

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Γ. Π. ΧΡΟΥΣΟΣ

Τα τελευταία χρόνια αρχίζουν να αποκαλύπτονται μοριακοί μηχανισμοί φαινομένων που γνωρίζαμε για πολλά χρόνια, όπως η ύπαρξη κρίσιμων (critical) περιόδων στην ζωή του ανθρώπου, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η εμβρυϊκή, παιδική και εφηβική ηλικία. Αυτές οι περίοδοι εμπίπτουν μέσα στο γνωστικό αντικείμενο του παιδιάτρου και η σπουδαιότητά τους είναι τεράστια για την υγεία ενός ατόμου σε όλη του την ζωή. Κρίσιμοι ονομάζονται διότι παροδικές επιδράσεις του εσωτερικού ή εξωτερικού περιβάλλοντος κατά τη διάρκειά τους έχουν μακροχρόνια ή μόνιμη δράση στον οργανισμό. Οι μοριακοί μεσολαβητές αυτών των επιδράσεων είναι ορμόνες ή άλλα σηματοφόρα μόρια που έχουν όχι μόνο ρυθμιστικές αλλά και "οργανωτικές" δράσεις. Οι δράσεις αυτές ασκούνται όχι μόνο στον εγκέφαλο, αλλά σε όλους τους ιστούς.

Ορισμένες από αυτές τις δράσεις ασκούνται επάνω στο ίδιο το γενετικό μας υλικό, το DNA, και έχουν αποκληθεί «επιγενετικές». Συνεπώς, δεν έχουμε μόνο το γονιδίωμα μας αλλά και το «επιγονιδίωμα» μας, που εξαρτάται από τις ορμόνες και το περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται ο οργανισμός μας κατά τις κρίσιμες περιόδους της ζωής. Μαζί, γονιδίωμα και επιγονιδίωμα, μας δίνουν το φαινότυπό μας που είναι όχι μόνο ότι βλέπουμε, δηλαδή ο «εξωφαινότυπος» αλλά και εσωτερικά χαρακτηριστικά, όπως ο «ενδοφαινότυπος». Ένα πρόσφατο παράδειγμα επιγονιδιακής αλλαγής είναι αυτό που βρέθηκε μετά από χρόνια σε ασθενείς που είχαν υποστεί σεξουαλική κακοποίηση σαν παιδιά. Στα άτομα αυτά, η ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, είναι μεθυλιωμένη, με αποτέλεσμα η παλίνδρομη αρνητική ρύθμιση του άξονα των επινεφριδίων να είναι ελαττωματική και ο άξονας να υπερλειτουργεί όταν ο οργανισμός εκτίθεται σε στρεσογόνες καταστάσεις, με ότι αυτό συνεπάγεται. Εν περιλήψει, ο ολικός φαινότυπος ενός οργανισμού είναι αποτέλεσμα της γενετικής και επιγενετικής ποικιλίας του μαζί με ρυθμιστικές επιδράσεις των

ορμονών και του περιβάλλοντος.

Θα ήθελα σήμερα να δείξω άλλο ένα παράδειγμα επιγενετικής αλλαγής στον άνθρωπο σε μελέτες που έγιναν από την Κλινική μας. Μολονότι η προεμφυτευτική περίοδος ενός ζυγωτού που προκύπτει από μεθόδους επιβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι βραχύχρονη, το τεχνητό περιβάλλον του διαφοροποιούμενου εμβρύου μέσα στο τρυβλίο και τον επωαστή, είναι σίγουρα διαφορετικό από εκείνο της φύσης μέσα στη σάλπιγγα και τη μήτρα. Υποθέσαμε ότι αυτή η διαφορά θα μπορούσε να είναι στρεσογόνος για το έμβρυο και θα μπορούσε να έχει επιγενετικές δράσεις.

Μελετήσαμε παιδιά που συνελήφθησαν με κλασσική *in vitro* αναπαραγωγή στη μέση ηλικία των 7 ετών περίπου και τα συγκρίναμε με μάρτυρες παιδιά που συνελήφθησαν φυσιολογικά. Ξεχώρισαν διαφορές που δείχνουν ότι τα πρώτα έχουν αναπτύξει ευαλωσία στο μεταβολικό σύνδρομο, όπως αυξημένη συστολική και διαστολική πίεση και συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στο αίμα. Από την άλλη μεριά, τα παιδιά από *in vitro* γονιμοποίηση είχαν αυξημένη θυρεοτρόπο ορμόνη με φυσιολογικές τιμές θυροξίνης και τρι-ιωδοθυρονίνης στην κυκλοφορία πιθανόν λόγω αντίστασης της υπόφυσης στην ενεργό θυρεοειδική ορμόνη. Μετά τις κατάλληλες στατιστικές διορθώσεις διαφάνηκε ότι αυτή καθαυτή η διαδικασία της προεμφυτευτικής καλλιέργειας του εμβρύου είχε σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα. Αυτή η επίδραση είναι πιθανότατα επιγενετικής φύσης, λόγω έκθεσης του εμβρύου σε τεχνητό περιβάλλον.

Τελειώνοντας, θα ήθελα να αναφέρω ότι έκθεση του εμβρύου σε στρεσογόνο περιβάλλον, λόγω ελαττωμένης ή ελλειμματικής διατροφής ή αντίξοων συνθηκών, ή ακόμα και λόγω έκθεσης σε αυξημένες τροφικές συνθήκες, όπως με την παχύσαρκη ή διαβητική μητέρα, μπορεί να οδηγήσει σε επιγενετικές μεταβολικές αλλαγές που θα χαρακτηρίσουν την παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή ενός ατόμου.