

Ανασκόπηση

Η έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών στο ενδομήτριο, στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης κατά την διέγερση των ωοθηκών

Δ. Κύρου
Ε. Κολμπιανάκης
Ι. Μπόντης
Β. Ταρλατζής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο βιολογικός ρόλος του ενδομητρίου είναι η εξασφάλιση του κατάλληλου περιβάλλοντος για την εμφύτευση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Για να πετύχει το σκοπό αυτό το ενδομήτριο υφίσταται τακτικές κυκλικές αλλαγές. Είναι γνωστό ότι οι αλλαγές αυτές ρυθμίζονται από τις στεροειδείς ορμόνες, μέσω της άμεσης επίδρασής τους στους ενδομητρικούς υποδοχείς. Το χαμηλό ποσοστό εμφύτευσης μετά από ωοθηκική διέγερση και εμβρυομεταφορά οδηγεί στην υπόθεση ότι η μειωμένη δεκτικότητα του ενδομητρίου μπορεί να είναι η κύρια υπεύθυνη για το υψηλό ποσοστό αποτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Οι περισσότερες μελέτες σε διεγερμένους κύκλους εστιάζονται στην ωχρινική φάση. Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες διαθέσιμες στη βιβλιογραφία, σχετικά με την κατάσταση των ενδομητρικών στεροειδικών υποδοχέων κατά την ωοθυλακική φάση ασθενών που υπόκεινται σε διέγερση. Με σκοπό να γίνει κατανοητή η κρίσιμη περίοδος της εμφύτευσης προσοχή θα πρέπει να δοθεί εξίσου στην ωχρινική και ωοθυλακική φάση ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Όροι ευρετηρίου: ενδομητρικοί υποδοχείς, εξωσωματική γονιμοποίηση, ωοθυλακική φάση.

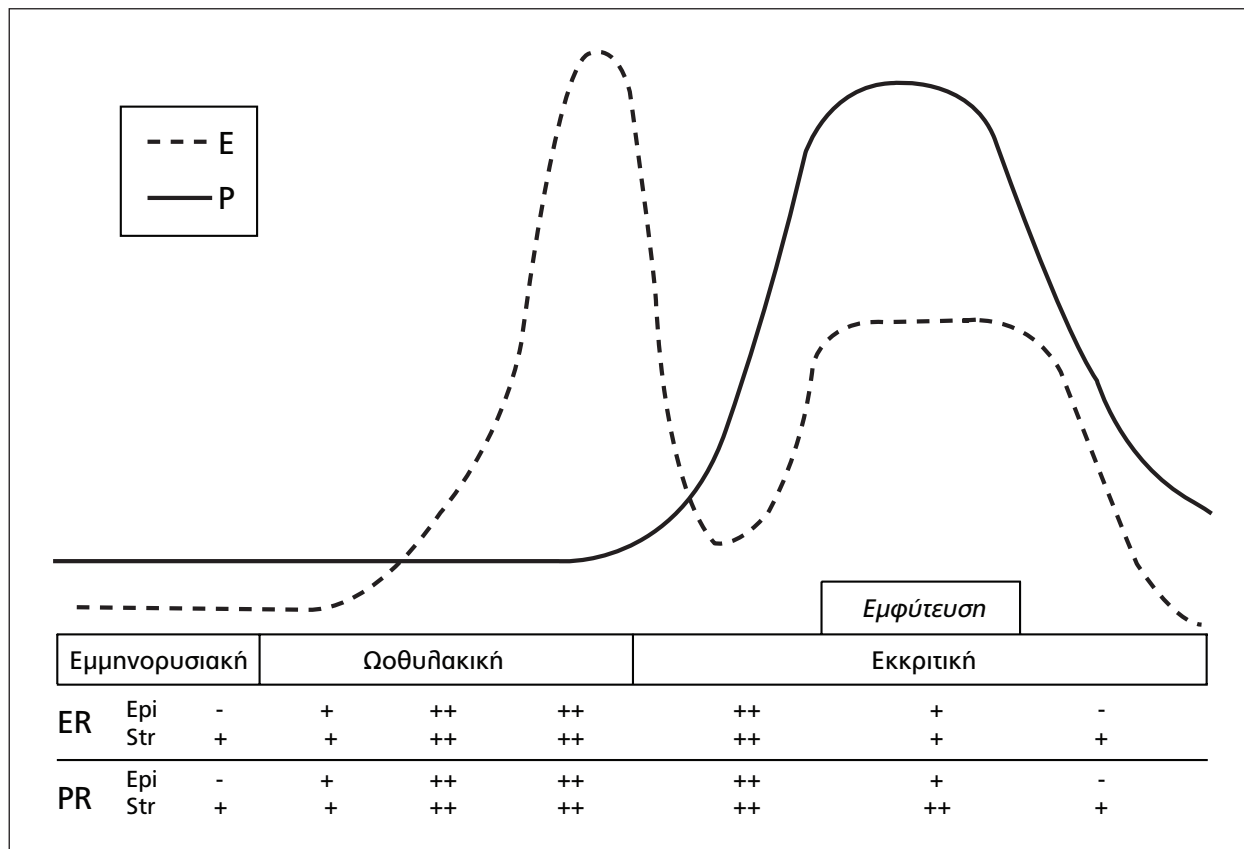
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια του ωοθηκικού κύκλου, το ενδομήτριο υφίσταται κυκλικές αλλαγές με σκοπό να γίνει δεκτικό για την εμφύτευση της βλαστοκύστης. Εάν δεν επιτευχθεί εμφύτευση, το ωχρό σωματίο εκφυλίζεται και παράλληλα το επιφανειακό στρώμα του ενδομητρίου αποπίπτει. Ωστόσο, παραμένει η βασική στοιβάδα του ενδομητρίου από την οποία θα προέλθει το καινούργιο παραγωγικό ενδομήτριο του επόμενου κύκλου.⁽¹⁾

Η εμφύτευση απαιτεί συγχρονισμό της ωρίμανσης του ενδομητρίου και της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι ωοθηκικές στεροειδείς ορμόνες οι οποίες ρυθμίζουν τις σύνθετες αλλαγές που υφίσταται το ενδομήτριο κατά την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Παρά την εξέλιξη των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το ποσοστό εμφύτευσης παραμένει χαμηλό. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε στην ποιότητα του εμβρύου που μεταφέρεται, είτε στο ενδομήτριο που θα υποδεχθεί το έμβryo αυτό. Σ' αυτή την υπόθεση συνηγορεί το ότι το ποσοστό εμφύτευσης σε IVF κύκλους είναι μικρότερο σε σύγκριση με φυσιολογικούς.⁽²⁾

Μονάδα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής
 Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
 ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
 «Παπαγεωργίου»

Αλληλογραφία:
 Καθηγητής Βασίλειος Κ. Ταρλατζής
 Μονάδα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής
 Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
 ΑΠΘ
 Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
 «Παπαγεωργίου»
 Περιφερειακή Οδός,
 546 03 Νέα Εγκαρπία, Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 693131, Fax: 2310 991510
 E-mail: tarlatzis@hol.gr
 Κατατέθηκε: 9/2/2006
 Εγκρίθηκε: 2/11/2006



Εικόνα 1. Η έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων (ER) και της προγεστερόνης (PR) στα επιθηλιακά και στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και η σχέση τους με τα επίπεδα ορού της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Το ενδομήτριο στη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών υφίσταται ποιοτικά το ίδιο ερέθισμα, με οιστρογόνα και προγεστερόνη, μ' αυτό ενός φυσιολογικού κύκλου. Ωστόσο, ποσοτικά το ερέθισμα είναι πολύ μεγαλύτερο. Κατά τη διάρκεια της IVF θεραπείας, λόγω των υψηλών δόσεων διέγερσης με γοναδοτροπίνες, η ωοθήκη παράγει πολλαπλά ωοθυλάκια, οδηγώντας σε επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού πάνω από το φυσιολογικό. Αυτό πιθανόν ευθύνεται για τις ανωμαλίες του ενδομητρίου που έχουν περιγραφεί μετά από διέγερση ωοθηκών.⁽³⁾ Πολύ λίγες πληροφορίες υπάρχουν σε σχέση με το αν οι ανωμαλίες που παρατηρούνται στο ενδομήτριο κατά την ωχρινική φάση έχουν ήδη ξεκινήσει στην παραγωγική φάση, πριν την τελική ωρίμανση των ωαρίων με την χορήγηση της HCG. Μια και η βιολογική δράση των στεροειδών ορμονών είναι υπό τον έλεγχο των υποδοχέων τους, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίο ρυθμίζεται η έκφραση των υποδοχέων αυτών, κατά τη διάρκεια της διέγερσης.

Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Ένας από τους παράγοντες που επιδρούν δυσμενώς στην εμφύτευση μετά από ωοθηκική διέγερση για IVF είναι η μειωμένη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου.⁽⁴⁾

Παρά το γεγονός ότι η ιστολογική εκτίμηση της ποιότητας του ενδομητρίου πραγματοποιείται με πολλές μεθόδους, όπως η ανάλυση της έκφρασης των πινοποδίων,⁽⁵⁾ η εκτίμηση των πρωτεϊνών σε εκκρίματα από ενδομήτριο,⁽⁶⁾ καθώς και η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης του ενδομητρίου,⁽⁷⁾ η ιστολογική εκτίμηση είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Σε κύκλους IVF, η ημέρα χορήγησης της hCG περιγράφεται ως η αντίστοιχη της ημέρας αύξησης της LH σε φυσιολογικούς κύκλους, ενώ η ημέρα της λήψης ωαρίων (OPU) ως η αντίστοιχη της ημέρας ωοθυλακιορρηξίας ενός φυσιολογικού κύκλου.⁽⁸⁾

Με βάση ιστολογικές μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι η ωοθηκική διέγερση για IVF συνδέεται με ανωμαλίες στην ανάπτυξη του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της

Πίνακας 1. Η ιστολογία του ενδομητρίου σε διεγερμένους κύκλους με GnRH αγωνιστές ή ανταγωνιστές/γοναδοτροπίνες (τροποποιημένη από τους Bourgain και Devroey, 2003).

Χρόνος ενδομητρικής βιοψίας	Μελέτη	Πρωτόκολλο διεγερσης	Ωχρινική υποστήριξη	Βιοψίες	Αποτελέσματα
Προ της ωοθυλακιορρηξίας	Marchini et al, 1991	Βουσερελίνη/εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG) Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	Καμία	21 σε διεγερμένο κύκλο 20 σε φυσιολογικό κύκλο	21 με ενδομήτριο σε πρόωμη εκκριτική φάση 18 με παραγωγικό ενδομήτριο, 2 με εκκριτικό ενδομήτριο
OPU [ημέρα λήψης ωαρίων]	Lass et al, 1998	Βουσερελίνη ή Ναφερελίνη/FSH ή ανασυνδυασμένη FSH (rec FSH)	Δεν αναφέρεται	33 σε διεγερμένο κύκλο	15 με ενδομήτριο σε φάση OPU, 15 με υπερώριμο ενδομήτριο, 3 με ανώριμο ενδομήτριο
	Kolibianakis et al, 2002	Ανταγωνιστής/recFSH	Κολπική Προγεστερόνη και χοριακή γοναδοτροπίνη	55 σε διεγερμένο κύκλο	55 με υπερώριμο ενδομήτριο (μέσος όρος 2,5 ημέρες υπερωριμότητας)
	Bourgain et al, 2002	Βουσερελίνη/hMG Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	Δεν αναφέρεται	20 σε διεγερμένο κύκλο 10 σε φυσιολογικό κύκλο	19 με υπερώριμο ενδομήτριο την ημέρα της OPU
OPU+2	Noci et al, 1997	Βουσερελίνη υποδόρια/FSH	Καμία	12 σε διεγερμένο κύκλο	11 με υπερωριμότητα του στρώματος του ενδομητρίου
	Bourgain et al, 2002	Βουσερελίνη/hMG Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	Καμία	7 σε διεγερμένο κύκλο 10 σε φυσιολογικό κύκλο	7 με ενδομήτριο σε φάση OPU+2 (=LH+4)
OPU+3	Barash et al, 1992	Βουσερελίνη/hMG hMG - hCG Αντισυλληπτικό χάπι - γοναδοτροπίνη	Δεν αναφέρεται	20 σε διεγερμένο κύκλο 5 σε διεγερμένο κύκλο 2 σε φυσιολογικό κύκλο	25 με φυσιολογική μορφή του ενδομητρίου την ημέρα 16-17, 2 με ατροφικό ενδομήτριο
OPU+4	Hadi et al, 1994	Γκοσερελίνη/hMG Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	Καμία	9 σε διεγερμένο κύκλο 22 σε φυσιολογικό κύκλο	Καμία διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Χρόνος ενδομη- τρικής βιοψίας	Μελέτη	Πρωτόκολλο διέγερσης	Ωχρινική υποστήριξη	Βιοψίες	Αποτελέσματα
	Macrow et al, 1994	Γκοσερελίνη/ hMG Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	Καμία	11 σε διεγερμένο κύκλο 11 σε φυσιολογι- κό κύκλο	Καμία διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου
hCG+6 [hCG: λήψη χοριακής γοναδοτροπίνης]	Ragni et al, 1999	Τριπτορελίνη/ FSH	15 κολπική Προγεστερό- νη, 15 ενδο- μυϊκή Προ- γεστερόνη	30 σε διεγερμένο κύκλο	30 με ενδομήτριο σε φάση hCG+6
hCG+7	Seif et al, 1992	Βουσερελίνη υποδόρια/hMG	15 καμία, 15 hCG	30 σε διεγερμένο κύκλο	5 με ανεπαρκές δείγμα, 3 με ανώριμα αδενικά κύτταρα, 14 με στρωματική υπερωρι- μότητα
	Bourgain et al, 1994	Βουσερελίνη υποδόρια/hMG	10 καμία 41 hCG, 28 κολπική Προγεστε- ρόνη, 12 ενδομυϊκή Προγεστε- ρόνη	51 σε διεγερμένο κύκλο	Σε κύκλους χωρίς υποστήρι- ξη: 70% ενδομήτριο το οποίο δεν αντιστοιχεί στη φάση hCG+7 Σε κύκλους με ωχρινική υπο- στήριξη: 80% ενδομήτριο σε φάση hCG+7
	Kolb et al, 1997	Λευτρολίδη/FSH	Καμία	7 σε διεγερμένο κύκλο, 20 σε φυ- σιολογικό κύκλο	Υπερωριμότητα κατά 1,8 ημέρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου
	Basir et al, 2001	Βουσερελίνη/ hMG Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	Δεν αναφέ- ρεται	26 σε διεγερμένο κύκλο 12 σε φυσιολογι- κό κύκλο	15 με έλλειψη συγχρονισμού στην ωρίμανση των αδενι- κών και στρωματικών κυττά- ρων, 11 με συγχρονισμό στην ωρίμανση των αδενικών και στρωματικών κυττάρων 12 με αδενικά κύτταρα σε φάση hCG+7
hCG+8	Meyer et al, 1999	Λευτρολίδη/ FSH Ομάδα ελέγχου σε φυσιολογικό κύκλο	9 καμία, 11 ενδομυϊκή Προγεστε- ρόνη	20 σε διεγερμένο κύκλο 20 σε φυσιολογι- κό κύκλο	1 με υπερώριμο ενδομήτριο, 7 με φυσιολογικό ενδομή- τριο, 12 με έλλειψη συγχρο- νισμού στην ωρίμανση των αδενικών και στρωματικών κυττάρων 3 με υπερώριμο ενδομήτριο, 12 με φυσιολογικό, 5 με έλ- λειψη συγχρονισμού στην ωρίμανση των αδενικών και στρωματικών κυττάρων
hCG+11-13	Balasz et al, 1991	Βουσερελίνη/ hMG	21 hCG	21 σε διεγερμένο κύκλο	19 με φυσιολογικό ενδομήτριο, 2 με ανώριμο ενδομήτριο

ωχρινικής φάσης.⁽⁴⁾ Οι ανωμαλίες αυτές διαφέρουν ανάλογα με τον χρόνο της ενδομητριακής βιοψίας, το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών και το είδος φαρμακευτικής υποστήριξης στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε ιστολογικά το ενδομήτριο στη διάρκεια της ωοθυλακικής και της ωχρινικής φάσης σε κύκλους IVF.

Λόγω των ανωμαλιών του ενδομητρίου, κατά την ωχρινική φάση σε κύκλους IVF, έγινε φανερή η ανάγκη φαρμακευτικής υποστήριξης με διάφορα σχήματα⁽⁹⁾ πολύ νωρίς.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες της εκτίμησης του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την ιστολογία του ενδομητρίου κατά την ωοθυλακική φάση, με εξαίρεση τις μελέτες των Marchini et al⁽¹⁰⁾ και Papanikolaou et al.⁽¹¹⁾

Στη μελέτη των Marchini et al,⁽¹⁰⁾ η οποία πραγματοποιήθηκε στην όψιμη ωοθυλακική φάση, έγινε σύγκριση της ιστολογικής εικόνας του ενδομητρίου πριν τη χορήγηση hCG σε 21 γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε διέγερση για IVF χρησιμοποιώντας GnRH αγωνιστές και εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες, με το προ-ωοθυλακιορρηχτικό ενδομήτριο 20 γυναικών σε φυσιολογικό κύκλο, οι οποίες παρουσίαζαν προβλήματα υπογονιμότητας. Διαπιστώθηκαν πρώιμες εκκριτικές αλλαγές στη διάρκεια της όψιμης ωοθυλακικής φάσης, πριν παρατηρηθεί αύξηση της προγεστερόνης στον ορό. Ειδικότερα, αναφέρθηκε αύξηση των υποπυρηνικών κενοτοπίων και της διαμέτρου των αδένων, αλλαγή στο πληθικό κροσσωτών - μη κροσσωτών κυττάρων, υπέρ των κροσσωτών, καθώς και αξιοσημείωτη ανάπτυξη της επιφάνειας και των κυτταροπλασματικών οργανιδίων των επιθηλιακών κυττάρων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Papanikolaou et al⁽¹¹⁾ ερεύνησαν την επίδραση της διέγερσης των ωοθηκών κατά την IVF, στη διάρκεια της όψιμης ωοθυλακικής φάσης, στην ιστολογική δομή του ενδομητρίου και στην έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων. Έντεκα γυναίκες οι οποίες παρουσίαζαν προβλήματα υπογονιμότητας έλαβαν μέρος σε πρόγραμμα IVF και δέχθηκαν ωοθηκική διέγερση με ανταγωνιστή GnRH και ανασυνδυασμένη FSH.

Οι ασθενείς μελετήθηκαν πρώτα σε φυσιολογικό κύκλο και κατόπιν σε κύκλο διέγερσης των ωοθηκών για IVF. Η ιστολογική εξέταση των βιοψιών σε φυσιολογικό και διεγερμένο κύκλο δεν έδειξε διαφορές, με απουσία εκκριτικών αλλαγών. Όμως, σε διεγερμένους κύκλους η έκφραση των υποδοχέων της προγεστερόνης στους αδένες και στο στρώμα ήταν αυξημένη σε σχέση με τους φυσιολογικούς κύκλους, ενώ των υποδοχέων οιστρογόνων ήταν μειωμένη στους αδένες.

Στους IVF κύκλους, οι μετρήσεις των επιπέδων ορού της προγεστερόνης, αν και παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα, ήταν συγκριτικά υψηλότερες από ότι σε μη διεγερμένους κύκλους.

Παρά το γεγονός ότι η μελέτη αυτή δεν έδειξε ιστολογικές αλλαγές συμβατές με την ωχρινική φάση, στους κύκλους στους οποίους έγινε διέγερση των ωοθηκών για IVF, η έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων στο ενδομήτριο ήταν όμοια μ' αυτήν η οποία περιγράφεται στις πρώτες ημέρες της ωχρινικής φάσης ενός φυσιολογικού κύκλου. Για το προφίλ αυτό των στεροειδών υποδοχέων μπορεί να είναι υπεύθυνες οι αυξημένες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στην όψιμη ωοθυλακική φάση.

Η έκφραση των στεροειδικών υποδοχέων του ενδομητρίου σε φυσιολογικό και σε διεγερμένο κύκλο

Στο ανθρώπινο ενδομήτριο οι συγκεντρώσεις των υποδοχέων των οιστρογόνων (ER) και της προγεστερόνης (PR) υφίστανται χαρακτηριστικές αλλαγές στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, ως απάντηση στις μεταβολές του ορμονικού περιβάλλοντος.^(12,13) Η άμεση διαθεσιμότητα των ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων για τους παραπάνω υποδοχείς επιτρέπει την διαφοροποίηση των υποδοχέων σε αδενικούς και σε υποδοχείς των κυττάρων του στρώματος. Ωστόσο, πριν την ανάπτυξη των αντισωμάτων αυτών των υποδοχέων, ένας μεγάλος αριθμός ανοσοϊστοχημικών μελετών εξέτασε την έκφραση των υποδοχέων αυτών σε δείγματα ανθρώπινου ενδομητρίου, στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου.⁽¹⁴⁾

Η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων (ER) στο ενδομήτριο

Η δράση των οιστρογόνων ασκείται μέσω της σύνδεσης τους με τους οιστρογονικούς υποδοχείς ERα και ERβ. Οι υποδοχείς ERα και ERβ ανήκουν στους παράγοντες που εντοπίζονται στον πυρήνα του κυττάρου, οι οποίοι ευθύνονται για την μεταγραφή του γενετικού υλικού (DNA).

Οι περισσότερες μελέτες πάνω στην έκφραση των ER στο ενδομήτριο εκτιμούν τον ERα^(15,16,17) καθώς ο ERβ έχει αναγνωρισθεί σχετικά πρόσφατα, ενώ είναι δύσκολο να επιτευχθεί χρώση γι' αυτόν, λόγω της έλλειψης ειδικών αντισωμάτων.⁽¹⁸⁾

Σε φυσιολογικούς κύκλους, η μέγιστη έκφραση των ERα και ERβ παρατηρείται κατά την ωοθυλακική φάση και τις πρώτες τρεις (3) μέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία (ERα) στα επιθηλιακά και στα στρωματικά κύτταρα. Στη διάρκεια της μέσης και της όψιμης εκκριτικής φάσης, η έκφραση των υποδοχέων των ER παρουσιάζει αξιοσημείωτη πτώση στα επιθηλιακά και στα στρωματικά κύτταρα (εικόνα 1).

Σε κύκλους διέγερσης των ωοθηκών οι μεταβολές

των υποδοχέων των οιστρογόνων είναι λιγότερο σαφείς και αφορούν κυρίως την ωχρινική φάση. Έχει περιγραφεί ότι και οι δύο υποδοχείς μειώνονται ενώ οι αδενικοί ER αυξάνονται.^(19,20) Αρκετοί συγγραφείς συμφωνούν στο ότι οι υποδοχείς των οιστρογόνων παρουσιάζουν χαμηλή έκφραση στους αδένες και στο στρώμα σ' όλη τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, σε διεγερμένους κύκλους.^(8,21) Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για τους υποδοχείς των οιστρογόνων κατά την ωοθυλακική φάση.

Η έκφραση των υποδοχέων της προγεστερόνης (PR) στο ενδομήτριο

Σε φυσιολογικούς κύκλους οι υποδοχείς της προγεστερόνης στα επιθηλιακά και στα κύτταρα του στρώματος είναι στα υψηλότερα επίπεδα στη διάρκεια της μέσης και όψιμης ωοθυλακικής φάσης και για τις τρεις ακόλουθες μέρες μετά την ωοθυλακιορξία, όπως συμβαίνει και με τους οιστρογονικούς υποδοχείς.^(16,17,22,23) Στη διάρκεια της μέσης και της όψιμης ωχρινικής φάσης, σε αντίθεση με τους οιστρογονικούς υποδοχείς, η έκφραση των υποδοχέων της προγεστερόνης (PR) μειώνεται αισθητά στα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά όχι στα κύτταρα του στρώματος (εικόνα 1). Οι υποδοχείς κατά τη διάρκεια της όψιμης ωχρινικής φάσης είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμοι στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου.

Σε διεγερμένους κύκλους οι PR στα αδενικά και στα στρωματικά κύτταρα βρέθηκαν μειωμένοι στην μετα-ωοθυλακιορρηκτική και στην ωχρινική φάση. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε ότι η μείωση της έκφρασης των PR των επιθηλιακών κυττάρων αρχίζει 2 μέρες νωρίτερα (18^η ημέρα) σε διεγερμένους κύκλους από ότι σε φυσιολογικούς (20^η ημέρα).^(8,21)

ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα των δύο διαθέσιμων μελετών, οι οποίες αφορούν το ενδομήτριο κατά την ωοθυλακική φάση σε διεγερμένο κύκλο, είναι εν μέρει αντικρουόμενα. Ο Marchini και οι συνεργάτες του⁽¹⁰⁾ οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η ωοθηκική διέγερση με GnRH αγωνιστές και εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες είναι ικανή να προκαλέσει πρόωρα εκκριτικά φαινόμενα, ακόμα και στην ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η μελέτη αυτή μπορεί να υποστεί κριτική σχετικά με την χρονική στιγμή διενέργειας των βιοψιών, τα αίτια της υπογονιμότητας σε κάθε ομάδα και τις μετρήσεις της προ-ωοθυλακιορρηκτικής προγεστερόνης. Επίσης, οι βιοψίες στον φυσιολογικό και στον διεγερμένο κύκλο δεν αφορούσαν την ίδια γυναίκα.

Η μελέτη του Papanikolaou και των συνεργατών του,⁽¹¹⁾ από την άλλη πλευρά, έδειξε ότι σε κύκλους στους οποίους χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές της

GnRH δεν έχουν διαπιστωθεί εκκριτικές αλλαγές πριν την χορήγηση της χοριακής γοναδοτροπίνης. Ωστόσο, ταυτόχρονα παρατηρήθηκε ότι ο φαινότυπος των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων κατά το στάδιο αυτό παρουσιάζει ομοιότητα με τον φαινότυπο των πρώτων ημερών της ωχρινικής φάσης.

Για να εξηγηθεί η σημασία των παραπάνω ευρημάτων, έχει γίνει η υπόθεση ότι τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης οδηγούν σε έκφραση των υποδοχέων της προγεστερόνης, κατά την πρόωμη ωοθυλακική φάση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπερωριμότητα του ενδομητρίου στην όψιμη ωοθυλακική φάση, ακόμα και με φυσιολογικές τιμές προγεστερόνης.⁽⁴⁾

Θα ήταν ενδιαφέρον να πραγματοποιηθούν μελέτες με σκοπό να δώσουν απάντηση σε μια σειρά από ερωτήματα που αφορούν την ιστολογία του ενδομητρίου κατά την ωοθυλακική φάση. Για παράδειγμα, εάν υπάρχουν διαφορές στην έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών στο στρώμα και στους αδένες του ενδομητρίου στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης κατά την διέγερση των ωοθηκών και σε ποια χρονική στιγμή αυτές εκδηλώνονται. Επίσης, θα μπορούσε να ερευνηθεί εάν η έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών συνδέεται με την έκθεση του ενδομητρίου στην οιστραδιόλη και στην προγεστερόνη στη διάρκεια της διέγερσης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα παρουσίαζε και η επιβεβαίωση ή όχι των ευρημάτων της μελέτης του Papanikolaou και των συνεργατών του.⁽¹¹⁾

Summary

Kirou D, Kolibianakis E, Bontis I, Tarlatzis B. Expression of steroid-hormone endometrial receptors, during the follicular phase in patients undergoing ovarian stimulation
Helen Obstet Gynecol 18(4):272-278, 2006

The biological role of endometrium is to provide an environment for the implantation and development of the embryo. In order to achieve this task, endometrium undergoes regular cyclic changes. It is well known that these changes are regulated by ovarian steroids, through their direct action on their endometrial receptors. The low implantation rate following ovarian stimulation has led to the hypothesis that decreased endometrial receptivity might be responsible for the high implantation failure in IVF. Most studies in stimulated cycles focus on luteal phase. Up to date, there is limited information available in the literature concerning the status of endometrial steroid receptors in the follicular phase of patients undergoing stimulation. In order to understand the critical period of implantation, attention should be paid equally in both luteal phase and follicular phase of an IVF cycle.

Key words: endometrial receptors, IVF, follicular phase

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dockery P. The fine structure of the mature human endometrium. In: Glasser SR, Aplin JD, Giudice LC and Tabibzadeh S (Eds). The endometrium, London, Taylor&Francis 2002; pp.21-38.
2. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil* 2000; 55(suppl):101-108.
3. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Human Reprod* 2003; 9:515-522
4. Kolibianakis EM, Devroey P. The luteal phase after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2002; 5 Suppl(1):26-35.
5. Bentin-Ley U, Sjogren A, Nilson L, Hauberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Human Reprod* 1999; 14(2):515-20.
6. Damarico MA, Lesnick TG, Lessey BA, Kowalic A, Mandelin E, Seppala M, Rosenwaks Z. Endometrial markers of uterine receptivity utilizing the donor oocyte model. *Human Reprod* 2001; 16(9):1893-9.
7. Mirkin S, Arslan M, Churikov D, Corica A, Diaz JL, Williams S, Bocca S, Dehmyal S. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Human Reprod* 2005 Aug; 20(8):2104-17.
8. Develioglou OH, Hsiu JG, Nikas G, Toner JP, Oehninger S, Jones HW. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. *Fertil Steril* 1999; 71:1040-1047.
9. Pritts EA, Atwood AK. Luteal support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Review. Human Reprod* 2002 Sept; 17(9):2287-89.
10. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, Losa G, Ghisletta M, Candiani GB. Secretory changes in preovulatory endometrium during controlled ovarian hyperstimulation with buserelin acetate and human gonadotropins. *Fertil Steril* 1991; 55:717-21.
11. Papanikolaou EG, Bourgain C, Kolibianakis E et al. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Human Reproduction* 2005; 20(6)1541-1547.
12. Snijders M, DeGoeij A, Debet-Te Baerts MJC, Rousch MJ, Koudstaal J, Bosman FT. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil* 1992; 94:363-371.
13. Mertens HG, Heineman M, Theunissen P, De Jong FH, Evers JL. Androgen, oestrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 2001; 98:58-65.
14. Taylor A, Guzail M, Wahab M, Thompson JR, Al-Azawi FH. Quantitative histomorphometric analysis of gonadal steroid receptor distribution in the normal human endometrium through the menstrual cycle. *Histochem Cell Biol* 2005 Jun; 123(4-5):463-74. Epub 2005 May 12.
15. Press MF, Nousek-Goebl N, King WL, Herbst AL, Greene GL. Immunohistochemical assessment of oestrogen receptor distribution in the human endometrium throughout the menstrual cycle. *Lab Invest* 1984; 51:495-503.
16. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin End Met* 1988; 86:1379-86.
17. Garcia E, Bouchard P, DeBrux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, Milgrom E, Perrot-Applanat M. Use of immunochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 67:80-87.
18. Leece G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot -Applanat M. Presence of oestrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86:1379-86.
19. Hadi FH, Chantler E, Anderson E, Nicholson R, McClelland RA, Seif MW. Ovulation induction and endometrial steroid receptors. *Hum Reprod* 1994; 9:2405-10.
20. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13:3203-5.
21. Bourgain C, Ubaldi F, Tavaniotou A, Smitz J, Van Steirteghem AC, Devroey P. Endometrial hormone receptors and proliferation index in the periovulatory phase of stimulated embryo transfer cycles in comparison with natural cycles and relation to clinical pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2002; 78:237-44.
22. Press M.F, Udove JA, Greene GL. Progesterone receptor distribution in the human endometrium. Analysis using monoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Am J Pathol* 1988; 131:112-124.
23. Bergeron C, Ferenczy A, Toft DO, Schneider W, Shyamala G. Immunocytochemical study of progesterone receptors in the human endometrium during the menstrual cycle. *Lab Invest* 1988; 59:862-9.