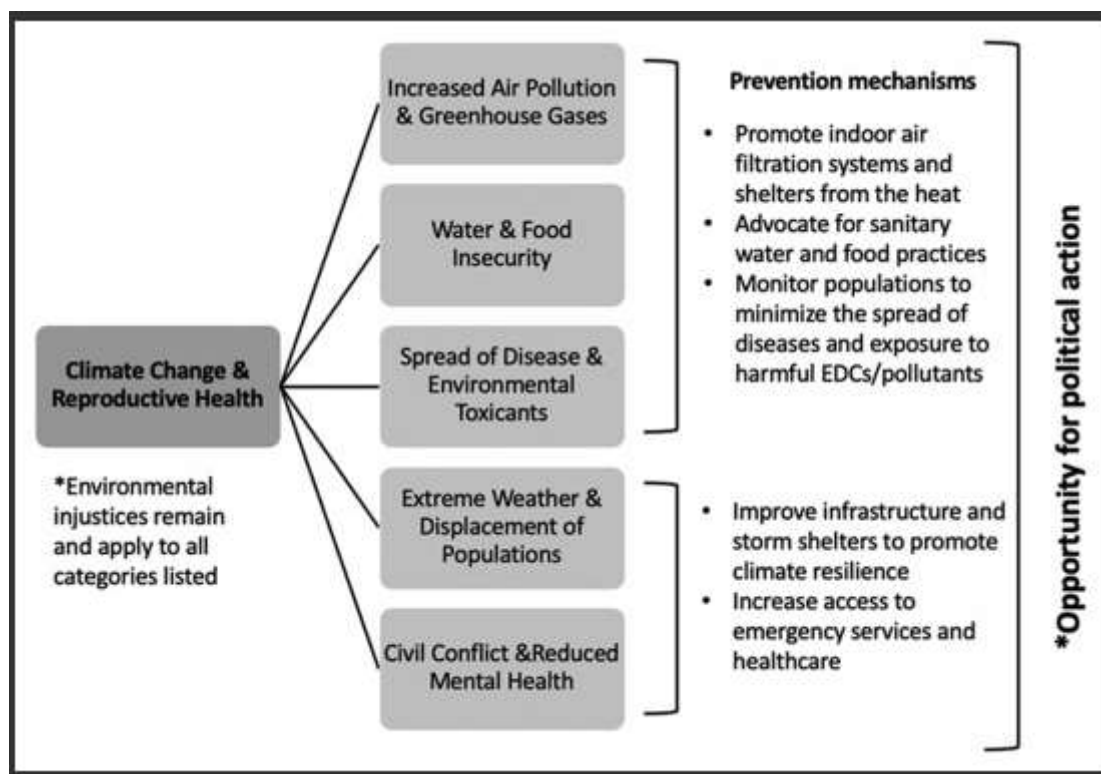
Τέλος, η κλιματική κρίση συμβάλλει δραματικά στην απώλεια της βιοποικιλότητας και στην κατάρρευση του οικοσυστήματος, προκαλώντας αύξηση του αριθμού των παρασίτων και των ασθενειών που μεταδίδονται με διαβιβάστες και συνακόλουθα με δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία. Διαφαίνεται ο αυξημένος κίνδυνος μη μεταδοτικών ασθενειών (NCDs) συμπεριλαμβανομένων της παχυσαρκίας, του διαβήτη τύπου II και των καρδιακών/καρδιαγγειακών προβλημάτων, περισσότερες αναπνευστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος και της αλλεργιογόνου επιβάρυνσης από τη γύρη, και περισσότερη επιβλαβή ανάπτυξη φυκών στο υδάτινο σύστημα (Olson & Metz, 2020; World Meteorological Organization, 2018; IPCC, 2018).

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Κλιματική αλλαγή και αναπαραγωγή

2.1 Επίδραση της κλιματικής αλλαγής στη γονιμότητα

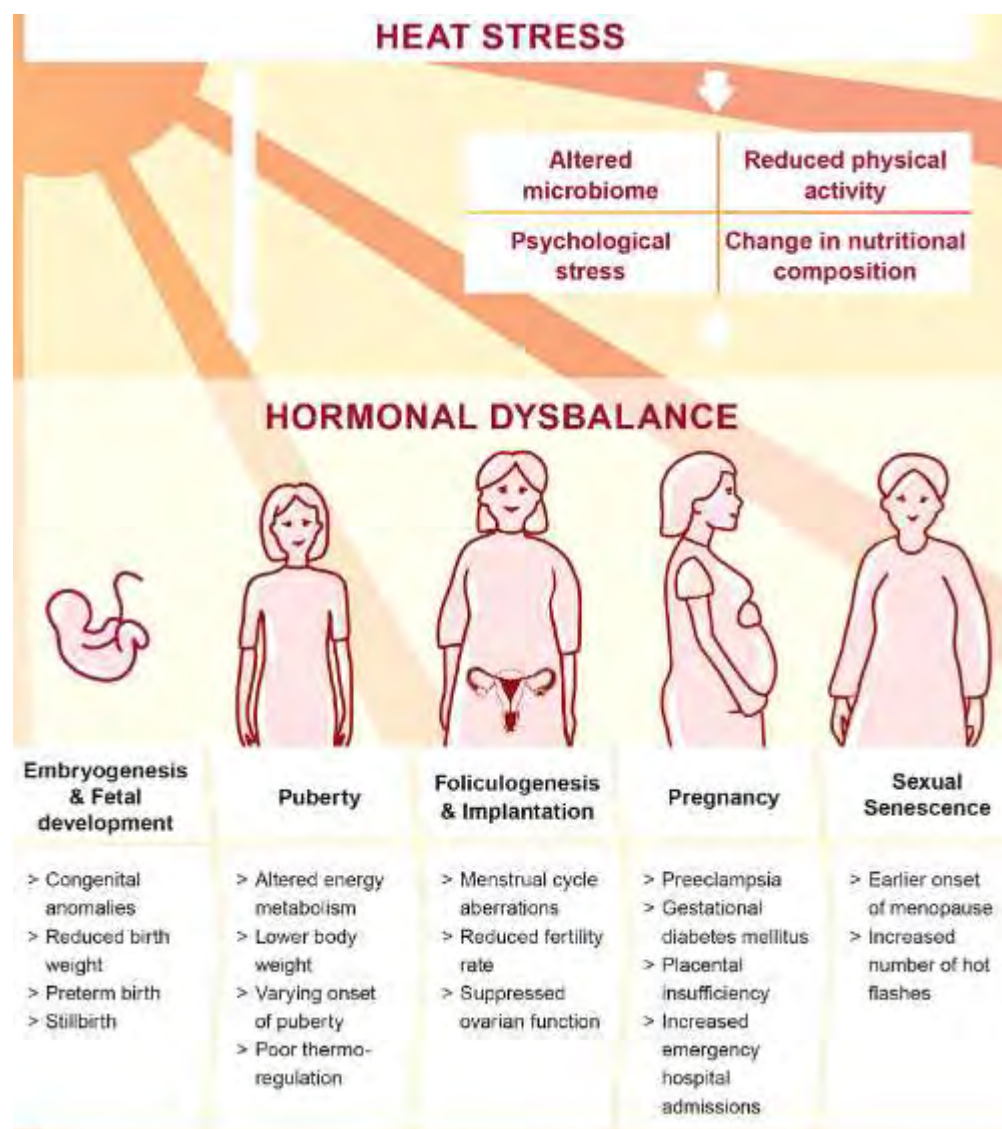
Η κλιματική αλλαγή αναδεικνύεται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη συνολική υγεία, συμπεριλαμβανομένης της αναπαραγωγικής υγείας και της ευημερίας, εικόνα 9 (Hansen, 2009; Donolou et al., 2023; Ohuma et al., 2023).



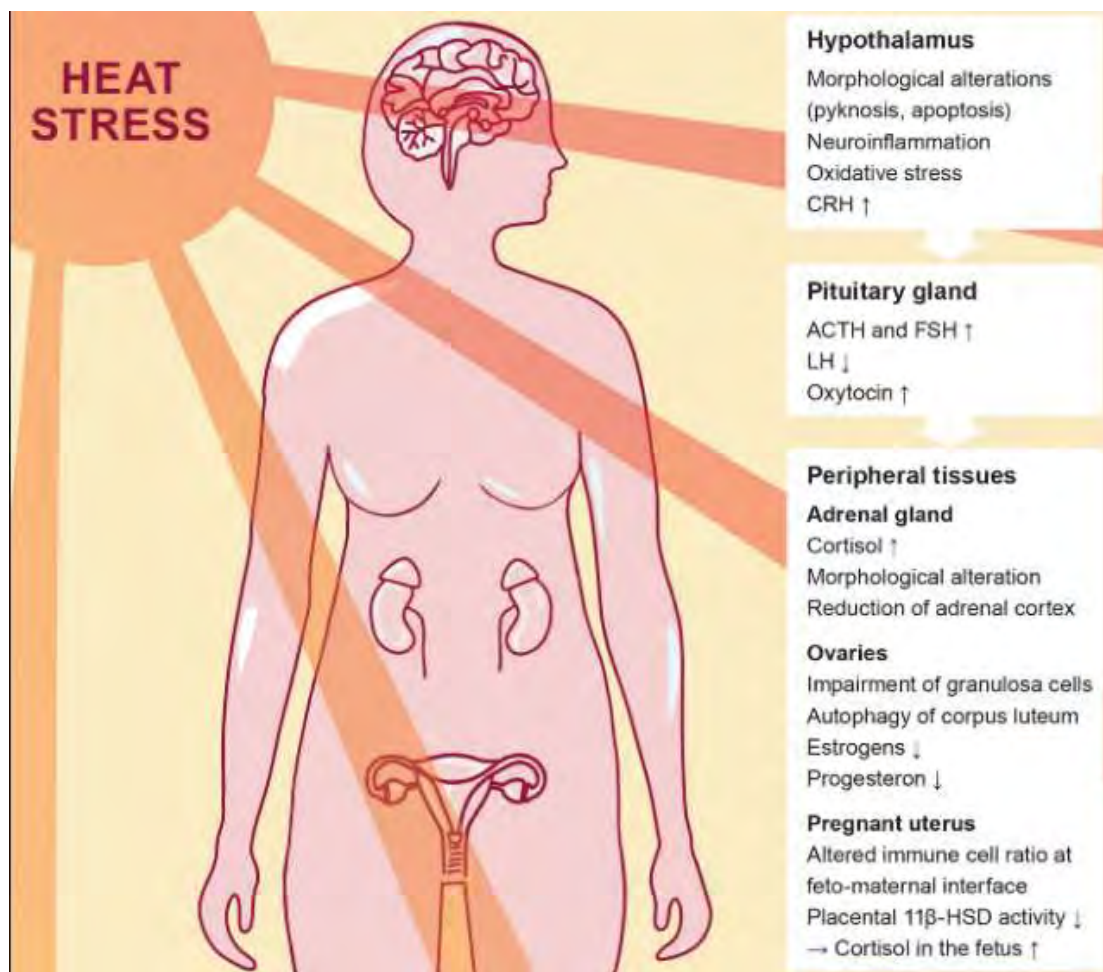
Εικόνα 9. Η επίδραση της κλιματικής αλλαγής στην αναπαραγωγή.

Η αναπαραγωγική ενδοκρινολογία, η υπογονιμότητα και η αναπαραγωγική βιολογία επηρεάζονται ευρέως από την αλλαγή του κλίματος (Alvero, 2022; Donolou et al., 2023; Ohuma et al., 2023). Στις πρόσθετες συνέπειες για την αναπαραγωγική υγεία περιλαμβάνονται η διαταραχή της σπερματογένεσης, της ανάπτυξης και ωρίμανσης των ωαρίων, η πρόωρη εμβρυϊκή ανάπτυξη και άλλοι βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία και για τα δύο φύλα (Hansen, 2009; Donolou

et al., 2023; Ohuma et al., 2023;Yüzen et al., 2023). Σε περιοχές που υπάρχει επισιτιστική ανασφάλεια ως συνέπεια της κλιματικής αλλαγής, οι διατροφικές ελλείψεις οδηγούν σε διάφορες δυσμενείς εκβάσεις της αναπαραγωγικής υγείας, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης υπέρτασης της κύησης, του πρόωρου τοκετού και της προεκλαμψίας, εκτός από την κακή ανάπτυξη του εμβρύου και τις υποδεέστερες εκβάσεις του τοκετού (Hasegawa, et al., 2018). Το θερμικό stress μπορεί επίσης να παρεμβαίνει στην προ της σύλληψης φάση, με αποτέλεσμα διαταραχές του εμμηνορροϊκού κύκλου και μειωμένα ποσοστά γονιμότητας, εικόνες 10 και 11 (Tatsumi et al., 2020; Yüzen, et al., 2023; Ohuma et al., 2023;Yüzen et al., 2023).



Εικόνα 10. Άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις του θερμικού stress στον αναπαραγωγικό κύκλο των γυναικών.



Εικόνα 11.Επίδραση του θερμικού stress στο ενδοκρινικό σύστημα των γυναικών, με έμφαση στην εξέλιξη από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση στους περιφερικούς ιστούς.

Η μελέτη των Segal και Giudice (2019) αναφέρει ότι υπάρχουν πάνω από 80.000 καταχωρημένες χημικές ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν μόλυνση του περιβάλλοντος, καθώς αποικοδομούνται και παραμένουν στον αέρα, στο έδαφος, στο πόσιμο νερό, στα καταναλωτικά προϊόντα, στα τρόφιμα και στην σκόνη των νοικοκυριών. Ανιχνεύσιμα επίπεδα διαφόρων χημικών τοξικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων φθαικών ενώσεων και φυτοφαρμάκων, ανιχνεύθηκαν στο 99%-100% των εγκύων γυναικών στις ΗΠΑ (Woodruff, et al., 2011), γεγονός που υπογραμμίζει την ευρεία επιβάρυνση του ανθρώπινου οργανισμού. Επιπλέον, η ατμοσφαιρική ρύπανση επηρεάζει όλο και περισσότερο την ανθρώπινη υγεία (World Health Organisation, 2019). Η χρονική περίοδος πριν από την σύλληψη και η πρώιμη

προγεννητική περίοδος αποτελούν ένα κρίσιμο παράθυρο για την ανάπτυξη των γαμετών και των εμβρύων και την εμφύτευση, τα οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στους περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες, στις χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDCs), στους διάφορους πλαστικοποιητές, τα φυτοφάρμακα και βαρέα μέταλλα, όπως ο υδράργυρος, ο μόλυβδος και το κάδμιο, τα οποία βρίσκονται σε ποσοστό άνω του 90% του πληθυσμού (Segal & Giudice, 2019).

Η μελέτη ανασκόπησης των Segal και Giudice (2022) αναφέρει ότι οι επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης είναι δυσμενείς, όπως και των πυρκαγιών, της θερμικής καταπόνησης, των πλημμυρών, των τοξικών χημικών ουσιών και των ασθενειών που μεταδίδονται με διαβιβαστές τόσο στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα, στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και στα μαιευτικά αποτελέσματα (Segal&Giudice, 2022).

Στη μελέτη ανασκόπησης Giudice (2021), αναφέρεται ότι οι δείκτες υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο δείχνουν μια ραγδαία αύξηση των μη μεταδοτικών ασθενειών τα τελευταία 50 χρόνια, οι οποίες απειλούν άμεσα και έμμεσα την αναπαραγωγική υγεία. Τα περιβαλλοντικά αίτια αναδεικνύονται ως καθοριστικής σημασίας συντελεστές στα παρατηρούμενα προβλήματα γονιμότητας και όχι οι εξελικτικές γενετικές μεταλλάξεις. Κατά τα τελευταία 75 χρόνια παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της βιομηχανικής παραγωγής χημικών προϊόντων-τοξικών ουσιών που μαζί με την υπερθέρμανση του πλανήτη έχουν προκαλέσει "κλιματική κρίση" με ακραίες θερμοκρασίες και υποβαθμισμένη ποιότητα τροφίμων, νερού και αέρα. Υπάρχουν πλέον ισχυρές πειραματικές και επιδημιολογικές ενδείξεις για τις χημικές ουσίες που διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα και τα σωματίδια και τα χημικά συστατικά της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην παθοφυσιολογία των ανθρώπινων αναπαραγωγικών διαταραχών κατά την ανάπτυξη και σε όλη τη διάρκεια της ζωής, ιδίως στους ευάλωτους πληθυσμούς, (Giudice, 2021; Aitken, 2024).

Οι Giudice et al. (2021) αναφέρουν ότι η παρατεινόμενη κλιματική κρίση θέτει σημαντικούς κινδύνους για τις γυναίκες, τις εγκυμονούσες, τα αγέννητα έμβρυα και τους απογόνους που εκτέθηκαν στη μήτρα σε παράγοντες κλιματικής πίεσης, ιδίως εκείνες που ζουν σε περιθωριοποιημένες κοινότητες, όπου οι επιπτώσεις μεγεθύνονται (Giudice, et al., 2021).

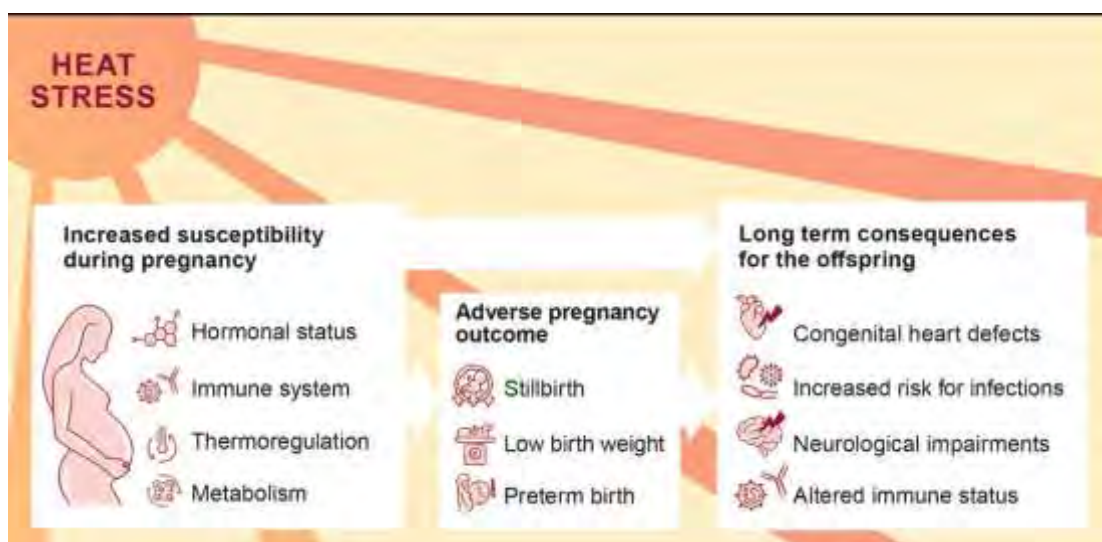
2.2 Επίδραση της κλιματικής αλλαγής στην εγκυμοσύνη

Παρά το γεγονός ότι οι πληθυσμοί παγκόσμια εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία τους από την άνοδο της θερμοκρασίας, οι έγκυες γυναίκες, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι, τα άτομα με υποκείμενα νοσήματα και οι κοινωνικοοικονομικά ασθενέστερες ομάδες πληθυσμού είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι. Για τις έγκυες γυναίκες με μειωμένη θερμορύθμιση, οι καύσωνες και η άνοδος της θερμοκρασίας μπορεί να επισπεύσουν πρόωρο τοκετό και δυσμενείς εκβάσεις γέννησης (π.χ. θνησιγενή έμβρυα, χαμηλό βάρος γέννησης) (Kuehn & McCormick, 2017; Chersich, et al., 2020; Olson&Metz, 2020; Martin, et al., 2022).

Οι εγκυμονούσες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στις περιβαλλοντικές προκλήσεις (Chersich, et al., 2020). Η ευπάθεια αυτή οφείλεται στις φυσιολογικές μεταβολές του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος της μητέρας, καθώς και στις προσαρμογές του ενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, εικόνα 12. Μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχει αποδείξει ότι το περιβαλλοντικό θερμικό stress προκαλεί δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης (Carolan-Olah & Frankowska, 2014; Chersich, et al., 2020).

Η μελέτη ανασκόπησης των Yüzen και συν (2023) αναδεικνύει τις πολύπλευρες συνέπειες του θερμικού stress στην ενδοκρινική ισορροπία και την ανοσολογική ομοιόσταση, ιδίως στο πλαίσιο της εγκυμοσύνης (Yüzen, et al., 2023). Είναι σαφές ότι παραμένουν πολλά ανοιχτά ερωτήματα πριν κατανοήσουμε πλήρως τον τρόπο με τον οποίο το θερμικό στρες επηρεάζει την αναπαραγωγική έκβαση, όπως π.χ. πρέπει να εξεταστεί εάν η έκθεση στη θερμότητα επηρεάζει άμεσα τη θερμορύθμιση στις έγκυες γυναίκες μέσω της πρόκλησης κυτταρικού στρες, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό ενδοκρινικές και ανοσολογικές ανωμαλίες, ή εάν το θερμικό στρες λειτουργεί απλώς ως εξωτερικός στρεσογόνος παράγοντας, ο οποίος ενεργοποιεί την ενδογενή απόκριση στο στρες, ενεργοποιώντας με τον τρόπο αυτό τον καταρράκτη ορμονικής απόκρισης στο στρες. Στην πραγματικότητα, και οι δύο οδοί μπορούν να μεταβάλουν τις συνιστώσες ανάπτυξης του εμβρύου και της παιδικής ηλικίας και να επηρεάσουν την ενδοκρινική αιμόσταση της επόμενης αυτής γενιάς. Επίσης, ο αντίκτυπος των επιπτώσεων του οξέος έναντι των χρόνιων επιπτώσεων του θερμικού στρες παραμένει προς διαλεύκανση και θα πρέπει να εξεταστούν πολυπαραγοντικές εκτιμήσεις κινδύνου προκειμένου να ελεγχθούν οι πιθανές συγχύσεις του θερμικού στρες, όπως το όζον και η ατμοσφαιρική ρύπανση. Ο περιορισμένος αριθμός μελετών

που εξετάζουν αυτές τις παρατηρήσεις σε ζωικά μοντέλα εγκυμοσύνης ή σε ανθρώπινες κοόρτες εγκυμοσύνης αφήνει ένα τυφλό σημείο στην ευάλωτη κοινωνική ομάδα των εγκύων γυναικών (Yüzen, et al., 2023).



Εικόνα 12. Αυξημένη ευαισθησία των εγκύων γυναικών στο θερμική stress, με πιθανές συνέπειες για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης και την υγεία των απογόνων.

Στην συστηματική ανασκόπηση των Poursafa et al. (2015) η "θερμοκρασία περιβάλλοντος" και η "κλιματική αλλαγή" συσχετίστηκαν με διάφορες δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης και σε όλες τις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ανασκόπησης αναφέρονταν μια σημαντική σχέση μεταξύ των εκθέσεων που σχετίζονται με την κλιματική αλλαγή και διαφόρων δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης, όπως εκλαμψία, προεκλαμψία, χαμηλό βάρος γέννησης (LBW), πρόωρος τοκετός (PTB), υπέρταση, αναλογία φύλου και διάρκεια κύησης (Poursafa, et al., 2015; Barreca & Schaller, 2020; Olson & Metz, 2020).

Οι Catalano et al. (2008) μελέτησαν εάν ο κρύος καιρός σχετίζεται με αύξηση της αναλογίας φύλου και της διάρκειας ζωής του αρσενικού φύλου κατά το 1ο έτος. Ο ψυχρός καιρός μπορεί να παράγει αυτές τις επιδράσεις μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων θερμικών επιδράσεων, της έλλειψης θρέψης και της υψηλότερης έκθεσης σε εσωτερικούς μολυσματικούς παράγοντες (Catalano, et al., 2008). Οι Dadvand et al. (2011) μελέτησαν το θερμικό στρες και τη διάρκεια της

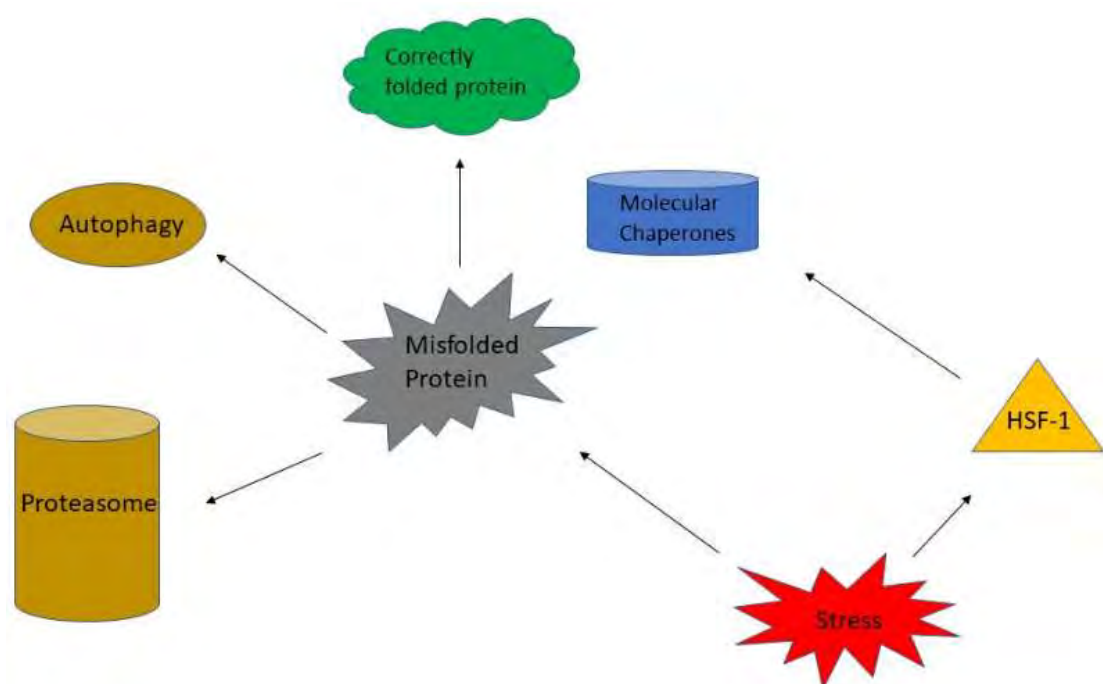
εγκυμοσύνης, και διαπίστωσαν ότι η έκθεση σε θερμικό στρες σχετίζεται με μείωση κατά 5 ημέρες της μέσης διάρκειας εγκυμοσύνης (Dadvand, et al., 2011). Η έκκριση της οξυτοκίνης και των πρωτεϊνών θερμικού σοκ στα αποτελέσματα της θερμικής καταπόνησης είναι αυξημένη και αναγνωρίζεται ως ένας από τους παράγοντες που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό, πιθανά λόγω αφυδάτωσης (Daugaard, et al., 2007).

Η έκθεση στο κρύο και οι γεννήσεις κατά τους χειμερινούς και φθινοπωρινούς μήνες αναφέρεται σε δημοσιευμένες μελέτες ότι σχετίζεται με χαμηλό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Poursafa, et al., 2015). Ο πρόωρος τοκετός βρέθηκε να σχετίζεται με δύο φάσματα της έκτασης του καιρού (κρύο και ζέστη). Η έκθεση σε κρύο καιρό, ψυχρή καταιγίδα και υψηλή ζέστη έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό. Ως πιθανοί παράγοντες έχουν μελετηθεί η αύξηση των υδρωδών ουσιών, το ιξώδες, τα αιμοφόρα αγγεία και η χοληστερόλη του αίματος (Bouchama & Knochel, 2002; Astrand & Champaign, 2003). Η σχέση αυτή ήταν συχνότερη σε μητέρες με νεότερη ηλικία, μαύρη φυλή και ασιατικό υπόβαθρο. Έχει τεκμηριωθεί ότι η υπέρταση, η εκλαμψία και η προεκλαμψία ήταν συχνότερες σε κρύο καιρό- κρύες εποχές με περισσότερο αέρα και βροχή. Επιπλέον, η γονιμοποίηση το καλοκαίρι μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας. Επιπλέον, η αυξημένη ένταση του ηλιακού φωτός έχει συσχετιστεί με μείωση της αρτηριακής πίεσης. Παράγοντες όπως οι επιδράσεις της βιταμίνης D, η αύξηση της θερμοκρασίας, η υπεριώδης ακτινοβολία και οι εποχιακές λοιμώξεις αναφέρονται ως πιθανοί παράγοντες (Zittermann, et al., 2005; Olson & Metz, 2020). Ο αυξανόμενος αριθμός μελετών που σχετίζονται με τις αλλαγές του καιρού και της θερμοκρασίας αναδεικνύει τη σημασία αυτών των αλλαγών στην ανθρώπινη υγεία, ιδίως στις μητέρες και τα βρέφη (Poursafa, et al., 2015).

2.3 Φαινόμενο θερμικού shock

Ως «θερμικό σοκ» εννοείται η κατάσταση στρες των κυττάρων, κατά την οποία η προκαλούμενη από τη θερμοκρασία απώλεια της υπερελίκωσης (supercoiling) και όχι η απώλεια της κάμψης, είναι πιθανό να διευκολύνει τις αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση, διάγραμμα 1 (Morimoto, 1993; Balchin, et al., 2016). Αμέσως μετά την παρέλευση του θερμικού σοκ, η υπερελίκωση- υπερσπείρωση του DNA χαλαρώνει ως αποτέλεσμα της δράσης της τοποϊσομεράσης και εντός περίπου 10 λεπτών

επανέρχεται στα επίπεδα πριν από το θερμικό σοκ (Balchin, et al., 2016). Οι περισσότεροι οργανισμοί ανταποκρίνονται σε μια αύξηση της θερμοκρασίας, προκαλώντας παροδικά την σύνθεση μιας σειράς πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs). Οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν αυτή την επαγωγή έχουν εκτενώς μελετηθεί (Morimoto, 1998; Ankar & Sistonen, 2011; Hentze, et al., 2016). Συνοπτικά, μετά από μια μετατόπιση από τους 30°C στους 42°C, το κυτταρικό επίπεδο του εναλλακτικού παράγοντα σ^{32} αυξάνεται μέσω ενισχυμένης σύνθεσης και σταθερότητας (Richter, et al., 2010). Η πρωταρχική ρύθμιση της έκφρασης του groH λαμβάνει χώρα στο επίπεδο της μετάφρασης, στο οποίο η δευτερογενής δομή του groH mRNA διαδραματίζει βασικό ρόλο στη διαδικασία επαγωγής. Ο δεύτερος σημαντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην αύξηση του σ^{32} είναι ο έλεγχος της αποικοδόμησης του, στον οποίο εμπλέκεται ένα σύνολο πρωτεασών θερμικού σοκ (Balchin, et al., 2016). Οι συνοδοί DnaK και DnaJ θεωρούνται τα βασικά στοιχεία στη ρύθμιση της απόκρισης (Barna, et al., 2018).



Διάγραμμα 1. Οι ενέργειες που λαμβάνουν χώρα όταν το κύτταρο δεχθεί στρες.

Η απόκριση θερμικού σοκ είναι μια απόκριση στρες των κυττάρων που αυξάνει τον αριθμό των μοριακών συνοδών (chaperones), για την καταπολέμηση των αρνητικών

επιπτώσεων στις πρωτεΐνες που προκαλούνται από στρεσογόνους παράγοντες, όπως είναι οι αυξημένες θερμοκρασίες, το οξειδωτικό στρες, τα ιόντα βαρέων μετάλλων, η ανοξία, οι παρεμποδιστές του μεταβολισμού ενέργειας, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, οι ιογενείς λοιμώξεις, η ισχαιμία, η υπερτροφία, το οίδημα, η κακοήθεια και κάποιες μεταβολές στον κυτταρικό κύκλο ή την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κύτταρων (Morimoto, 1993; Tower, 2009).

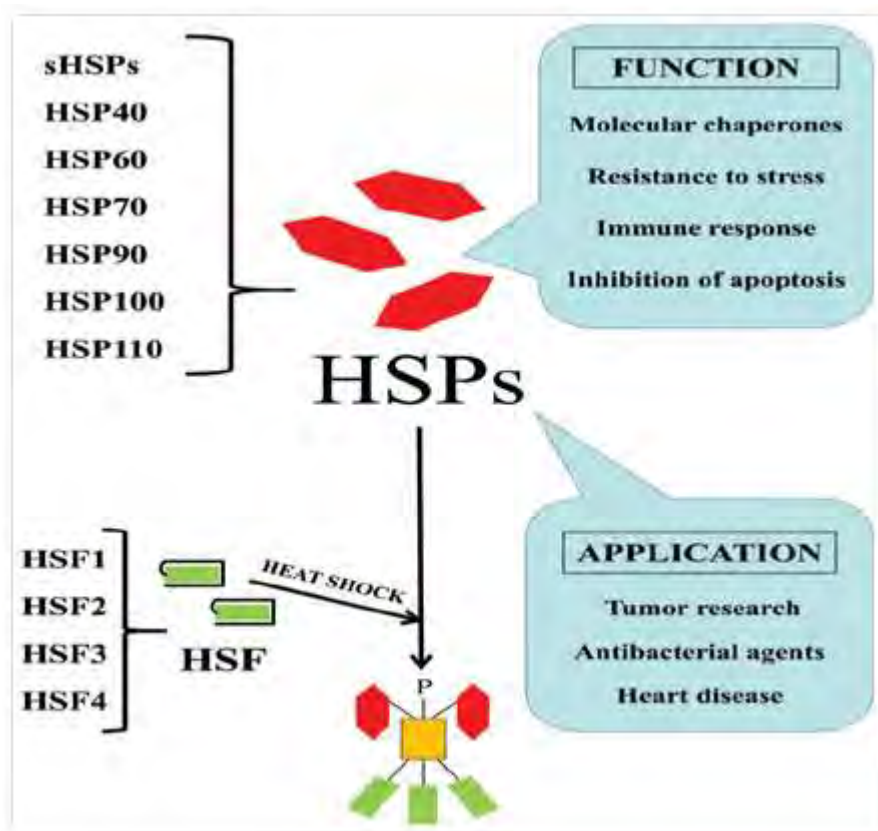
Συνεπώς, τα κύτταρα έχουν ανάγκη αποτελεσματικών συστημάτων προκειμένου να επιβιώσουν μετά από σοβαρές στρεσογόνες καταστάσεις (π.χ. ακραίες θερμοκρασίες, τοξίνες, παθογόνα μικρόβια, μεταλλάξεις, κλπ) (Tower, 2009).

Η έκθεση των κυττάρων σε υψηλές θερμοκρασίες ενεργοποιεί μία ταχεία αλλαγή στην έκφραση των γονιδίων και στη βιοσύνθεση μιας σειράς νέων πρωτεϊνών. Η αλλαγή αυτή επιτυγχάνεται μερικώς με μια γενική αναστολή της μεταγραφής, που συγχρόνως συνοδεύεται από αύξηση της σύνθεση των πρωτεϊνών του θερμικού σοκ (HSPs) γνωστές και ως μοριακοί συνοδοί (molecular chaperons) (Barna, et al., 2018; Shan, et al., 2020). Ο μηχανισμός αυτός είναι αντιστρεπτός και επανέρχεται όταν ο παράγοντας του θερμικού σοκ παρέλθει.

Οι πρωτεΐνες που συνθέτονται επαγωγικά λόγω του θερμικού σοκ, φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία από τη θνησιμότητα συνεπεία των υψηλών θερμοκρασιών, αλλά επίσης παρέχουν τη δυνατότητα στους οργανισμούς να συνεχίσουν την αύξηση και την ανάπτυξή τους, όταν επανέλθουν σε λιγότερο ακραίες θερμοκρασίες.

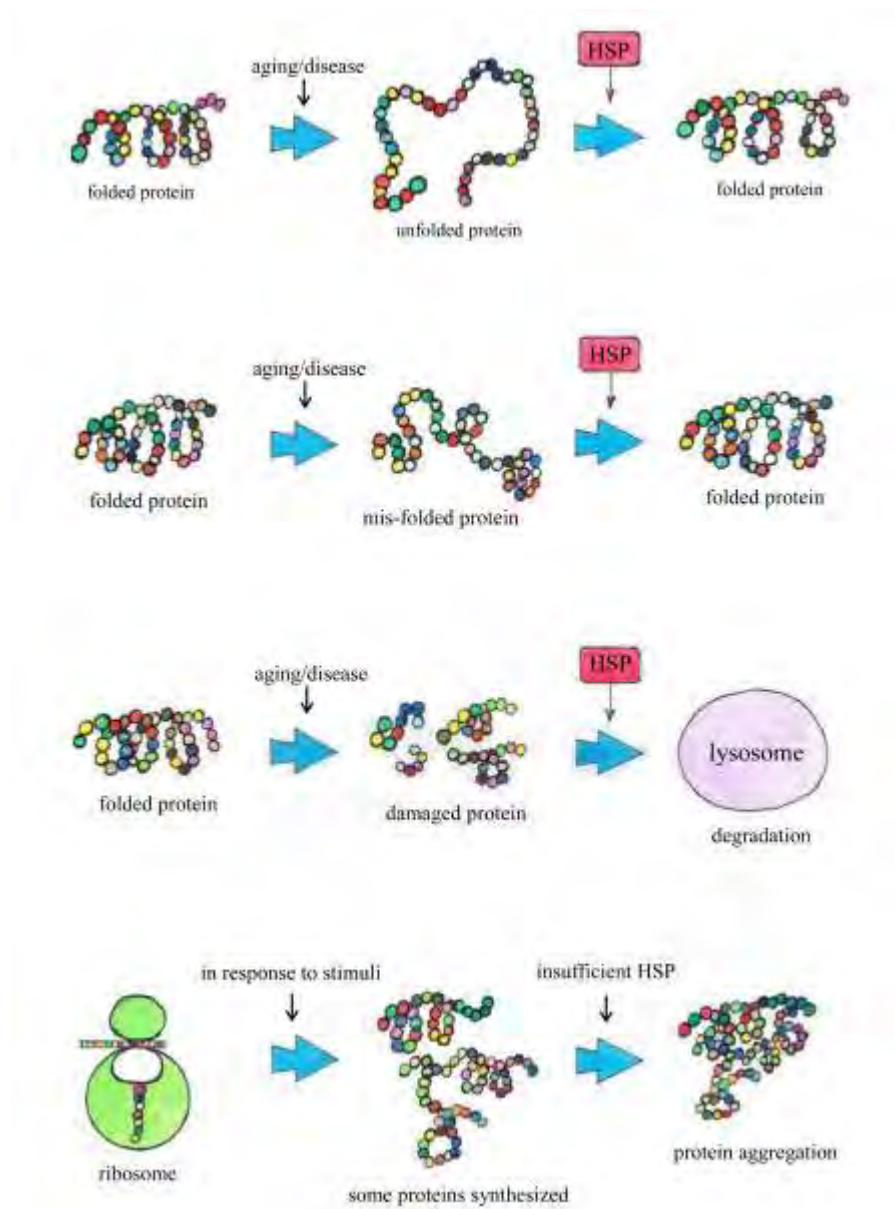
2.4 Πρωτεΐνες θερμικού shock (HSPs)

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) είναι μοριακοί συνοδοί (chaperones), που συμβάλλουν στη διόρθωση της διαμόρφωσης των πρωτεϊνών ώστε να διατηρείται η κυτταρική ομοιοστάση και γενικότερα είναι εμπλεκόμενοι σε μία μεγάλη γκάμα δραστηριοτήτων της ζωής. Ο παράγοντας θερμικού σοκ (HSF) ενεργοποιείται ως απόκριση σε περιβαλλοντικές καταπονήσεις και συνδέεται με στοιχεία θερμικού σοκ (HSEs), προάγοντας τη μετάφραση των HSPs και συνεπώς την παραγωγή υψηλών επιπέδων HSPs για την πρόληψη βλαβών στον οργανισμό, σχήμα 1 (Barna, et al., 2018; Shan, et al., 2020).

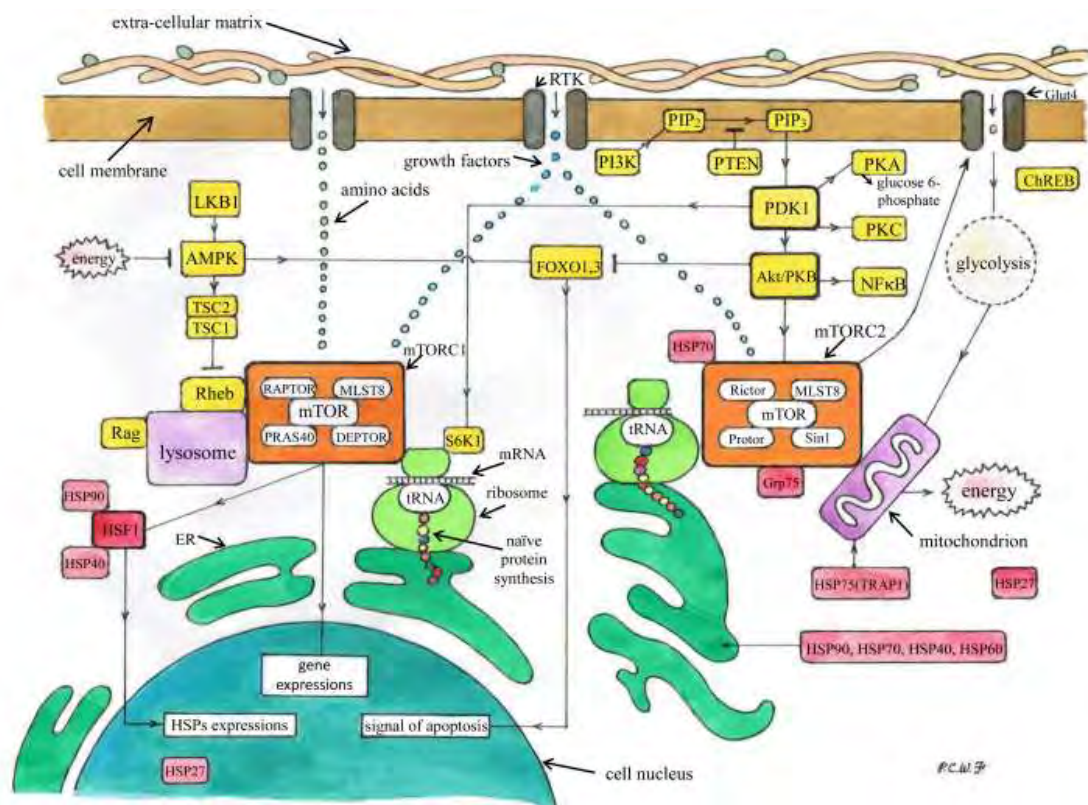


Σχήμα 1. Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ και οι λειτουργίες τους (επάνω). Οι παράγοντες θερμικού σοκ και η εφαρμογή τους.

Κοντολογίς, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) στέλνουν τις κατεστραμμένες πρωτεΐνες προς αποικοδόμηση (λειτουργία ελέγχου ποιότητας), ενώ οι παράγοντες θερμικού σοκ (HSFs) είναι οι παράγοντες μεταγραφής τους, εικόνα 13. Τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα mTOR1 και 2 (με τον ίδιο πυρήνα mTOR), η φωσφοϊνοσιτιδοεξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση-1 (PDK1), η ειδική πρωτεϊνική κινάση για τις σεΐνες/θρεονίνες (Akt), οι HSF1, καθώς και οι συνδεδεμένες πρωτεΐνες τους σχηματίζουν ένα δίκτυο που συμμετέχει στην πρωτεϊνοσύνθεση, στην παραγωγή βιοενέργειας, στη σηματοδότηση για την απόπτωση με τη βοήθεια των HSPs, εικόνα 14 (Fung & Kong, 2017).



Εικόνα 13. Γενικές βασικές λειτουργίες των πρωτεϊνών θερμικού σοκ ως μοριακοί συνοδοί (chaperones).



Εικόνα 14. Το σύμπλεγμα mTOR 1 (mTORC1) αποτελείται από την πρωτεΐνη "πυρήνα" mTOR, καθώς και τέσσερις άλλες υπομονάδες Raptor, MLST8, PRAS40 και DEPTOR.

Οι HSPs είναι εξελικτικά συντηρημένες πρωτεΐνες απαντώμενες σε όλα τα είδη, η ηλικία των οποίων είναι περί τα 2,6 δισεκατομμύρια έτη. Η φυτική HSP70 βρέθηκε ότι είναι περίπου 70% ομόλογη με την ανθρώπινη HSP70 (Hooper, et al., 2010). Οι HSPs είναι κατά κύριο λόγο αντιφλεγμονώδεις ενδοκυτταρικά, αλλά εξωκυτταρικά γίνονται προφλεγμονώδεις ως προειδοποιητικό σήμα για ξένη εισβολή.

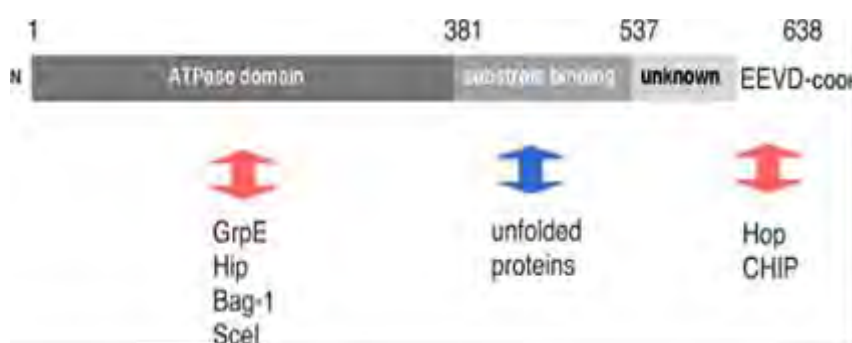
Οι HSPs κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη μοριακή τους μάζα. Από τις μέχρι τώρα μελετημένες HSPs η μεγαλύτερη οικογένεια είναι η προσωρινά επονομαζόμενη HSP110 και έχει τρία μέλη: HSP110, APG-1 & APG-2. Απαντάται στον άνθρωπο, στα τρωκτικά και σε ορισμένους πρωτόγονους οργανισμούς. Ένα άλλο μέλος αυτής της «μεγάλης HSP οικογένειας» είναι η Grp-170 (Easton, et al., 2000). Διαφορετικά μέλη των HSPs έχουν βρεθεί στο κυτταρόπλασμα, στον πυρήνα, στα μιτοχόνδρια και στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER).

Η οικογένεια HSP100. Το μέλος HSP104 αυτής της οικογένειας βρέθηκε στον *Saccharomyces cerevisiae*. Γενικότερα τα μέλη αυτής της οικογένειας HSP εμπλέκονται στη λειτουργία της θερμοανεκτικότητας (Parsell, et al., 1993). Οι οργανισμοί με μετάλλαξη αυτού του γονιδίου δεν έχουν τη δυνατότητα επιβίωσης σε ακραίες θερμοκρασίες (κρύο και ζέστη). Τα άλλα μέλη ClpA, B, C βρέθηκαν σε βακτήρια όπως η *E. coli*. Πρόσφατα, στο νέο μέλος HSP105a αναγνωρίστηκε η λειτουργία του ως μηχανή διάσπασης/αναδίπλωσης στα θηλαστικά, παρέχοντας τους προστασία από τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Deane & Brown, 2017).

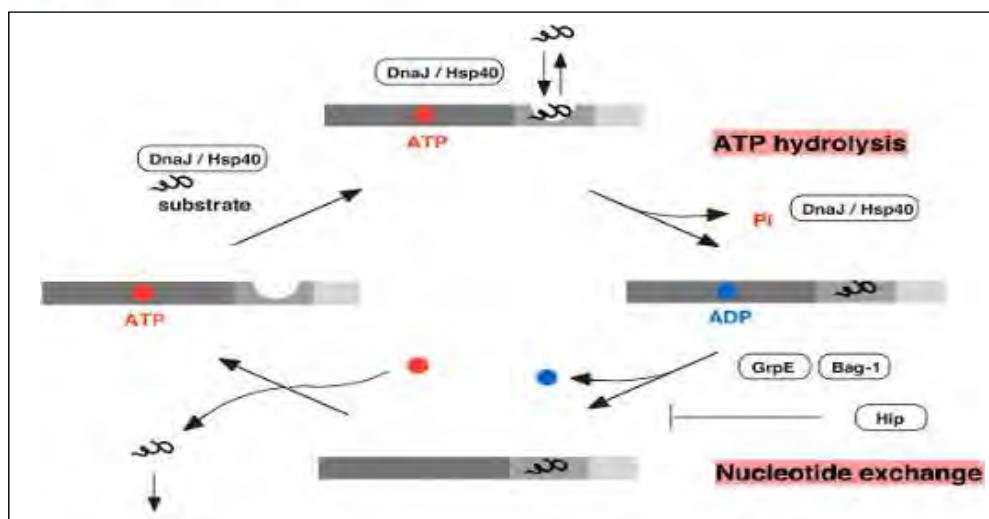
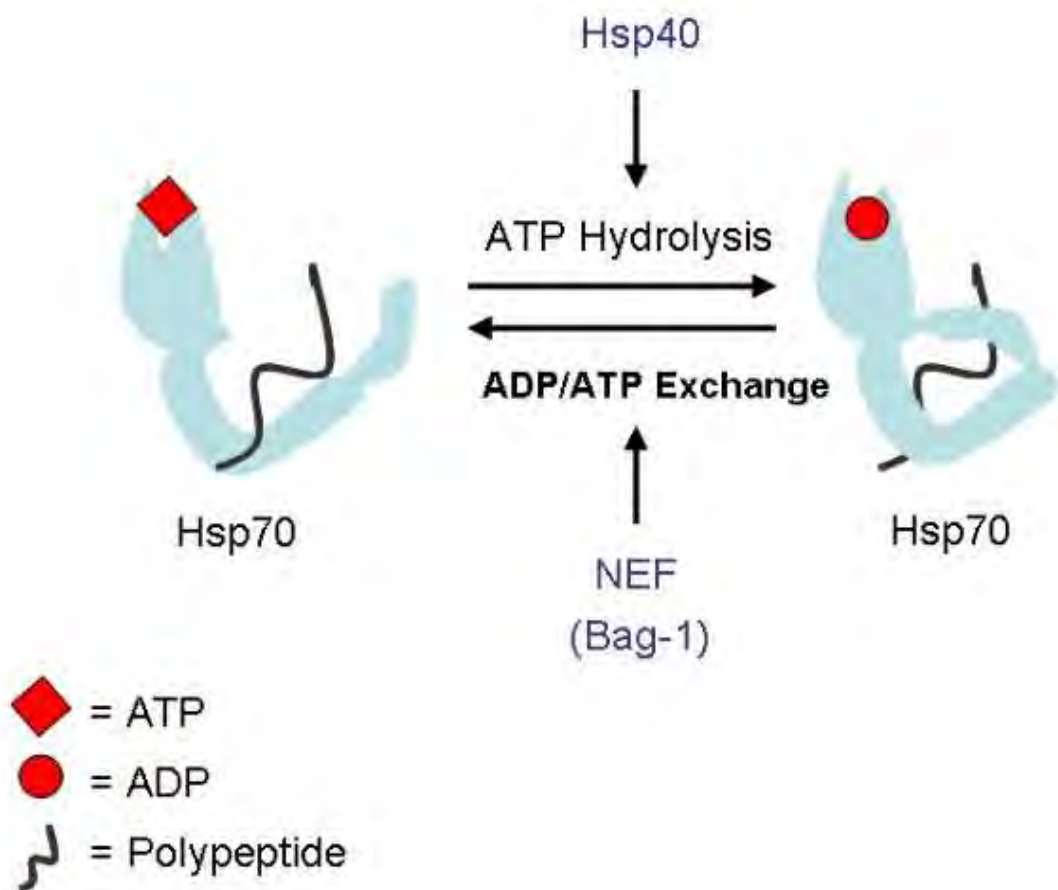
Η οικογένεια HSP90. Αποτελεί την πιο πολυπληθή οικογένεια μοριακών συνοδών με 21 πελάτες και 23 συν-συνοδούς (Finka & Goloubinoff, 2013). Η HSP90 δεν συμμετέχει στην de novo αναδίπλωση των περισσότερων πρωτεϊνών, αλλά διευκολύνει την σταθεροποίηση, την αναδίπλωση των αποδιαταγμένων πρωτεϊνών μετά από στρες και συμβάλλει στην τελική ωρίμανση μιας επιλεγμένης πρωτεΐνης-πελάτη στην κατάλληλη εγγενή μορφή (Sreedhara, et al., 2004). Η πρωτεΐνη HSP90 διαθέτει μία ευέλικτη διμερή δομή, αποτελούμενη από τρεις διαφορετικές περιοχές (Li & Structure, 2013). Μέχρι στιγμής, μεγάλος αριθμός συν-συντηρητών και αρκετές εκατοντάδες πρωτεΐνες-πελάτες έχουν βρεθεί να συνδέονται με την HSP90 προκειμένου να σχηματίσουν ένα σύμπλοκο. Πρόσφατα βρέθηκε ότι ένας συν-συντηρητής είναι ο παράγοντας θερμικού σοκ 1 (HSF1), που αποτελεί την πρωτεΐνη-κλειδί και επάγει τη μεταγραφή άλλων HSPs (Chen, et al., 2014). Σε αυτή την οικογένεια, υπάρχουν τέσσερις ισομορφές: 1) η επαγωγίμη κυτταρική HSP90α, 2) η συστατική κυτταρική HSP90β, 3) η εντοπιζόμενη στο ενδοπλασματικό δίκτυο ρυθμισμένη από τη γλυκόζη πρωτεΐνη 94 (Grp94 ή Hsp90b1), 4) η μιτοχondριακή πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου τύπου 1 (HSP75, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο TRAP1 στον άνθρωπο, με μάζα < 90 kDa). Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι η Hsp90β αγκυροβολείται στην κυτταροπλασματική ουρά της πρωτεΐνης-1 που σχετίζεται με τον υποδοχέα LDL (LRP-1), προσδένοντας τον υποδοχέα στη μεμβράνη των ινοβλαστών. Από την άλλη πλευρά, το κύτταρο εκκρίνει την HSP90α στην εξωκυττάρια μήτρα και η HSP90α δεσμεύεται και σηματοδοτεί (μέσω του υποδοχέα LRP-1) την προώθηση της κινητικότητας των ινοβλαστών κατά τη διαδικασία επούλωσης (Jayaprakash, et al., 2015).

Η οικογένεια HSP 70(DnaK). Ως επί το πλείστον, τα μέλη αυτής της οικογένειας είναι κυρίως μονομερείς πρωτεΐνες που βρίσκονται σε κάθε ενδοκυττάριο χώρο στον οποίο περιέχεται η αδενοσίνη-5'-τριφωσφορική (ATP), με τις περισσότερες να βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες, εικόνα 15 και σχήμα 2 (Brocchieri, et al., 2008; Radons, 2016; Pockley, et al., 2014). Οι πρωτεΐνες αυτής της οικογένειας συμβάλλουν στην αναδίπλωση των συντιθέμενων πρωτεϊνών στο εσωτερικό του κυττάρου. Στους προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς βρίσκονται σε καλά συντηρημένη μορφή.

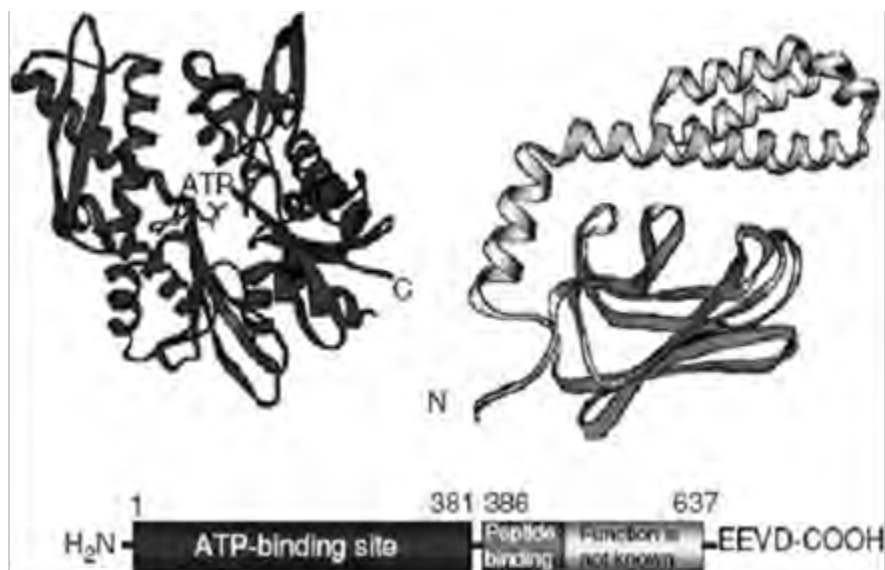
Οι πρωτεΐνες HSP70 στον άνθρωπο, ταξινομούνται σε επτά εξελικτικές ομάδες, με διαφορετικές C-τελικές περιοχές και N-τελικές περιοχές, καθορίζοντας τις διακριτές λειτουργίες τους, εικόνα 16 (Brocchieri, et al., 2008). Γενικότερα, τα μέλη της HSP70 οικογένειας ελέγχουν διάφορες διαδικασίες της κυτταρικής πρωτεόστασης. Εννέα τυπικές HSP70s έχουν μοριακή μάζα μεταξύ 65-80 kDa, ενώ έξι έχουν μοριακή μάζα >80 kDa. Οι εξωκυτταρικές HSP70 επιτελούν ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες ως ανοσοαντιγόνοπαρουσιαστές μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας [MHC], (Radons, 2016).



Εικόνα 15. Δομή της HSP70 και θέσεις αλληλεπίδρασης με τους «συνεργάτες μοριακών συνοδών» («co-chaperons»).



Σχήμα 2.Ο κύκλος της ΑΤΡασης της ΗSP70.



Εικόνα 16.Μοριακήδομή της HSP70.

Η οικογένεια HSP 60 (GroEL). Οι μοριακές μάζες των μελών αυτής της οικογένειας είναι περί τα 60 kDa (Soltys & Gupta, 1997; Bukau & Horwich, 1998). Έχει βρεθεί ότι η HSP 60είναι ένας πιθανός ενδογενής προσδέτης του συμπλέγματος του υποδοχέα Toll-Like-4 (TLR4). Η ενεργοποίηση του TLR4 πυροδοτεί την ενδοκυτταρική σηματοδοτική οδό NF-κB και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η οικογένεια HSP 40. Σε μελέτες τους οι Jehad, et al. (2013) για τον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό πρόσθετων συστατικών της απόκρισης στο θερμικό σοκ που μπορεί να εκφράζονται ανώμαλα στα παχύσαρκα άτομα, χρησιμοποίησαν την ανθρώπινη RT2-Profiler PCR Array προκειμένου να στοχεύσουν τον HSR. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν ταυτόχρονο έλεγχο του προφίλ έκφρασης 84 γονιδίων που σχετίζονται με το θερμικό σοκ παχύσαρκων ατόμων και το σύγκριναν με εκείνο των ατόμων ελέγχου που είχαν φυσιολογικό βάρος. Τα αποτελέσματα των μελετών τους ανέδειξαν την ύπαρξη της οικογένειας HSP 40. Το μέλος DNAJB3 αυτής της οικογένειας βρέθηκε να ρυθμίζεται προς τα κάτω στα παχύσαρκα άτομα τόσο σε επίπεδο RNA όσο και σε επίπεδο πρωτεΐνης. Τα μέλη της HSP-40 μπορούν να εκφραστούν τόσο με συστατική διαδικασία (constitutive process) όσο και επαγόμενη από το στρες. Υπάρχει μεγάλη συσχέτιση τα μελών αυτής της οικογένειας με τον διαβήτη. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η HSP40 συνεργάζεται στενά με την

HSP70, και επομένως αναμένεται να συν-εντοπίζονται σε ενεργές μορφές (Cyr & Ramos, 2015; Chen, et al., 2017).

Η μικρή HSP οικογένεια. Τα μοριακά βάρη των μελών αυτής της οικογένειας κυμαίνονται μεταξύ 12 έως 43 kDa. Ο ρόλος τους είναι να αποτρέπουν την συσσωμάτωση των μερικώς μετουσιωμένων πρωτεϊνών που επάγεται από το στρες και να προάγουν επαναφορά τους στον φυσιολογικό τους σχηματισμό επιστροφή τους στις εγγενείς διαμορφώσεις υπό ορισμένες φυσιολογικές συνθήκες (Yu & MacRae, 2005). Στον άνθρωπο απαντώνται δέκα sHSPs, επωνομαζόμενες HSPB1-10, πολλές από τις οποίες ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους μύες και εμπλέκονται σε ασθένειες (Taylor & Benjamin, 2005). Οι περισσότερες μελετώμενες είναι οι HSP 22, 25, 27 και 28. Αυτές οι πρωτεΐνες βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και καταστέλλουν την συσσωμάτωση των πρωτεϊνών. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι μικρές HSPs είναι ρυθμιστές του κυτταρικού θανάτου (Van Why, et al., 2003; Acunzo, et al., 2012).

Συνοψίζοντας, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) περιγράφηκαν αρχικά από τον Ferruccio Ritossa στις αρχές της δεκαετίας του 1960, σε μελέτες με την *Drosophila melanogaster*. Συν τω χρόνω, σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση για αυτές τις διατηρημένες οικογένειες πρωτεϊνών, ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη.

Τα συσσωρευμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα κύτταρα του ενδομητρίου και της μήτρας έχουν αφθονία HSP27, HSP60, HSP70 και HSP90, υποδηλώνοντας την πιθανή εμπλοκή τους κατά τη διαδικασία της εγκυμοσύνης.

Κεφάλαιο 3. Πλακούντας

3.1 Φυσιολογία του πλακούντα

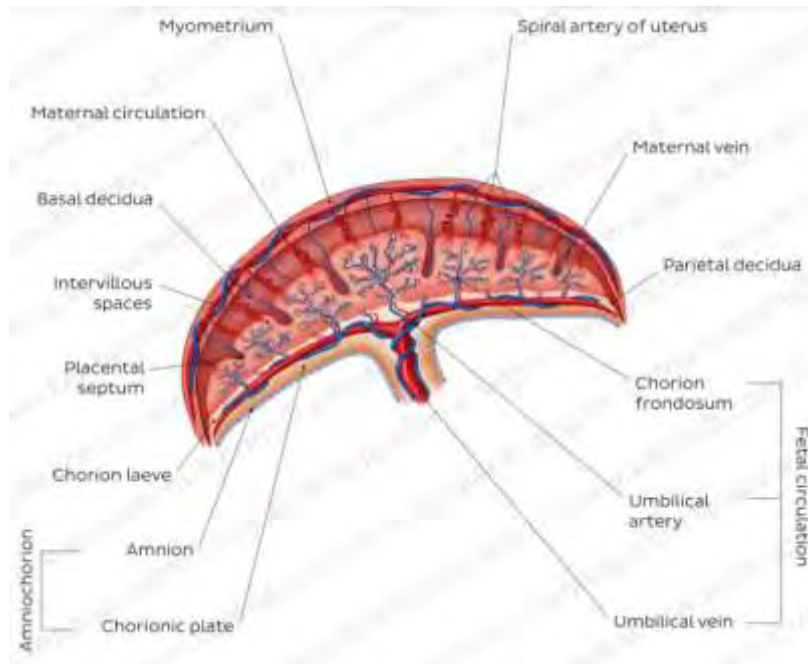
Ο πλακούντας είναι ένα προσωρινό όργανο που σχηματίζεται στη μήτρα κατά την εγκυμοσύνη, αποτελώντας το μέσο μέσω του οποίου θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο περνούν από τη μητρική κυκλοφορία στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, είτε με παθητική διάχυση ή με ενεργό μεταφορά, εικόνα 17 (Cross, 2006; Burton & Jauniaux, 2015; Kapila & Chaudhry, 2023). Απομακρύνει τα βλαβερά απόβλητα και το CO₂, παράγει ορμόνες που βοηθούν στην ανάπτυξη του εμβρύου, μεταβιβάζει την ανοσία από τη μητέρα στο έμβρυο, ρυθμίζει τη θερμοκρασία, προστατεύει το κύημα και είναι επίσης υπεύθυνος για τη δημιουργία ενός διαχωρισμού μεταξύ της μητρικής και της εμβρυϊκής κυκλοφορίας (πλακουντιακός φραγμός).

Έχει δισκοειδή μορφή και ζυγίζει περίπου 450-500 γραμμάρια σε πλήρη ανάπτυξη. Το πάχος του πλακούντα είναι συνήθως ανάλογο με την ηλικία κύησης. Ο πλακούντας βρίσκεται κανονικά κατά μήκος του πρόσθιου ή του οπίσθιου τοιχώματος της μήτρας και μπορεί να επεκταθεί προς το πλευρικό τοίχωμα προϊούσης της εγκυμοσύνης (Herrick & Bordoni, 2023).

Σχηματίζεται από εμβρυϊκά και μητρικά συστατικά. Το εμβρυϊκό τμήμα σχηματίζεται από το chorion frondosum, ενώ το μητρικό τμήμα σχηματίζεται από το decidua basalis, αποτελώντας το σημείο συνάντησης δύο κυκλοφορικών συστημάτων: της εμβρυϊκής κυκλοφορίας και της μητρικής κυκλοφορίας, εικόνα 18.

A) Η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα (chorionic plate) καλύπτεται από την αμνιακή μεμβράνη, η οποία εκκρίνει αμνιακό υγρό το οποίο χρησιμεύει ως προστασία και «μαξιλάρι» για το έμβρυο, ενώ παράλληλα διευκολύνει τις ανταλλαγές μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Κάτω από αυτήν βρίσκεται το χόριο το οποίο περιέχει τα χοριακά αγγεία τα οποία είναι συνεχή με τα αγγεία του ομφάλιου λώρου. Αρχίζοντας να αναπτύσσεται ο πλακούντας, ολόκληρη η χοριακή πλάκα καλύπτεται από χοριακές λάχνες. Οι λάχνες που γειτνιάζουν με την decidua capsularis εκφυλίζονται προκειμένου να δημιουργηθεί η λεία (μη αγγειώδης) λάχνη του χορίου. Οι λάχνες που γειτνιάζουν με το decidua basalis παραμένουν και αυξάνονται σε μέγεθος ώστε να σχηματιστεί το chorion frondosum ή το εμβρυϊκό τμήμα του πλακούντα. Οι χοριακές παραφυάδες του πλήρως ανεπτυγμένου πλακούντα περιέχουν ένα δίκτυο εμβρυϊκών τριχοειδών αγγείων, επιτρέποντας μια μέγιστη

επιφάνεια επαφής με το μητρικό αίμα. Οι ανταλλαγές μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας πραγματοποιούνται στον ενδιάμεσο χώρο. Ο ομφάλιος λώρος, ο οποίος αποτελεί τη σύνδεση μεταξύ του πλακούντα και του εμβρύου, εισέρχεται σε ελαφρώς έκκεντρη θέση στη χοριακή πλάκα. Περιέχει την ομφαλική φλέβα μέσω της οποίας μεταφέρονται θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο από τον πλακούντα στο έμβρυο και τις δύο ομφαλικές αρτηρίες που μεταφέρουν τα απόβλητα από το έμβρυο πίσω στον πλακούντα (Herrick & Bordoni, 2023).



Εικόνα 17. Ο σχηματισμός του πλακούντα.



Εικόνα 18. Έμβρυο στον πλακούντα. Η μητρική και εμβρυϊκή επικοινωνία μέσω του πλακούντα.

B) Η μητρική επιφάνεια του πλακούντα (basal plate) είναι μια τεχνητή επιφάνεια, η οποία προκύπτει από τον διαχωρισμό του πλακούντα από το τοίχωμα της μήτρας. Η επιφάνεια αυτή αποτελείται από το τροποποιημένο ή εξειδικευμένο ενδομήτριο (ή βλεννογόνο επένδυση της μήτρας-decidua) που σχηματίζεται κατά την προετοιμασία της εγκυμοσύνης. Η decidua έχει διάφορα μέρη, όπως τη decidua basalis, τη decidua capsularis και την parietal decidua (Kapila & Chaudhry, 2023).

3.1.1 Ανάπτυξη και εξέλιξη του πλακούντα

Το γονιμοποιημένο ωάριο υφίσταται τετραπλή διαίρεση που οδηγεί σε ένα μόριο (16 κύτταρα). Περίπου την τέταρτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, το μόριο εισέρχεται στη μήτρα ως βλαστοκύστη (Maître, 2017). Η βλαστοκύστη διαιρείται σε τροφοβλάστη και εμβρυοβλάστη. Περίπου 6 έως 7 ημέρες αργότερα, η διαφοροποιούμενη βλαστοκύστη εμφυτεύεται στο τροποποιημένο ενδομήτριο (decidua) της μήτρας. Στην συνέχεια, η τροφοβλάστη διαιρείται περαιτέρω σε συγκυτιοτροφοβλάστη και κυτταροτροφοβλάστη, που μαζί αυτές συνθέτουν το εμβρυϊκό συστατικό του πλακούντα. Αυτοί οι δύο τύποι κυττάρων βρίσκονται εκατέρωθεν των λαχνών. Η κυτταροτροφοβλάστη βρίσκεται στην εσωτερική στιβάδα των χοριακών λαχνών. Οι συγκυτιοτροφοβλάστες είναι πολυπύρρηνα κύτταρα που βρίσκονται στην εξωτερική στιβάδα των χοριακών λαχνών. Μεταξύ της στιβάδας των συγκυτιοτροφοβλαστών σχηματίζονται παραφυάδες που χρησιμεύουν στην άμεση σύνδεση με το μητρικό αίμα. Τα υπόλοιπα κύτταρα που περιβάλλουν τις παραφυάδες, ονομάζονται τραπεζοειδή, και διεισδύουν βαθιά στο τοίχωμα της μήτρας, ενώ αργότερα αναπτύσσονται στα λαχνοειδή δέντρα του πλακούντα. Η μητρική αιμάτωση βρίσκεται στο decidua basalis του ενδομητρίου, το οποίο αποτελεί το μητρικό συστατικό του πλακούντα. Εξελισσόμενη η εγκυμοσύνη, η κυτταροτροφοβλάστη σταδιακά εξαφανίζεται από τις χοριακές λάχνες. Η δομή των λαχνών αναπτύσσεται ώστε να μειωθεί η απόσταση μεταξύ του μητρικού αίματος και των εμβρυϊκών αγγείων. Έως το τέλος της εγκυμοσύνης, πέντε τύποι λαχνών αποτελούν τον πλακούντα: οι μεσεγγυματικές λάχνες, οι ανώριμες ενδιάμεσες λάχνες, οι βλαστικές λάχνες, οι ώριμες ενδιάμεσες λάχνες και οι τελικές λάχνες (Sibley et al., 2018; Kapila & Chaudhry, 2023).

3.1.2 Οι λειτουργίες του πλακούντα

Ο πλακούντας έχει ζωτικής σημασίας ρόλο στη φυσιολογία μητέρας-εμβρύου, με πολλές λειτουργικές αρμοδιότητες:

- Εμφύτευση: Η συγκυτιοτροφοβλάστη, η οποία αργότερα αναπτύσσεται ως μέρος του πλακούντα, διευκολύνει την εμφύτευση εισβάλλοντας απευθείας στο τοίχωμα του ενδομητρίου της μήτρας (Cross, 2006).
- Αναγνώριση της εγκυμοσύνης: Η hCG ορμόνη συντίθεται και απελευθερώνεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη για να διεγείρει την παραγωγή ωχρινικής προγεστερόνης για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Χωρίς την παραγωγή της hCG, η απουσία προγεστερόνης θα προκαλούσε την εμμηνόρροια και συνακόλουθα την αποκόλληση του ενδομητρίου με το εμφυτευμένο ζυγωτό (Theofanakis, et al., 2017).
- Ανταλλαγή αερίων και θρεπτικών συστατικών: Οι τελικές λάχνες είναι η λειτουργική μονάδα όπου λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή θρεπτικών ουσιών και αερίων, μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Το αίμα της μητέρας παρέχει οξυγόνο, νερό με ηλεκτρολύτες, ορμόνες και άλλα θρεπτικά συστατικά. Σε αντάλλαγμα, το έμβρυο αποβάλλει διοξείδιο του άνθρακα, νερό, ουρία, ορμόνες και άλλα απόβλητα. Η μητρική και η εμβρυϊκή κυκλοφορία δεν αναμειγνύονται. Αντίθετα, η ροή του αίματος μετριάξει την παθητική ή ενεργητική μεταφορά θρεπτικών ουσιών και αερίων μεταξύ των αγγείων (Kapila & Chaudhry, 2023).
- Ανοσολογική προστασία του εμβρύου: Ο πλακούντας διαθέτει την ικανότητα να μεταβολίζει πολυάριθμες ουσίες και να προστατεύει το έμβρυο από μικροβιακές λοιμώξεις. Τα μακροφάγα στο στρώμα των χοριακών λαχνών και η συγκυτιοτροφοβλάστη παίζουν βασικό ρόλο στην προστασία του εμβρύου. Επιπλέον, πολλά λευκοκύτταρα υπάρχουν στην decidua για να υποστηρίξουν μια επιτυχή εγκυμοσύνη (Robbins & Bakardjiev, 2012).
- Προετοιμασία του περιβάλλοντος: Η διατήρηση της εγκυμοσύνης επιτυγχάνεται μέσω της απελευθέρωσης ορμονών από τον πλακούντα. Ο PGF απελευθερώνεται από τον πλακούντα ώστε να προετοιμαστεί το σώμα της μητέρας για την εγκυμοσύνη (όσον αφορά την καρδιαγγειακή προσαρμογή). Επιπλέον, ο PGF προάγει την ανάπτυξη και την ωρίμανση του εμβρύου. Η HCS ή HPL προάγει την ανάπτυξη του μαστού και μεταβάλλει τον

μεταβολισμό της μητέρας. Μειώνει την αντίσταση της μητέρας στην ινσουλίνη, ώστε να υπάρχει διαθέσιμη περισσότερη γλυκόζη για το έμβρυο (Cross, 2006; Aasa, et al., 2015).

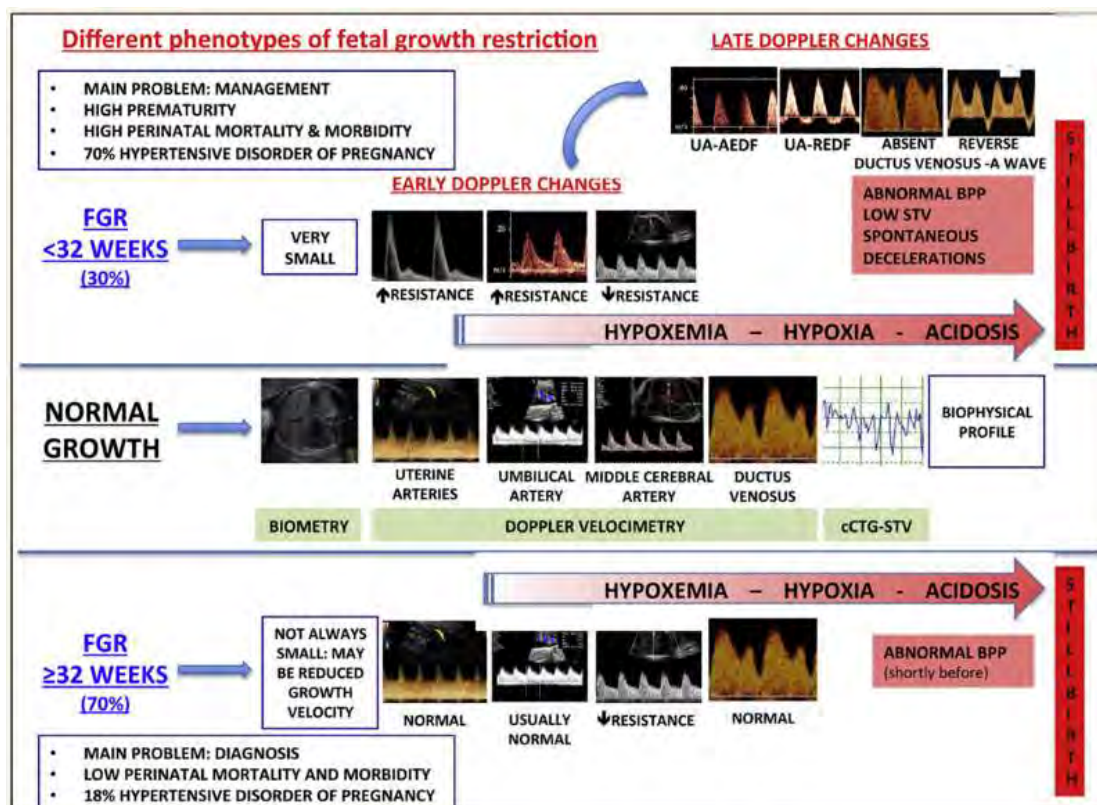
3.2 Υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR ή FGR)

Η Υπολειπόμενη Ενδομήτρια Ανάπτυξη (IUGR) ή και ως FGR ορίζεται η αποτυχία ενός εμβρύου να επιτύχει το γενετικό δυναμικό ανάπτυξης του (Platz & Newman, 2008). Η IUGR ή FGR παραμένει η δεύτερη πιο συχνή αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας (Tsikouras, et al., 2024). Οι παράγοντες που συμβάλλουν στον περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις διακριτές ομάδες: πλακουντιακοί, εμβρυϊκοί και μητρικοί. Όμως δύσκολα μπορεί να οριστεί, να εκτιμηθεί και να μετρηθεί το "δυναμικό ανάπτυξης" και ως εκ τούτου η μέτρηση του μεγέθους του εμβρύου και του νεογνού χρησιμοποιείται συχνά ως υποκατάστατος δείκτης. Συχνά συνδέεται με την αποτυχία του εμβρύου να φτάσει το γενετικό και βιολογικό δυναμικό ανάπτυξης συνεπεία διαφόρων αιτιών, με συχνότερη τη δυσλειτουργία του πλακούντα ή λόγω νοσηρών καταστάσεων της μητέρας (Lees, et al., 2022; Lawn, et al., 2023).

Ο όρος εμβρυϊκή υποτροφία (SGA) χρησιμοποιείται όταν η υπερηχογραφική μέτρηση του εκτιμώμενου βάρους του εμβρύου είναι μικρότερη από το 10ο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης πριν από τη γέννηση ή όταν το πραγματικό βάρος γέννησης είναι μικρότερο από το 10ο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης (Sun, et al., 2020).

Πριν από τη δημοσίευση των κριτηρίων του Delphi consensus το 2016 ο συνηθέστερος ορισμός της Υπολειπόμενης Ενδομήτριας Ανάπτυξης βασιζόταν στην αξιολόγηση του μεγέθους του εμβρύου (εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου [EFW] ή κοιλιακή περιφέρεια [AC]) και την στατιστική απόκλιση του από συγκεκριμένα εύρη αναφοράς ή πρότυπα (Gordijn, et al., 2016). Το μέγεθος του εμβρύου <10η εκατοστιαία θέση έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα για να ορίσει την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (McCowan, et al., 2018).

Υπάρχουν δύο ευρέως περιγραφόμενοι φαινότυποι ύποπτης υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης: ο πρόωμος και ο όψιμος, που συνήθως διακρίνονται από το χρόνο διάγνωσης πριν και μετά την 32η εβδομάδα κύησης, αντίστοιχα (Figueras & Gratacós, 2014). Οι κύριες διαφορές στην αιτιολογία και τα ευρήματα του Doppler βοηθούν στον καθορισμό των πρόωμων και όψιμων ύποπτων SGA, εικόνα 19.



Εικόνα 19. Διαφορετικά κλινικά και βιοφυσικά χαρακτηριστικά στην πρόιμη και όψιμη ύποπτη SGA.

3.2.1 Τα αίτια της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης

Η FGR προκαλείται από μητρικούς, εμβρυϊκούς, γενετικούς ή πλακουντιακούς παράγοντες, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να οφείλεται σε δυσλειτουργία του πλακούντα (Sun, et al., 2020; Tsikouras, et al., 2024). Πολλαπλοί παθολογικοί μητρικοί παράγοντες οδηγούν σε FGR. Συνήθως, οι καταστάσεις αυτές οδηγούν σε μειωμένη μητροπλακουντιακή αιμάτωση, μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου ή μειωμένη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο.

Ο πλακούντας στην υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη είναι μικρότερος από τον φυσιολογικό πλακούντα καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και εμφανίζει κακή ανάπτυξη τόσο των πλακουντιακών λαχνών όσο και του εμβρυϊκού αγγειακού συστήματος εντός αυτών των λαχνών. Οι τροφοβλάστες στην υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη παρουσιάζουν μη φυσιολογική λειτουργία και ανάπτυξη. Η κατάσταση αυτή της μη φυσιολογικής λειτουργίας και ανάπτυξης περιλαμβάνει μία τροποποιημένη ισορροπία μεταξύ πολλαπλασιασμού και αποπτωτικού θανάτου, πρόωρη κυτταρική γήρανση και μειωμένο αποικισμό της decidua. Έτσι, ο

πλακώντας υφίσταται ανώμαλες αλλαγές σε μακροσκοπικό και κυτταρικό επίπεδο που οδηγούν στην IUGR (Sun, et al., 2020).

Μητρικοί παράγοντες

1. Ηλικία της μητέρας. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αυξάνει τον κίνδυνο για FGR. Το ιστορικό μιας προηγούμενης περίπλοκης εγκυμοσύνης λόγω FGR αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής κατά 25%, ενώ οι μητέρες που έχουν γεννήσει SGA μωρά έχουν διπλάσιο κίνδυνο να γεννήσουν FGR μωρά.

2. Φυλή και κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η φυλή, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική τάξη συνδυαζόμενη με κακή διατροφή και κακή ιατρική περίθαλψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Οι έγκυες γυναίκες που ζουν σε μεγάλα υψόμετρα εκτίθενται σε χρόνια υποξία, η οποία επηρεάζει το βάρος γέννησης, όπως φαίνεται σε διεξαχθείσες μελέτες. Η FGR είναι πιο πιθανή σε περιπτώσεις που το βάρος γέννησης της μητέρας, το χαμηλό βάρος πριν από την εγκυμοσύνη και η χαμηλή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχουν. Επιπλέον, η υποθερμидική διατροφή ή η ανεπαρκής κατανάλωση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη της FGR.

3. Συμπεριφορικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η ανάπτυξη των εμβρύων FGR επηρεάζεται επίσης από διάφορους συμπεριφορικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το κάπνισμα έχει φανεί σε μελέτες ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε 3,5% χαμηλότερο ποσοστό βάρους γέννησης σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες, ενώ έως και 19% των μωρών με χαμηλό βάρος γέννησης (LBW) οφείλονται στο κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, σύμφωνα με μελέτες η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου και ποικίλλει ανάλογα με την ποσότητα και την ηλικία κύησης κατά την κατανάλωση, αλλά και η κατάχρηση ναρκωτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου, αφού το 50% των χρηστών ηρωίνης και το 30% των χρηστών κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φέρνουν στον κόσμο νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης. Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (π.χ αντιπηκτικά, ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος, στεροειδή, αντισπασμωδικά και αντινεοπλασματικά) επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου, οδηγώντας σε FGR.

4. Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) και η υπογονιμότητα θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες

κινδύνου για FGR. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διέγερση των ωοθηκών επηρεάζει τη μεθυλίωση του DNA, προκαλώντας αλλαγές στην αποτύπωση που μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Τα μονήρη νεογνά από εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν αυξημένο κίνδυνο LBW και SGA εμβρύων σε σύγκριση με τα μη IVF νεογνά, ενώ δεν ισχύει στις πολύδυμες εγκυμοσύνες που προκύπτουν από IVF.

5. Ιατρικό ιστορικό. Παθολογικές καταστάσεις της μητέρας επηρεάζουν την εγκυμοσύνη. Η υπέρταση, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο επηρεάζουν τη μικροκυκλοφορία και μειώνουν την αιμάτωση του εμβρύου, οδηγώντας σε υποξία και στη συνέχεια σε FGR (Ohuma, et al., 2023). Επίσης, τα αυτοάνοσα νοσήματα και η επίκτητη θρομβοφιλία (όχι όμως η κληρονομική). Η χρόνια υποξία της μητέρας από μη ελεγχόμενο άσθμα και κυστική ίνωση, καρδιακές παθήσεις, αιματολογικές διαταραχές, νόσος του Crohn, σπαστική κολίτιδα, ινομύωματα, περιοδοντική νόσος, σχετίζονται με υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Το ιστορικό ενός βρέφους με FGR σε προηγούμενη εγκυμοσύνη αυξάνει την πιθανότητα υποτροπιάζουσας FGR έως και 25%. Οι μητέρες που έχουν αποκτήσει μωρά SGA διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο να γεννήσουν μωρά FGR.

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον πλακούντα

Η πλακουντιακή ανεπάρκεια συνιστά κρίσιμο παράγοντα για FGR. Επηρεάζει >30% όλων των κυήσεων. Η μειωμένη πλακουντιακή κυκλοφορία επηρεάζει τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, οδηγώντας σε FGR. Η εμφάνιση της FGR συνδέεται με μείωση της μάζας και της λειτουργίας του πλακούντα συνδέονται με FGR (Tsikouras, et al., 2024). Τα νεογνά που διαγιγνώσκονται με FGR εμφανίζουν πλακούντα οριακά ελαφρύτερο και περίπου 24% μικρότερο σε όγκο σε σύγκριση με τον πλακούντα υγιών εμβρύων. Επίσης, ανοσολογικές διαταραχές της επικοινωνίας μεταξύ εμβρύου και μήτρας μπορεί να οδηγήσουν σε FGR. Μελέτη των Carpelletti et al. (2013) έδειξε ότι ανιχνεύθηκε μειωμένος αριθμός δενδριτικών κυττάρων (DCs) σε εγκυμοσύνες με FGR σε σύγκριση με φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Η ενεργοποίηση των DCs στο σημείο επικοινωνίας εμβρύου-πλακούντα συμβάλλει στην καλύτερη ανοσολογική απόκριση του εμβρύου για την υποστήριξη της ανάπτυξης του πλακούντα και του εμβρύου. Η αποκόλληση του πλακούντα, η πλακουντιακή ανεπάρκεια, ο προδρομικός πλακούντας και το αιμαγγείωμα του

πλακούντα, ο περιορισμένος μωσαϊκισμός του πλακούντα, η μονήρης ομφαλική αρτηρία και η μεμβρανώδης έκφυση του ομφάλιου λώρου μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε FGR. Τέλος, σπάνιοι όγκοι του πλακούντα (π.χ χοριοαγγείωμα) και η φλεγμονή των λαχνών αγνώστου αιτιολογίας έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με FGR (Tsikouras, et al., 2024).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4.

4.1 Σκοπός και στόχοι

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η ανάδειξη των επιπτώσεων της κλιματικής αλλαγής στην αναπαραγωγή διαδικασία, τη γονιμότητα και την εγκυμοσύνη.

Επιμέρους στόχοι είναι η διερεύνηση της επίδρασης του θερμικού σοκ και των πρωτεϊνών του θερμικού σοκ (HSPs) στην ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής, στον πλακούντα και στην υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, αλλά και επί εμφάνισης προεκλαμψίας, πρόωρων τοκετών και δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης.

4.2 Μεθοδολογία

Η εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση, για την συγγραφή της οποίας έγινε αναζήτηση δημοσιευμένων επιστημονικών άρθρων που αφορούν σε μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις σε βάσεις δεδομένων του Pubmed NCBI, EMBASE, googlescholar, scientific research, με λέξεις κλειδιά: heat shock proteins, pregnancy, miscarriage, reproductive endocrinology, Human Placenta, Selectively Upregulated during Labor and Preeclampsia, implantation, fertility, endometrium.

Επιλέχθηκαν αυτές που είχαν επαρκή συνάφεια με το υπό διερεύνηση θέμα της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας και αφού μελετήθηκαν αναλυτικά και διεξοδικά, πραγματοποιήθηκε μετά σύνθεση και παράθεση της πληροφορίας.

Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα -Συζήτηση

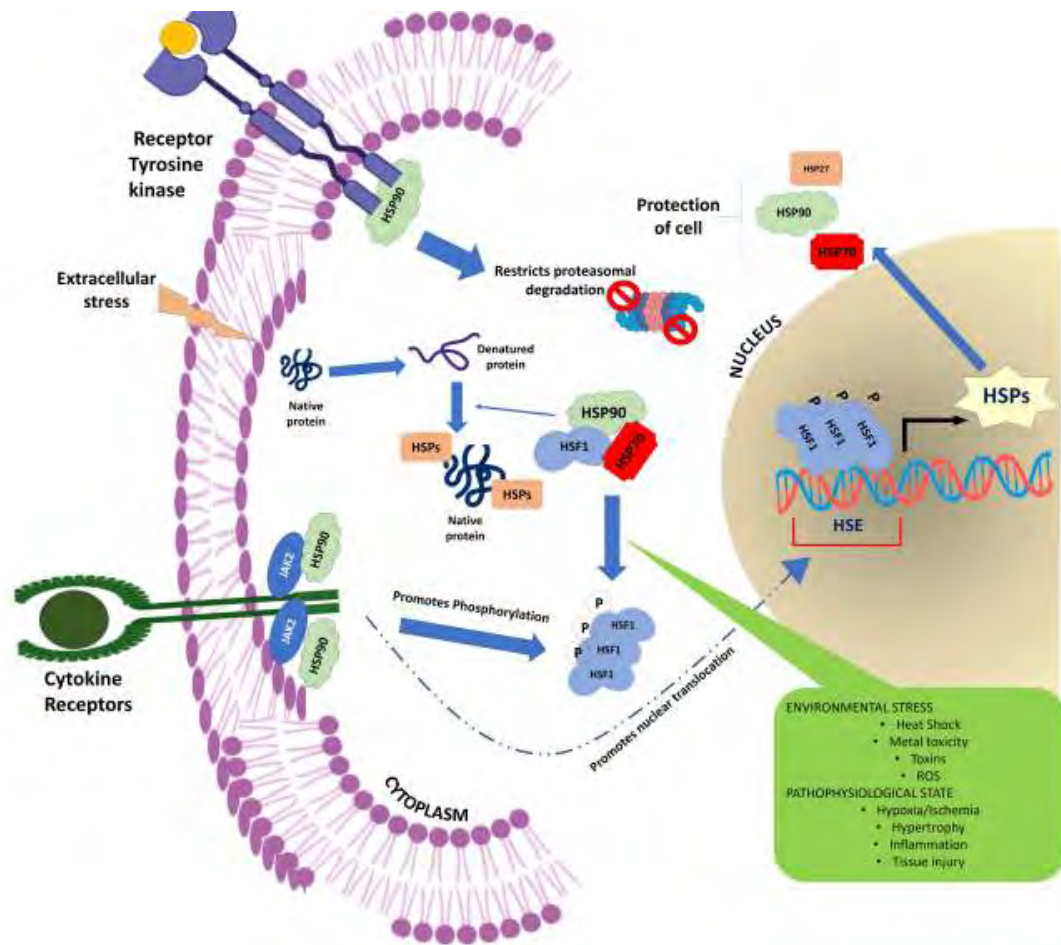
5.1 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ και ο ρόλος τους στην εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη στον άνθρωπο είναι μια πολύπλοκη φυσιολογική διαδικασία πολλαπλών σταδίων που περιλαμβάνει τρία διακριτά συμβάντα: την φθαρτοποίηση, την εμφύτευση και τον πλακούντα (Cha et al., 2012).

Τα συμβάντα της εγκυμοσύνης συντονίζονται και διέπονται κυρίως από τις στεροειδείς ορμόνες των ωοθηκών, τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη, που είναι ουσιαστικά μεταγραφικοί παράγοντες.

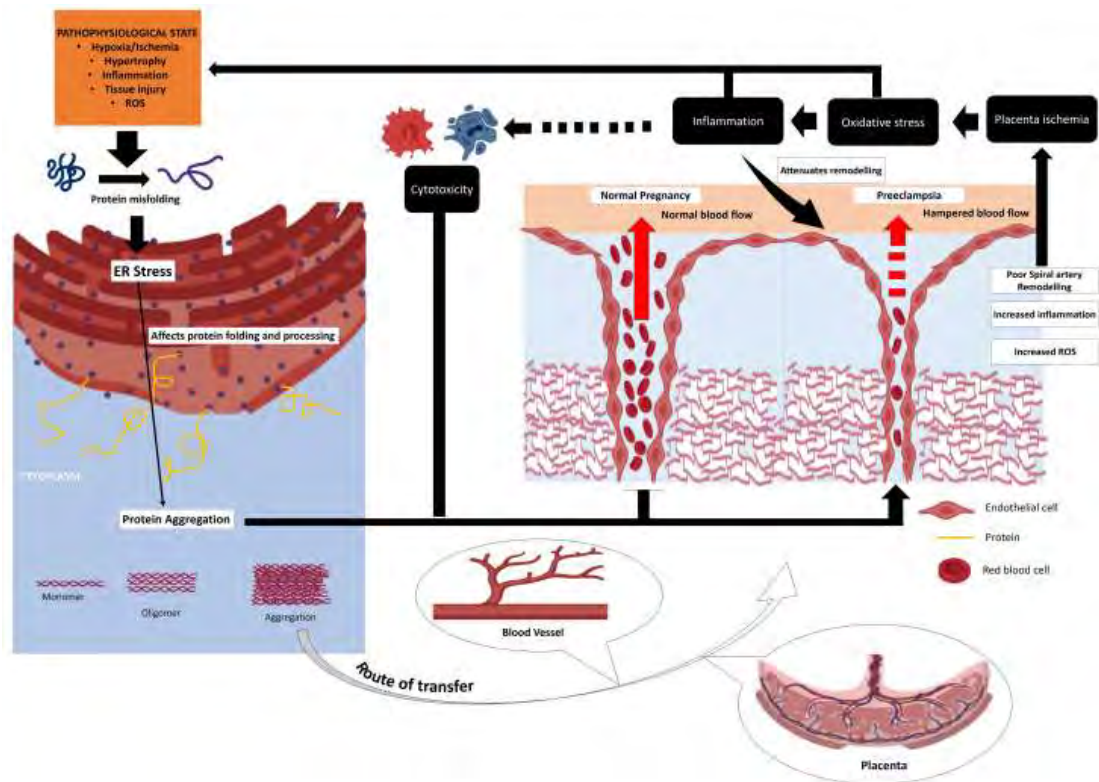
Η διακυτταρική σηματοδότηση των στεροειδών ορμονών εμπλέκει μια πληθώρα πρωτεϊνών προσαρμογής που συμμετέχουν στην εκτέλεση των βιολογικών λειτουργιών.

Συνολικά, οι HSPs αποτελούν κρίσιμο κόμβο στην κυτταρική επικοινωνία, ενσωματώνοντας τις εξωτερικές πληροφορίες με το πυρηνικό κύκλωμα για τη διαμόρφωση της γονιδιακής έκφρασης σε απόκριση σε μια φυσιολογική απαίτηση, σχήμα 3 (Jee et al., 2021).



Σχήμα 3. Σχηματική αναπαράσταση της ροής της πληροφορίας μέσω της κυτταρικής οδού σηματοδότησης. Πηγή: Jee et al., 2021.

Οι HSPs έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με την φαρτοποίηση, την εμφύτευση και τον πλακούντα, η δε δυσρρύθμιση τους σχετίζεται με αποτυχία εμφύτευσης, απώλεια εγκυμοσύνης και άλλες εμβρυομητρικές επιπλοκές, σχήμα 4 και πίνακας 1 (Jee et al., 2021).



Σχήμα 4. Αλυσίδα γεγονότων που προέρχονται από την κυτταρική απόκριση στο στρες καθώς και από το στρες ER που συγκλίνει σε παθολογίες του πλακούντα και άλλες διαταραχές της εγκυμοσύνης. Πηγή: Jee et al., 2021.

HSP class	Role in pregnancy	References
HSP27	Facilitate decidualization	Ciocca et al., 1998
	Promote pathogenesis of pre-eclampsia	Shiri et al., 2011
HSP40	Impair pre-term delivery related mechanism	Makri et al., 2019
	Promote pathogenesis of pre-eclampsia	Yang et al., 2015
HSP60	Induce synthesis of steroid hormones, particularly progesterone synthesis	Olvera-Sanchez et al., 2019
	Promote blastocyst development	Estandian et al., 2002
HSP70	Maintain of integrity of decidual cells	Tan et al., 2007
	Induce "Proinflammatory Maturation Program" in decidual dendritic cells	Redzovic et al., 2015
	Promote blastocyst development	Estandian et al., 2002
	Protect embryos from the lethal effects of hyperthermia	Mirkes et al., 1999
HSC70	Modulate receptivity of decidualizing hESCs	Brosens et al., 2014
	Promote decidualization	
	Induce of endoplasmic reticulum (ER) stress in the hESCs	
GRP78	Promote syncytialisation	Fradet et al., 2012
	Cope endoplasmic reticulum stress	Brosens et al., 2014
	Facilitate syncytialisation	Fradet et al., 2012
HSP90	Promote steroid receptor maturation and recognition of steroid receptors	Kimmins and MacRae, 2000
HSP105	Favor embryo implantation	Yuan et al., 2009

Πίνακας 1. Ο ρόλος των HSPs στην εγκυμοσύνη. Πηγή: Jee et al., 2021.

Ο ρόλος των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs), είναι κρίσιμος, καθώς είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ομοιόστασης των πρωτεϊνών στα ενδομήτρια κύτταρα της μήτρας κατά τη διάρκεια δυσμενών φυσιολογικών, παθολογικών και περιβαλλοντικών συνθηκών (Neuer et al., 2000).

Οι HSPs είναι από τις πρώτες πρωτεΐνες που συντίθενται κατά την ανάπτυξη του εμβρύου στα θηλαστικά, επηρεάζοντας σχεδόν όλα τα στάδια της αναπαραγωγής (Jee et al., 2021).

Οι HSPs αρχικά παρατηρήθηκαν έναντι της έκθεσης στη θερμότητα, αλλά αργότερα, διαπιστώθηκε ότι τα HSPs εκφράζονται ως απόκριση σε μια ποικιλία φυσικών,

χημικών και περιβαλλοντικών καταστάσεων, όπως απόσυρση θρεπτικών συστατικών, έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, επαναλαμβανόμενη επέκταση πολυγλουταμίνης και TNF.

Περίπου 50-200 γονίδια βρέθηκαν να προκαλούνται σημαντικά από το θερμικό στρες σε διάφορα ζωικά μοντέλα (Richter et al., 2010).

Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών που περιλαμβάνει αναδίπλωση, ωρίμανση και διακίνηση των εκκρινόμενων πρωτεϊνών σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα (Bhattarai et al., 2020).

Στον αυλό του ER, οι νεοσυντιθέμενες εκκριτικές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται για να αποκτήσουν τη λειτουργική φυσική τους διαμόρφωση με τη βοήθεια ενός συνόλου αναδιπλούμενων ενζύμων που κατοικούν στο ER και μοριακών συνοδών συμπεριλαμβανομένου του GRP78/BiP αναφέρεται επίσης ως BiP/HSPA5 (Braakman and Hebert, 2013).

Οι λανθασμένα διπλωμένες και/ή ξεδιπλωμένες πρωτεΐνες διατηρούνται από το ER και στη συνέχεια υποβάλλονται σε πρωτεασωματική αποικοδόμηση μέσω μηχανισμών αποικοδόμησης που σχετίζονται με ER (Hebert et al., 2007)

Φυσιολογικές καταπονήσεις, όπως αυξημένο εκκριτικό φορτίο, ή παθολογικές πιέσεις, όπως η παρουσία μεταλλαγμένων πρωτεϊνών που δεν μπορούν να αναδιπλωθούν σωστά στο ER, μπορεί να οδηγήσουν σε ανισορροπία μεταξύ της ζήτησης για αναδίπλωση πρωτεΐνης και της ικανότητας του ER για αναδίπλωση πρωτεΐνης, προκαλώντας στρες ER.

Το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη πολλών ασθενειών και διαταραχών (π.χ διαβήτης, καρκίνος, μεταβολικές ασθένειες, νευροεκφυλιστικές διαταραχές), ενώ μεγάλος όγκος αναφορών απέδειξε τον κρίσιμο ρόλο του στρες ER στην εγκυμοσύνη (Lee et al., 2019; Nakashima et al., 2019).

Ένα επίμονο ER στρες μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη επιπλοκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας, της υποτροπιάζουσας απώλειας εγκυμοσύνης και της IUGR (Bastida-Ruiz et al., 2017).

Η ανεπάρκεια του πλακούντα, όπως η προεκλαμψία και άλλες συναφείς επιπλοκές είναι αποτέλεσμα κυτταρικού στρες και ανώμαλης ανοσολογικής απόκρισης. Οι HSPs παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση αυτών των διαδικασιών αποτρέποντας την απώλεια εγκυμοσύνης (Jee et al., 2021).

Πρόσφατες εξελίξεις αναδεικνύουν έναν θεραπευτικό ρόλο των πρωτεϊνών HSPs στη βελτίωση της έκβασης της εγκυμοσύνης.

5.2 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ στον πλακούντα

Η ανάπτυξη του πλακούντα ξεκινά αμέσως μετά την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. Η διαταραγμένη λειτουργία του πλακούντα και η διαταραγμένη επικοινωνία εμβρύου-πλακούντα είναι το σημείο εκκίνησης για αρκετές ανεπάρκειες του πλακούντα όπως παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Brosens et al., 2011).

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ έχουν σε μεγάλο βαθμό εμπλακεί στις επιπλοκές της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με τον πλακούντα.

Η πρωτεΐνη (GRP78), που αναφέρεται επίσης ως BiP/HSPA5, είναι μια μοριακή πρωτεΐνη συνοδού HSP70 η οποία βρέθηκε ότι εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών που σχετίζονται με την αναπαραγωγή.

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτή η πρωτεΐνη συνοδού του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) μεσολαβεί στις διάφορες διαδικασίες του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Zhang, 2017).

Το GRP78 προάγει τη συγκυτιοποίηση (διαδικασία σύντηξης κυτταροφοβλαστικών κυττάρων-συνκυτοτροφοβλαστών) στον πλακούντα (Fradet et al., 2012).

Η εμφάνιση των HSP27, HSP40 και HSP70 στον πλακούντα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη μια ισορροπία μεταξύ της έκφρασης αυτών των HSPs στους ιστούς του πλακούντα. Ειδικά, μπορεί να αναπτυχθεί κατάσταση παρόμοια με την προεκλαμψία (Yang et al., 2015).

Δεδομένου ότι οι HSP27 και HSP70 μπορούν να προκαλέσουν αντι-αποπτωτικές αποκρίσεις και θεωρούνται ένας από τους βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες και των συνθηκών που ομοιάζουν με απόπτωση, η αυξημένη ρύθμιση τους στους ιστούς του πλακούντα αποτελεί ένδειξη εμφάνισης απόπτωσης στον πλακούντα και επακόλουθης ανωμαλίας στον εγκυμοσύνη. Η αυξημένη έκφραση των HSP70 και HSP90B στις χοριακές λάχνες μπορεί να προκαλέσει αυτόματες αποβολές (Sotiriou et al., 2004).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη του εμβρύου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην έγκυο γυναίκα.

Ο ΣΔ προκαλεί οξειδωτικό στρες και φλεγμονή στον πλακούντα κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη και είναι κυρίως υπεύθυνο για την ανεπαρκή εμβρυϊκή και εμβρυοπλακουντική ανάπτυξη (Aye et al., 2014).

Συνήθως, τα επίπεδα των HSPs σε διαβητικούς ασθενείς βρίσκονται χαμηλότερα και αυτό μπορεί να είναι ένας από τους λόγους αυξημένου οξειδωτικού στρες και φλεγμονής των ιστών (Zilae and Shirali, 2016).

Τα αυξημένα επίπεδα της HSP70 στους ιστούς του πλακούντα του πρώτου τριμήνου των γυναικών με ΣΔ σε σύγκριση με τις φυσιολογικές εγκύους υποδηλώνουν την συμμετοχή της HSP70 σε επιπλοκές εγκυμοσύνης που σχετίζονται με τον διαβήτη (Gauster et al., 2017).

Σε μελέτη βασισμένη σε ασθενείς με ΣΔ διαπιστώθηκε ότι η απελευθέρωση της HSP72 ως απάντηση στην πρόκληση γλυκόζης σε μη παχύσαρκες μαύρες γυναίκες είναι ένας εγγενής μηχανισμός για τη ρύθμιση της παραγωγής ινσουλίνης και επίσης για την προστασία της μητέρας και του εμβρύου από υπεργλυκαιμία ή υπερινσουλιναίμία (Jaffe et al., 2013).

Η παρέμβαση με HSP70 σε ασθενείς με ΣΔ βελτίωσε το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER), υποδηλώνοντας επίσης τη θεραπευτική δυνατότητα της HSP70 στη διαχείριση του ΣΔ (Yung et al., 2016).

5.3 Πρωτεΐνες θερμικού σοκ και Αποτυχία Εγκυμοσύνης

Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία αντισώματος anti-HSP στο δείγμα των εγκύων γυναικών έχει συσχετιστεί με αναπαραγωγική ανεπάρκεια μετά από θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό δύο ή περισσότερων διαδοχικών αυτόματων αποβολών του πρώτου τριμήνου είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων αντι-ανθρώπινων HSP60 IgG από ότι οι γόνιμες γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, υποδηλώνοντας τον ρόλο του anti-HSP στη δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης (Witkin et al., 1996).

Επίσης, βρέθηκε ότι τα επίπεδα αντισωμάτων anti-HSP60 και anti-HSP70 ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης (RPL) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Matsuda et al., 2017).

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν in vitro έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εξωσωματικής γονιμοποίησης, τα έμβρυα εκφράζουν HSP για να αντιμετωπίσουν αγχωτικές συνθήκες χειρισμού, συμπεριλαμβανομένης της θερμικής διακύμανσης και του αλλοιωμένου κυτταρικού περιβάλλοντος.

Η επαγόμενη σύνθεση HSP σε εξαιρετικά ευάλωτες συνθήκες στα έμβρυα μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη και την ανάπτυξη των εμβρύων. Διαφορετικά, η επιβίωση των αναπτυσσόμενων εμβρύων θα ήταν δύσκολη στις δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες.

Με την ανακάλυψη των HSPs απεδείχθη ότι οι μονοκύτταροι και πολυκύτταροι οργανισμοί συχνά αντιμετωπίζουν διάφορες στρεσογόνες συνθήκες, εκτός από την έκθεση σε υψηλή θερμοκρασία. Αυτές οι συνθήκες περιλαμβάνουν την έκθεση σε τοξίνες, στρες, βαρέα μέταλλα ή ακόμα και περιβαλλοντικούς ρύπους. Σε απόκριση σε αυτές τις επιθέσεις, τα κύτταρα ενεργοποιούν συγκεκριμένες οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στην επαγωγή και την παροδική έκφραση πρωτεϊνών θερμικού σοκ.

Εκτός όμως από τον κλασικό τους ρόλο στην υποβοηθούμενη αναδιπλώση πρωτεΐνης, οι HSPs έχουν και άλλο ρόλο.

Είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται περισσότερο από HSP-συνοδό σε αντίθεση από τα φυσιολογικά κύτταρα, για πολλαπλασιασμό και επιβίωση, επειδή ένας μεγάλος αριθμός ογκοπρωτεϊνών στα καρκινικά κύτταρα είναι συχνά λανθασμένα αναδιπλωμένες και απαιτούν ενισχυμένη διόρθωση της δραστηριότητας συνοδού (Chatterjee and Burns, 2017).

Ο ρόλος των HSPs στην εγκυμοσύνη και την αναπαραγωγή φαίνεται ότι είναι κρίσιμος.

Συνήθως, οι περισσότερες HSPs είναι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες. Ωστόσο, κάτω από ορισμένα ερεθίσματα στρες, αυτές απελευθερώνονται από τα κύτταρα στον εξωκυτταρικό χώρο αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και το επηρεάζουν (Calderwood et al., 2016). Οπότε, γίνεται κατανοητό ότι η απελευθερωμένη HSP μπορεί να προκαλέσει ανοσοαπόκριση.

Η κατάσταση αυτή είναι ακόμη πιο σημαντική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπου ένα ανώμαλο μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες στο αναπτυσσόμενο έμβρυο (Modzelewski et al., 2019).

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ εμπλέκονται σε σημαντικά κυτταρικά γεγονότα που είναι απαραίτητα τόσο για φυσιολογικές όσο και για παθολογικές καταστάσεις.

Ενώ η αναγκαιότητα τους για την ανάπτυξη του εμβρύου είναι απαραίτητη η συσχέτιση τους με δυσμενή έκβαση εγκυμοσύνης (APOs-Adverse Pregnancy Outcome) είναι ανησυχητική.

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 55 γυναίκες με APOs και σε 110 γυναίκες ομάδας μαρτύρων αντιστοίχισης ηλικίας έδειξε ισχυρή συσχέτιση της HSP70 με την ανάπτυξη των APOs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεδομένου ότι τα επίπεδα HSPs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με APOs σε σύγκριση με τις γυναίκες της ομάδας μαρτύρων, προτάθηκε ότι ενώ τα φυσιολογικά επίπεδα των HSPs απαιτούνται για τη διατήρηση της ομοιόστασης, ένα ασυνήθιστα υψηλό επίπεδο της HSP70 μπορεί να υποδεικνύει δυσανάλογο τραυματισμό ιστού.

Σε μελέτη, παρατηρήθηκε ότι από τα 142 άτομα με υπέρταση κύησης και προεκλαμψία, υπήρχε σημαντική αύξηση των επιπέδων της HSP70 ορού σε σύγκριση

με την ομάδα υγιών μαρτύρων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, υποδεικνύοντας μια συμβολή της HSP στην παθογένεση της προ-εκλαμψίας (Molvarec et al., 2006).

Οι Álvarez-Cabrera et al. (2018) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα του HSP60 στον ορό ήταν επίσης αυξημένα σε προεκλαμπτικές γυναίκες.

Επίσης παρατηρήθηκε ότι πρόιμη αλλαγή στην αναλογία HSP40/70 μπορεί να είναι προγνωστικός δείκτης αποβολής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η ισορροπία μεταξύ των επιπέδων τους είναι απαραίτητη για να σταματήσει ο πρόωρος τοκετός (Makri et al., 2019).

Η υψηλότερη έκφραση της HSP70 μπορεί επίσης να σχετίζεται με αυτόματη αποβολή (Peng et al., 2017).

Επίσης, η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών και ο πρόωρος τοκετός έχουν συσχετιστεί με την απορρυθμισμένη έκφραση των HSPs (Dvorakova et al., 2017; Song et al., 2020).

Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη των HSPs απέδειξε τον ρυθμιστικό τους ρόλο στο στρες του οργανισμού. Αυτές οι στρεσογόνες συνθήκες, πλην της θερμότητας ή της υψηλής θερμοκρασίας, περιλαμβάνουν την έκθεση σε τοξίνες, στρες, βαρέα μέταλλα ή ακόμα και περιβαλλοντικούς ρύπους.

Ως απόκριση σε αυτές τις επιθέσεις, τα κύτταρα ενεργοποιούν συγκεκριμένες οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στην επαγωγή και στην παροδική έκφραση πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs).

Από τις πολυάριθμες λειτουργίες των HSPs, κατά κύριο λόγο είναι αυτές που είναι απαραίτητες στη διαχείριση των πρωτεϊνών που δεν έχουν ξεδιπλωθεί και συσσωρεύονται εξ αιτίας αυτών των επιθέσεων. Οι HSPs εμποδίζουν την συσσώρευση μη ειδικών πρωτεϊνών.

Οι HSPs είναι επίσης ένας κυτταρικός φύλακας, ενεργώντας ως μοριακός συνοδός που καθοδηγεί άλλες πρωτεΐνες να αναδιπλωθούν στον σωστό προσανατολισμό. Αρκετά μέλη των οικογενειών HSPs σχετίζονται με τη βιογένεση των πρωτεϊνών που δρα ως μοριακός συνοδός. Ενώ το HSP70 αλληλεπιδρά με ατελώς αναδιπλούμενες πρωτεΐνες, η HSP60 συνδέεται επίσης με μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, αποτρέποντας τη συσσώρευσή τους.

Εκτός του κλασικού τους ρόλου στην υποβοηθούμενη αναδίπλωση πρωτεΐνης, οι HSPs φαίνεται να έχουν πλειοτροπικό ρόλο.

Σημαντικός είναι ο ρόλος των HSPs στη εγκυμοσύνη και στην αναπαραγωγή. Οι περισσότερες HSPs είναι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες. Όμως, κάτω από ορισμένα ερεθίσματα στρες, αυτές οι πρωτεΐνες του θερμικού σοκ απελευθερώνονται από τα κύτταρα στον εξωκυτταρικό χώρο, αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και το επηρεάζουν προκαλώντας έτσι ανοσοαπόκριση. Αυτό γίνεται ακόμη σημαντικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπου ένα παθολογικό μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Επιπλέον, οι HSPs ενεργώντας ως φύλακες της αναδίπλωσης των πρωτεϊνών σχετίζονται με την εκτέλεση μονοπατιών απόκρισης των πρωτεϊνών που δεν έχουν ξεδιπλωθεί, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της εγκυμοσύνης, όπως παρατηρείται στο σύνδρομο DDK. Επίσης, η μη φυσιολογική συσσώρευση πρωτεΐνης που προκύπτει από το οξειδωτικό στρες θα μπορούσε να

προκαλέσει στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) οδηγώντας σε απώλεια εγκυμοσύνης.

Συμπερασματικά, η απόκριση θερμικού σοκ που είναι εξελικτικά διατηρημένη και κρίσιμη για τους ζωντανούς οργανισμούς, έχει εξελιχθεί για να ρυθμίσει επιπλέον ρόλους που σχετίζονται με την αναπαραγωγική επιτυχία του οργανισμού. Οι HSPs φαίνεται να ενσωματώνονται σε πολλά κρίσιμα στάδια της εμβρυογένεσης και της εμφύτευσης και της επιτυχούς έκβασης του. Κρίνεται λοιπόν σκόπιμο να αξιοποιηθεί το θεραπευτικό δυναμικό των HSPs για τη βελτίωση της καλύτερης έκβασης της εγκυμοσύνης. Η επίπτωση των HSPs στη βελτίωση του ποσοστού επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να αποδειχθεί ευεργέτημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Aasa, K.L., Zavan, B., Luna, R.L., Wong, P.G., Ventura, N.M., Tse, M.Y., et al. (2015). Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice. *Biol Reprod.* 92(2):44
- Acunzo, J., Katsogiannou, M. and Rocchi, P. (2012). Small Heat Shock Proteins HSP27 (HspB1), α B-Crystallin (HspB5) and HSP22 (HspB8) as Regulators of Cell Death. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44, 1622-1631. Doi:10.1016/j.biocel.2012.04.002
- Aitken RJ. (2024). The Global Decline in Human Fertility: The Post-Transition Trap Hypothesis. *Life (Basel)*. 14(3):369. doi: 10.3390/life14030369
- Álvarez-Cabrera, M. C., Barrientos-Galeana, E., Barrera-García, A., OsorioCaballero, M., Acevedo, J. F., Flores-Herrera, O., et al. (2018). Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 β and TNF α levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J. Cell. Mol. Med.* 22, 5748–5752. doi: 10.1111/jcmm.13824
- Alvero R. (2022). The third degree: climate change and reproductive health. *Fertil Steril.* 118(2):213-214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.014
- Anckar, J., Sistonen, L. (2011). Regulation of HSF1 function in the heat stress response: implications in aging and disease *Annual Review of Biochemistry*. 80:1089–1115. doi:10.1146/annurev-biochem-060809-095203
- Astrand PO. Champaign, IL, USA: Human Kinetics; 2003. *Textbook of Work Physiology: Physiological Bases of Exercise*
- Aye, I. L., Lager, S., Ramirez, V. I., Gaccioli, F., Dudley, D. J., Jansson, T., et al. (2014). Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol. Reprod.* 90:129. doi: 10.1095/biolreprod.113.116186
- Balchin, D., Hayer-Hartl, M., Hartl, F.U. (2016). "In vivo aspects of protein folding and quality control". *Science*. 353 (6294): aac4354. doi:10.1126/science.aac4354
- Barna, J., Csermely, P., Vellai, T. (2018). "Roles of heat shock factor 1 beyond the heat shock response". *Cellular and Molecular Life Sciences*. 75 (16): 2897–2916. doi:10.1007/s00018-018-2836-6
- Barreca A, Schaller J. (2020). The impact of high ambient temperatures on delivery timing and gestational lengths. *Nature Climate change*. 10(1):77–82. 10.1038/s41558-019-0632-4
- Bastida-Ruiz, D., Aguilar, E., Ditisheim, A., Yart, L., and Cohen, M. (2017). Endoplasmic reticulum stress responses in placentation - a true balancing act. *Placenta*. 57, 163–169. doi: 10.1016/j.placenta.2017.07.004

- Bhattacharai, K. R., Chaudhary, M., Kim, H. R., and Chae, H. J. (2020). Endoplasmic reticulum (ER) stress response failure in diseases. *Trends Cell. Biol.* 30, 672–675. doi: 10.1016/j.tcb.2020.05.004
- Bouchama A, Knochel JP. (2002). Heat stroke. *N Engl J Med.* 346:1978–88
- Braakman, I., and Hebert, D. N. (2013). Protein folding in the endoplasmic reticulum. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 5:a013201. doi: 10.1101/cshperspect.a013201
- Broccieri, L., Conway de Macario, E. and Macario, A.J.L. (2008). Hsp70 Genes in the Human Genome: Conservation and Differentiation Patterns Predict a Wide Array of Overlapping and Specialized Functions. *BMC Evolutionary Biology.* 8, 19.doi:10.1186/1471-2148-8-19
- Brosens, I., Pijnenborg, R., Vercruysse, L., and Romero, R. (2011). The "great obstetrical syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204, 193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
- Brusseau, M.L., Ramirez-Andreotta, I.L., & Maximillain, J. (2019). Environmental Impacts on Human Health and Well-Being. *Environmental and Pollution Science.* 3, 477-499. doi.org/10.1016/B978-0-12-814719-1.00026-4
- Bukau, B., and Horwich, A.L. (1998). The Hsp70 and Hsp60 Review Chaperone Machines. *Cell.* 92, 351-366. doi:10.1016/S0092-8674(00)80928-9
- Burton, G.J., Jauniaux, E. (2015). What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol.* 213(4):S6.e1, S6-8
- Burton, G. J., and Jauniaux, E. (2018). Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 218, S745–S761.doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
- Calderwood, S. K., Gong, J., and Murshid, A. (2016). Extracellular HSPs: the complicated roles of extracellular HSPs in immunity. *Front. Immunol.* 7:159. doi: 10.3389/fimmu.2016.00159
- Cappelletti, M., Giannelli, S., Martinelli, A., Cetin, I., Colombo, E., Calcaterra, F., et al. (2013). Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta.* 34(1):35-41. Doi:10.1016/j.placenta.2012.10.016
- Carolan-Olah M, Frankowska D. (2014). High environmental temperature and preterm birth: A review of the evidence. *Midwifery.* 30(1):50–9. doi: 10.1016/j.midw.2013.01.011
- Catalano R, Bruckner T, Smith KR. (2008). Ambient temperature predicts sex ratios and male longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105:2244–7
- Cha, J., Sun, X., and Dey, S. K. (2012). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat. Med.* 18, 1754–1767. doi: 10.1038/nm.3012
- Chatterjee S, Burns TF. (2017). Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 18(9):1978. doi: 10.3390/ijms18091978

- Chen, Y., Wang, B., Liu, D., Li, J.J., Xue, Y., Sakata, K., et al. (2014). Hsp90 Chaperone Inhibitor 17-AA Gattenuates A β -Induced Synaptic Toxicity and Memory Impairment. *Journal of Neuroscience*. 34, 2464-2470. doi:10.1523/JNEUROSCI.0151-13.2014
- Chen, K.C., Qu, S., Chowdhury, S., Noxon, I.C., Schonhoft, J.D., Plate, L., et al. (2017). The Endoplasmic Reticulum HSP40 Co-Chaperone ERdj3/DNAJB11 Assembles and Functions as a Tetramer. *EMBO Journal*. 36, 2296-2309. doi:10.15252/embj.201695616
- Chersich M.F., Pham M.D., Areal A., Haghighi M.M., Manyuchi A., Swift C.P., et al. (2020). Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight, and stillbirths: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 371: m3811
- Cross, J.C. (2006). Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev*. 18(1-2):71-6
- Cyr, D.M. and Ramos, C.H. (2015). Specification of Hsp70 Function by Type I and Type II Hsp40. *Subcellular Biochemistry*. 78, 91-102. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11731-7_4
- Dadvand P, Basagaña X, Sartini C, Figueras F, Vrijheid M, de Nazelle A, et al. (2011). Climate extremes and the length of gestation. *Environ Health Perspect*. 119:1449–53
- Daugaard M, Rohde M, Jäättelä M. (2007). The heat shock protein 70 family: Highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. *FEBS Lett*. 581:3702–10
- Deane, C.A. and Brown, I.R. (2017). Components of a Mammalian Protein Disaggregation/Refolding Machine Are Targeted to Nuclear Speckles Following Thermal Stress in Differentiated Human Neuronal Cells. *Cell Stress and Chaperones*. 22, 191-200. doi:10.1007/s12192-016-0753-x
- Dovolou E, Giannoulis T, Nanas I, Amiridis GS. (2023). Heat Stress: A Serious Disruptor of the Reproductive Physiology of Dairy Cows. *Animals (Basel)*. 13(11):1846. doi: 10.3390/ani13111846
- Dvorakova, L., Ivankova, K., Krofta, L., and Hromadnikova, I. (2017). Expression profile of heat shock proteins in placental tissues of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am. J. Reprod. Immunol*. 78:e12698. doi: 10.1111/aji.12698
- Easton, D.P., Kaneko, Y. and Subjeck, J.R. (2000). The Hsp110 and Grp170 Stressproteins: Newly Recognized Relatives of the Hsp70s. *Cell Stress & Chaperones*. 5, 276-290. doi:10.1379/1466-1268(2000)005<0276:THAGSP>2.0.CO;2
- Fahey, D.W., S.J. Doherty, K.A. Hibbard, A. Romanou, & P.C. Taylor. (2017). Physical drivers of climate change. In: *Climate science special report: Fourth national climate assessment, volume I*
- Figueras, F., Gratacós, E. (2014). Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 36: 86–98

- Finka A, Goloubinoff P. (2013). Proteomic data from human cell cultures refine mechanisms of chaperone-mediated protein homeostasis. *Cell Stress Chaperones*. 18(5):591-605. doi: 10.1007/s12192-013-0413-3
- Fradet, S., Pierredon, S., Ribaux, P., Epiney, M., Shin Ya, K., Irion, O., et al. (2012). Involvement of membrane GRP78 in trophoblastic cell fusion. *PLoS One* 7:e40596. doi: 10.1371/journal.pone.0040596
- Fung, P.C.W., Kong, R.K.C. (2017). The Heat Shock Protein Story—From Taking mTORC1,2 and Heat Shock Protein Inhibitors as Therapeutic Measures for Treating Cancers to Development of Cancer Vaccines. *Journal of Cancer Therapy*. 8(11):962-1029. DOI: 10.4236/jct.2017.811086
- Gauster, M., Majali-Martinez, A., Maninger, S., Gutschi, E., Greimel, P. H., Ivanisevic, M., et al. (2017). Maternal type 1 diabetes activates stress response in early placenta. *Placenta* 50, 110–116. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.118
- Giudice LC. (2021). Environmental impact on reproductive health and risk mitigating strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 33(4):343-349. doi: 10.1097/GCO.0000000000000722. PMID: 34039883
- Giudice LC, Llamas-Clark EF, DeNicola N, Pandipati S, Zlatnik MG, Decena DCD, Woodruff TJ, Conry JA; FIGO Committee on Climate Change and Toxic Environmental Exposures. (2021). Climate change, women's health, and the role of obstetricians and gynecologists in leadership. *Int J Gynaecol Obstet*. 155(3):345-356. doi: 10.1002/ijgo.13958
- Gordijn, S.J., Beune, I.M., Thilaganathan, B., et al. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48:333–9
- Hansen P.J. (2009). Effects of heat stress on mammalian reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 364: 3341-3350
- Hasegawa T., Fujimori S., Havlik P., Valin H., Boudirsky B.L., Doelman J.C., et al. (2018). Risk of increased food insecurity under stringent global climate change mitigation policy. *Nature Clim Change*. 8: 699-703
- Hentze, N., Le Breton, L., Wiesner, J., Kempf, G., Mayer, M.P. (2016). Molecular mechanism of thermosensory function of human heat shock transcription factor Hsf1. *eLife*. 5:e11576. <https://doi.org/10.7554/eLife.11576>
- Herrick, E.J., Bordoni, B. Embryology, Placenta. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551634/>
- Hooper, P.L., Tytell, M. and Vigh, L. (2010). Xenohormesis: Health Benefits from an Eon of Plant Stress Response Evolution. *Cell Stress Chaperones*. 15, 761-770. <https://doi.org/10.1007/s12192-010-0206-x>
- IPCC , 2014. Climate change 2014: Impacts, adaptation, and vulnerability. Working Group II contribution to the IPCC Fifth Assessment Report. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press

IPCC: Global warming of 1.5°C. An IPCC Special Report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways in the context of strengthening the global response to the threat of climate change. Geneva, Switzerland: World Meteorological Organization, 2018

Jaffe, S., Doulaveris, G., Orfanelli, T., Arantes, M., Damasceno, D., Calderon, I., et al. (2013). Induction of the 72 kDa heat shock protein by glucose ingestion in black pregnant women. *Cell Stress Chaperone*. 18, 527–530. doi: 10.1007/s12192-013-0401-7

Jauniaux, E., Poston, L., and Burton, G. J. (2006). Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum. Reprod. Update*. 12, 747–755. doi: 10.1093/humupd/dml016

Jayaprakash, P., Dong, H., Zou, M., Bhatia, A., O'Brien, K., Chen, M., et al. (2015). Hsp90a and Hsp90b Together Operate a Hypoxia and Nutrient Paucity Stress-Response Mechanism during Wound Healing. *Journal of Cell Science*. 128, 1475-1480. <https://doi.org/10.1242/jcs.166363>

Jee B, Dhar R, Singh S, Karmakar S. (2021). Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of "Old Rum in a New Bottle". *Front Cell Dev Biol*. 9:648463. doi: 10.3389/fcell.2021.648463

Jehad, A., Ali, T., Mohamed, A.F., Fahad, A.G., Irina, A.K., Engin, B., et al. (2013). DNAJB3/HSP-40 Cochaperone Is Downregulated in Obese Humans and Is Restored by Physical Exercise. *PLoS ONE*. 8, e69217. doi:10.1371/journal.pone.0069217

Kapila, V., Chaudhry, K. Physiology, Placenta. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538332/>

Kuehn L., McCormick S. (2017). Heat exposure and maternal health in the face of climate change. *Int J Environ Res Public Health*. 14: 853

Lawn, J.E., Ohuma, E.O., Bradley, E., Idueta, L.S., Hazel, E., Okwaraji, Y.B., et al. (2023). Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet*. 401(10389):1707-1719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00522-6

Lee, C. L., Veerbeek, J., Rana, T. K., van Rijn, B. B., Burton, G. J., and Yung, H. W. (2019). Role of endoplasmic reticulum stress in proinflammatory cytokine-mediated inhibition of trophoblast invasion in placenta-related complications of pregnancy. *Am. J. Pathol*. 189, 467–478. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.015

Lees, C.C., Romero, R., Stampalija, T., Dall'Asta, A., DeVore, G.A., Prefumo, F., et al. (2022). Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 226(3):366-378. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1357

Li, J., and Structure, J.B. (2013). Function and Regulation of the Hsp90 Machinery. *Biomedical Journal*. 36, 106-117. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.113230>

- Lyall, F. (1998). Cell adhesion molecules: their role in pregnancy. *Fetal Matern. Med. Rev.* 10, 21–44. doi: 10.1017/S0965539598000126
- Maître, J.L. (2017). Mechanics of blastocyst morphogenesis. *Biol Cell.* 109(9):323-338
- Makri, A., Siristatidis, C., Chrelias, C., Christodoulaki, C., Evangelinakis, N., Kassanos, D., et al. (2019). Early changes of the heat-shock protein 60 to 70 ratio as prediction of miscarriage in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 81, e13087. doi: 10.1111/aji.13087
- Martin L, Zhang Y, Mustieles V, Souter I, Petrozza J, Messerlian C. (2022). Reproductive medicine in the face of climate change: a call for prevention through leadership. *Fertil Steril.* 118(2):239-246. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.010. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35787921
- McCowan, L.M., Figueras, F., Anderson, N.H. (2018). Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 218:S855–68
- Modzelewski, J., Kajdy, A., and Rabijewski, M. (2019). The role of lymphocytes in fetal development and recurrent pregnancy loss. *Ginekol. Pol.* 90, 109–113. doi: 10.5603/GP.2019.0019
- Molvarec, A., Prohászka, Z., Nagy, B., Szalay, J., Füst, G., Karádi, I., et al. (2006). Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case-control study. *J. Hum. Hypertens.* 20, 780–786. doi: 10.1038/sj.jhh.1002060
- Morimoto, R.I. (1993). "Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes". *Science.* 259 (5100): 1409–10. doi:10.1126/science.8451637
- Morimoto, R.I. (1998). Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators *Genes & Development* 12:3788–3796. doi:10.1101/gad.12.24.3788
- Nakashima, A., Cheng, S. B., Kusabiraki, T., Motomura, K., Aoki, A., Ushijima, A., et al. (2019). Endoplasmic reticulum stress disrupts lysosomal homeostasis and induces blockade of autophagic flux in human trophoblasts. *Sci. Rep.* 9, 11466. doi: 10.1038/s41598-019-47607-5
- Neuer, A., Spandorfer, S. D., Giraldo, P., Dieterle, S., Rosenwaks, Z., and Witkin, S. S. (2000). The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 6, 149–159. doi: 10.1093/humupd/6.2.149
- Ohuma, E.O., Moller, A.B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., et al. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: A systematic analysis. *Lancet.* 402:1261–1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4
- Olson DM, Metz GAS. (2020). Climate change is a major stressor causing poor pregnancy outcomes and child development. *F1000Res.* 9:F1000 Faculty Rev-1222. doi: 10.12688/f1000research.27157.1

- Parsell, D.A., Taulien, J. and Lindquist, S. (1993). The Role of Heat-Shock Proteins Inthermotolerance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, 339, 279-286. doi:10.1007/978-94-011-2108-8_4
- Peng, Y. B., Liu, H., Huang, S. H., Lai, H., Zhou, Q., Luo, Y., et al. (2017). The study of the relationship between aberrant expression of hot shock protein 70 (HSP70) and spontaneous abortion. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21, 652–656
- Platz, E., Newman, R. (2008). Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry, *Seminars in Perinatology*. 32(3): 140-147. doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.002
- Pockley, A.G., Henson, B. and Multhoff, G. (2014). Extracellular Cell Stress Proteins as Biomarkers of Human Diseases. *Biochemical Society Transactions*. 42, 1744-1751. doi:10.1042/BST20140205
- Prohászka, Z., and Füst, G. (2004). Immunological aspects of heat-shock proteins the optimum stress of life. *Mol. Immunol.* 41, 29–44. doi: 10.1016/j.molimm.2004.02.001
- Poursafa P, Keikha M, Kelishadi R. (2015). Systematic review on adverse birth outcomes of climate change. *J Res Med Sci.* 20(4):397–402
- Radons, J. (2016). The Human Hsp70 Family of Chaperones: Where Do We stand? *Cell Stress and Chaperones*. 21, 379-404. doi:10.1007/s12192-016-0676-6
- Richter, K., Haslbeck, M., Buchner, J. (2010). "The heat shock response: life on the verge of death". *Molecular Cell*. 40 (2): 253–66. doi:10.1016/j.molcel.2010.10.006
- Ripple, William J.; Wolf, Christopher; Newsome, Thomas M.; Gregg, Jillian W.; et al. (2021). "World Scientists' Warning of a Climate Emergency 2021". *BioScience*. 71 (9): biab079. doi:10.1093/biosci/biab079
- Robbins, J.R., Bakardjiev, A.I. (2012). Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol.* 15(1):36-43
- Rutanen, E. M., Koistinen, R., Sjöberg, J., Julkunen, M., Wahlström, T., Bohn, H., et al. (1986). Synthesis of placental protein 12 by human endometrium. *Endocrinology*. 118, 1067–1071. doi: 10.1210/endo-118-3-1067
- Rutanen, E. M., Koistinen, R., Wahlström, T., Bohn, H., Ranta, T., and Seppälä, M. (1985). Synthesis of placental protein 12 by human decidua. *Endocrinology*. 116, 1304–1309. doi: 10.1210/endo-116-4-1304
- Sarofim, M.C., S. Saha, M.D. Hawkins, D.M. Mills, J. Hess, R. Horton, P. Kinney, J. Schwartz, and A. St. Juliana. (2016). Chapter 2: Temperature-related death and illness. The impacts of climate change on human health in the United States: A scientific assessment. U.S. Global Change Research Program
- Shan, Q., Ma, F., Wei, J., Li, H., Ma, H., Sun, P. (2020). Physiological Functions of Heat Shock Proteins. *Curr Protein Pept Sci.* 21(8):751-760. doi: 10.2174/138920372066619111113726

- Segal TR, Giudice LC. (2019). Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertil Steril*. 112(4):613-621. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.001. PMID: 31561863
- Segal TR, Giudice LC. (2022). Systematic review of climate change effects on reproductive health. *Fertil Steril*. 118(2):215-223. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.005. PMID: 35878942
- Sibley, C.P., Brownbill, P., Glazier, J.D., Greenwood, S.L. (2018). Knowledge needed about the exchange physiology of the placenta. *Placenta*. 64(1):S9-S15
- Soltys, B.J. and Gupta, R.S. (1997). Cell Surface Localization of the 60 kDa Heat Shock Chaperonin Protein (hsp60) in Mammalian Cells. *Cell Biology International*. 21, 315-320. <https://doi.org/10.1006/cbir.1997.0144>
- Sotiriou, S., Liatsos, K., Ladopoulos, I., and Arvanitis, D. L. (2004). A comparison in concentration of heat shock proteins (HSP) 70 and 90 on chorionic villi of human placenta in normal pregnancies and in missed miscarriages. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 31, 185–190
- Sreedhara, A.S., Kalmara, E., Csermelya, P. and Yu, F.S. (2004). Hsp90 Isoforms: Functions, Expression and Clinical Importance. *FEBS Letters*. 562, 11-15. doi:10.1016/S0014-5793(04)00229-7
- Song, Y., Li, Q., Fan, Z., Wang, W., and Xu, G. (2020). Placental pathological manifestations and expression levels of apoptosis-related genes and HSP-70 in fetal distress and premature rupture of membranes. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 13, 3355–3362
- Sun, C., Groom, K.M., Oyston, C., Chamley, L.W., Clark, A.R., James, J.L. (2020). The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 96:10-18. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003
- Tatsumi T, Sampei M, Saito K, Honda Y, Okazaki Y, Arata N, et al. (2020). Age-dependent and seasonal changes in menstrual cycle length and body temperature based on big data. *Obstet Gynecol*. 136(4):666–74. doi: 10.1097/AOG.00000000000003910
- Taylor, R.P. and Benjamin, I.J. (2005). Small Heat Shock Proteins: A New Classification Scheme in Mammals. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 38, 433-444. doi:10.1016/j.yjmcc.2004.12.014
- Theofanakis, C., Drakakis, P., Besharat, A., Loutradis, D. (2017). Human Chorionic Gonadotropin: The Pregnancy Hormone and More. *Int J Mol Sci*. 18(5):1059
- Tower, J. (2009). "Hsps and aging". *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 20 (5): 216–22. doi:10.1016/j.tem.2008.12.005
- Tsikouras, P., Antsaklis, P., Nikolettos, K., Kotanidou, S., Kritsotaki, N., Bothou, A., et al. (2024). Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J Pers Med*. 14(7):698. doi: 10.3390/jpm14070698
- Van Why, S.K., Mann, A.S., Ardito, T., Thulin, G., Ferris, S., Macleod, M.A., Kashgarian, M. and Siegel, N.J. (2003). Hsp27 Associates with Actin and Limits Injury in Energy

- Depleted Renal Epithelia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 13, 98-106. doi:10.1097/01.ASN.0000038687.24289.83
- Witkin, S.S., Jeremias, J., Neuer, A., David, S., Kligman, I., Toth, M., et al. (1996). Immune recognition of the 60kD heat shock protein: implications for subsequent fertility. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 4, 152–158. doi: 10.1155/S1064744996000336
- Woodruff T.J., Zota A.R., Schwartz J.M. (2011). Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ Health Perspect.* 119: 878-885
- World Meteorological Organization, 2018
- World Health Organisation, 2019
- Wuebbles, D.J., D.W. Fahey, K.A. Hibbard, D.J. Dokken, B.C. Stewart, and T.K. Maycock (eds.]. U.S. Global Change Research Program, Washington, DC, USA, pp. 73-113, doi: 10.7930/J0513WCR
- Yang, J. I., Kong, T. W., Kim, H. S., and Kim, H. Y. (2015). The proteomic analysis of human placenta with pre-eclampsia and normal pregnancy. *J. Korean Med. Sci.* 30, 770–778. doi: 10.3346/jkms.2015.30.6.770
- Yu, S. and MacRae, T.H. (2005). The Small Heat Shock Proteins and Their Role in Human Disease. *FEBS Journal*. 272, 2613-2627. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.04708.x
- Yung, H. W., Alnæs-Katjavivi, P., Jones, C. J., El-Bacha, T., Golic, M., Staff, A. C., et al. (2016). Placental endoplasmic reticulum stress in gestational diabetes: the potential for therapeutic intervention with chemical chaperones and antioxidants. *Diabetologia*. 59, 2240–2250. doi: 10.1007/s00125-016-4040-2
- Yüzen D., Graf I., Diemert A., Arck P.C. (2023). Climate change and pregnancy complications: From hormones to the immune response. *Front. Endocrinol.* 14:1149284. doi: 10.3389/fendo.2023.1149284
- Zhang, C. (2017). “Roles of Grp78 in Female Mammalian Reproduction,” in *The Role of Heat Shock Proteins in Reproductive System Development and Function*. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, Vol. 222, ed. D. MacPhee (Cham: Springer)
- Zilae, M., and Shirali, S. (2016). Heat shock proteins and diabetes. *Can. J. Diabetes*. 40, 594–602. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.05.016
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. (2005). Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr.* 94:483–92

Ιστοσελίδες

<https://wmo.int/topics/climate>

<https://ecm.ac.uk/what-we-do/education/tutorials-weather-climate/climate/factors-affecting-climate>

<https://www.epa.gov/climatechange-science/causes-climate-change>

<https://www.epa.gov/climateimpacts/climate-change-and-human-health>

www.cdc.gov/nceh/tracking

<https://iris.who.int/>

<https://wmo.int/topics/climate>

<https://www.un.org/en/un75/climate-crisis>

<https://www.unep.org/facts-about-climate-emergency>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ανθρώπινες και φυσικές επιδράσεις στην παγκόσμια θερμοκρασία	Σελ. 2
Εικόνα 2. Ταξινόμηση των τύπων του κλίματος κατά Köppen	Σελ. 3
Εικόνα 3. Η σχέση μεταξύ κλιματικής αλλαγής και υγείας	Σελ. 4
Εικόνα 4. Οι παράγοντες που επιδρούν στην κλιματική αλλαγή	Σελ. 5
Εικόνα 5. Παγκόσμια διαχρονική αύξηση των τριών αερίων του θερμοκηπίου	Σελ. 7
Εικόνα 6. Προσδιοριστικοί παράγοντες της ευπάθειας	Σελ. 8
Εικόνα 7. Κλιματική αλλαγή και επιπτώσεις στην υγεία	Σελ. 9
Εικόνα 8. Κλιματική κρίση και επείγουσα κλιματική ανάγκη	Σελ. 10
Εικόνα 9. Η επίδραση της κλιματικής αλλαγής στην αναπαραγωγή	Σελ. 12
Εικόνα 10. Άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις του θερμικού stress στον αναπαραγωγικό κύκλο των γυναικών	Σελ. 13
Εικόνα 11. Επίδραση του θερμικού stress στο ενδοκρινικό σύστημα των γυναικών, με έμφαση στην εξέλιξη από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση στους περιφερικούς ιστούς	Σελ. 14
Εικόνα 12. Αυξημένη ευαισθησία των εγκύων γυναικών στο θερμική stress, με πιθανές συνέπειες για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης και την υγεία των απογόνων	Σελ. 17
Εικόνα 13. Γενικές βασικές λειτουργίες των πρωτεϊνών θερμικού σοκ ως μοριακοί συνοδοί (chaperones)	Σελ. 22
Εικόνα 14. Το σύμπλεγμα mTOR 1 (mTORC1) αποτελείται από την πρωτεΐνη "πυρήνα" mTOR, καθώς και τέσσερις άλλες υπομονάδες Raptor, MLST8, PRAS40 και DEPTOR	Σελ. 23
Εικόνα 15. Δομή της HSP70 και θέσεις αλληλεπίδρασης με τους «συνεργάτες μοριακών συνοδών» («co-chaperons»)	Σελ. 25
Εικόνα 16. Μοριακή δομή της HSP70	Σελ. 27
Εικόνα 17. Ο σχηματισμός του πλακούντα	Σελ. 30
Εικόνα 18. Έμβρυο στον πλακούντα. Η μητρική και εμβρυϊκή επικοινωνία μέσω του πλακούντα	Σελ. 30
Εικόνα 19. Διαφορετικά κλινικά και βιοφυσικά χαρακτηριστικά στην πρώιμη και	Σελ. 34

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ και οι λειτουργίες τους (επάνω). Οι παράγοντες θερμικού σοκ και η εφαρμογή τους	Σελ. 21
Σχήμα 2. Ο κύκλος της ΑΤΡασης της Hsp70	Σελ. 26
Σχήμα 3. Σχηματική αναπαράσταση της ροής της πληροφορίας μέσω της κυτταρικής οδού σηματοδότησης	Σελ. 40
Σχήμα 4. Αλυσίδα γεγονότων που προέρχονται από την κυτταρική απόκριση στο στρες καθώς και από το στρες ER που συγκλίνει σε παθολογίες του πλακούντα και άλλες διαταραχές της εγκυμοσύνης	Σελ. 41

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1. Οι ενέργειες που λαμβάνουν χώρα όταν το κύτταρο δεχθεί στρες	Σελ. 19
---	---------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Ο ρόλος των HSPs στην εγκυμοσύνη	Σελ. 42
---	---------