

Ο ρόλος του πατέρα στην προεκλαμψία*

Γ. Βαμβάκου
Β. Κατού
Χ. Βαρούνης
Κ. Θωμόπουλος
Θ. Μακρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προεκλαμψία (ΠΕ) αποτελεί μία από τις κυρίαρχες αιτίες μητρικής και εμβρυικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, με ρυθμό επίπτωσης που ποικίλλει μεταξύ 2-5% στο Δυτικό κόσμο. Οι ακριβείς αιτίες της νόσου παραμένουν κατά κύριο λόγο άγνωστες, εξαιτίας του σύμπλοκου παθοφυσιολογικού μηχανισμού του νοσήματος. Γενετικές, περιβαλλοντικές και επιγενετικές παράμετροι έχουν ενοχοποιηθεί από πολλούς ερευνητές ως υπεύθυνοι παράγοντες στην παθογένεση της ΠΕ. Πρόσφατη βιβλιογραφία δίνει μεγάλη σημασία στο ρόλο του πατέρα. Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός του ρόλου του πατέρα καθώς και ο βαθμός που ενδεχόμενα επηρεάζει παραμένει υπό διερεύνηση. Σε αυτό το ενημερωτικό άρθρο σκοπεύουμε να παρουσιάσουμε τα κύρια δεδομένα και τις πρόσφατες εξελίξεις από την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο του πατέρα στην ΠΕ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προεκλαμψία (ΠΕ) αποτελεί μία από τις κυρίαρχες αιτίες μητρικής και εμβρυικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και ως εκ τούτου αποτελεί μία κατάσταση υψηλού κινδύνου για την εγκυμοσύνη. Οι ρυθμοί επίπτωσης στις ΗΠΑ, τον Καναδά και τη Δυτική Ευρώπη ποικίλλουν μεταξύ 2-5%. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, σοβαρές μορφές ΠΕ και εκλαμψίας είναι περισσότερο συχνές με συχνότητα που ποικίλλει από το χαμηλό ποσοστό του 4% για όλες της εγκυμοσύνες έως το υψηλό ποσοστό του 18% σε κάποιες περιοχές της Αφρικής^{1,2}. Περιστατικά παρ' ολίγον θανάτου της μητέρας (maternalnear-misscases) ήταν 8 φορές πιο συχνά σε γυναίκες με ΠΕ και αυξημένα έως και 60 φορές σε γυναίκες με εκλαμψία σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΠΕ ή εκλαμψία, αντίστοιχα³. Σοβαρές επιπλοκές της ΠΕ όπως ρήξη ήπατος, αποκόλληση πλακούντα, πνευμονικό οίδημα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει το θάνατο της μητέρας⁴. Πιστεύεται ότι γενετικοί, περιβαλλοντικοί, και επιγενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεση της ΠΕ, αλλά η ακριβής αιτιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη. Συνεχώς αυξανόμενη βιβλιογραφία πιθανολογεί ότι γενετικοί παράγοντες που προέρχονται από τον πατέρα μπορεί να είναι πολύ σημαντικοί στην παθολογική πλακουντοποίηση και την εμφάνιση ΠΕ. Ωστόσο, φαίνεται ότι κληρονομήσιμοι παράγοντες

της ΠΕ δεν είναι καθόλα κατανοητοί. Συχνά οι κλινικοί ιατροί θεωρούν την ΠΕ ως νόσο της μητέρας, παρά το γεγονός αποτελεί νόσο του εμβρύου και της μητέρας. Σε αυτή την ανασκόπηση προσπαθήσαμε να αναζητήσουμε πατρικούς παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση της ΠΕ και να παρουσιάσουμε τα υπάρχοντα δεδομένα με εύληπτο και κατανοητό τρόπο.

ΟΡΙΣΜΟΙ

Σύμφωνα με το National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁵, η ΠΕ ορίζεται ως η ύπαρξη πρωτο-εμφανιζόμενης υπέρτασης μετά από 20 εβδομάδες με συνοδό σημαντική πρωτεϊνουρία (λόγος πρωτεΐνης ούρων: κρεατινίνης μεγαλύτερος από 30 mg/mmol ή πρωτεΐνη μεγαλύτερη από 300 mg σε 24-ωρη συλλογή ούρων). Η σοβαρή ΠΕ ορίζεται ως η ΠΕ με σοβαρή υπέρταση και/ή συμπτώματα, και/ή βιοχημικές και/ή αιματολογικές διαταραχές. Το σύνδρομο HELLP αποτελείται από αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Η πιο σοβαρή υπερτασική διαταραχή στην κύηση είναι η εκλαμψία, μία κατάσταση με σπασμούς που συσχετίζεται με την παρουσία της ΠΕ. Η πρώιμη ΠΕ, δηλαδή η εμφάνιση της ΠΕ σε κύηση <34 εβδομάδων αποτελεί πιο σοβαρή διαταραχή σε σχέση με την όψιμη ΠΕ που εμφανίζεται σε κύηση >36 εβδομάδες⁶.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί στην εμφάνιση της ΠΕ, όπως το οικογενειακό ιστορικό, η μητρική παχυσαρκία και το προηγούμενο ιστορικό υπέρτασης της κύησης. Επίσης, οι πολλαπλές κύσεις και η υψηλή αρτηριακή πίεση φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου.

Η διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, η ανεπαρκής ανάπτυξη του πλακούντα και η εισβολή της τροφοβλάστης, η ισχαιμία του πλακούντα, το οξειδωτικό stress και η θρόμβωση αποτελούν παράγοντες που εμπλέκονται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ανάπτυξης της νόσου.

Νωρίς κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης, κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης του πλακούντα, εξωλαχνωτοί τροφοβλάστες εμβρυικής προέλευσης εισβάλλουν στις μητρικές σπειροειδείς

αρτηρίες του φθαρτού υμένα και του μυομητρίου. Αυτές οι εισβάλλουσες κυτταροτροφοβλάστες αντικαθιστούν το ενδοθηλιακό στρώμα των μητρικών σπειροειδών αρτηριών, μεταμορφώνοντας τες από μικρά, υψηλής αντίστασης αγγεία σε αγγεία υψηλής χωρητικότητας, τα οποία είναι ικανά να παρέχουν ικανή αιμάτωση στον πλακούντα και να παρέχουν στο έμβρυο μεγάλη ποσότητα αίματος⁷. Νωρίς κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, οι τροφοβλαστικές κοίτες λειτουργούν σχεδόν ως βαλβίδες ρυθμίζοντας την αιματική ροή στο μεσο-λαχνωτό χώρο, προστατεύοντας το έμβρυο από τη δυναμική αιματική ροή της μητέρας⁸. Αγγειακές αλλαγές μπορεί να ακολουθήσουν την εισβολή των τροφοβλαστών, υπονοώντας ότι η τροφοβλάστη στο διάμεσο χώρο παίζει ρόλο στην πρώιμη διακοπή, πιθανόν λόγω έκκρισης πρωτεολυτικών ενζύμων.

Ο σχηματισμός των αιματικών αγγείων είναι πολύ σημαντικός όσον αφορά στην επιτυχή πλακουντοποίηση και αποτελεί ένα πολύ κρίσιμο βήμα, δεδομένου ότι απαιτείται να υπάρχει επαρκής αγγείωση του πλακούντα. Χωρίς αυτά, επιτυχής ανάπτυξη και λειτουργία του πλακούντα δεν είναι δυνατό να υφίσταται.

Ένας από τους πιο σημαντικούς αγγειογενετικούς παράγοντες είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης (VEGF). Εκφράζεται στην εμβryo-μητρική διασύνδεση, ειδικότερα στα μητρικά επιθηλιακά κύτταρα κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης.

Η υποξία επάγει την νεοαγγείωση και υπερεκφράζεται ο VEGF. Η νεοαγγείωση διορθώνει την ιστική οξυγόνωση και ακολούθως ελαττώνεται η έκφραση του VEGF. Αυτό αποτελεί έναν σημαντικό ομοιοστατικό μηχανισμό, επειδή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης η τάση του οξυγόνου στις τροφοβλαστικές λάχνες είναι χαμηλή⁹. Η συμπεριφορά της τροφοβλάστης κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης επηρεάζεται από εξωκυττάρια πρωτεΐνες της θεμέλια ουσίας, οι οποίες συνδέονται με τα κύτταρα μέσω κατάλληλων υποδοχέων που ονομάζονται πρωτεΐνες πρόσδεσης. Οι κύριες 4 οικογένειες είναι οι καδχερίνες, οι ιντεγκρίνες, η υπερ-οικογένεια των ανοσοσφαιρινών και οι σελεκτίνες. Η Ε-καδχερίνη είναι πολύ σημαντική στην διαφοροποίηση των κυτταρικών τροφοβλαστών σε συγκύτιο-τροφοβλάστη, και οι ιντεγκρίνες ευθύνονται για την προσκόλληση στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία¹⁰.

Η προσδετική ικανότητα των ιντεγκρινών προ-

καλείται από ένα συνδυασμό των α- και β-υπομονάδων, ενώ η μετακίνηση ή η δεισδυτική συμπεριφορά της τροφοβλάστης σχετίζεται με αλλαγή στην έκφραση της ιντεγκρίνης. Στην ΠΕ, η αλλαγή της ιντεγκρίνης από τις τροφοβλάστες είναι παθολογική.

Είναι αρκετά γνωστό ότι στην ΠΕ τα ελεύθερα κυκλοφορούντα λιπαρά οξέα αυξάνουν 15-20 εβδομάδες πριν την έναρξη της κλινικής νοσολογικής οντότητας¹¹. Η αυξημένη υπεροξειδωση των λιπιδίων μπορεί να αυξήσει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα στην πρωτεΐνη και να αυξήσει την ενσωμάτωση των λιπαρών οξέων στις ενδοθηλιακές κυτταρικές μεμβράνες. Μία αύξηση στην ενδοθηλιακή διαπερατότητα στο νεφρικό σπείραμα οδηγεί σε πρωτεϊνουρία, και μία αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών στη συστηματική κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσει σε διάμεσο οίδημα, και τα δύο από τα οποία αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της ΠΕ.

Τα υπεροξειδία των λιπιδίων και προϊόντα οξειδωσης επάγουν τη γένεση της θρομβίνης και τη μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης III που μαζί μπορούν να οδηγήσουν σε εύκολο σχηματισμό θρόμβου. Τα υπεροξειδία των λιπιδίων επίσης αναστέλλουν τη συνθετάση PGI₂, η οποία μειώνει την παραγωγή της PGI₂.

Ο αυξημένος λόγος TXA₂/PGI₂ δρα συνεργιστικά με τα χαμηλά επίπεδα NO (λόγω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας), συνεισφέροντας σε αυξημένη αγγειοσύσπαση, προάγοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ελατώνοντας την μητροπλακουντιακή αιματική ροή^{12,13}.

Επίσης, σε φυσιολογική κύηση οι κυτταρικοί τροφοβλάστες, που εισβάλλουν στον φθαρτό υμένα καταστέλλουν την έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας MHC κατηγορία II HLA-A. Αντ' αυτού, εκφράζουν αντιγόνο μη-κατατασσόμενο τάξης I HLA-G, το οποίο με τη σειρά του προάγει τη διείσδυση της κυτταρικής τροφοβλάστης στη μήτρα και αναστέλλει τη λειτουργία των φυσικών φονικών κυττάρων (NK), και ως εκ τούτου διατηρούν την ανοσολογική ισορροπία μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου. Σε μερικές από τις κυτταρικές τροφοβλάστες σε γυναίκες με ΠΕ έχει αναφερθεί έλλειψη HLA-G, που πιθανολογεί διαταραχή στην προσαρμογή του ανοσοποιητικού συστήματος και το οποίο δύναται να συνεισφέρει στην παθογένεια της νόσου¹⁴.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ

Δεν υπάρχουν μεταanalύσεις για το ρόλο του πατέρα στην προεκλαμψία, με εξαίρεση μια μετα-άλυση σχετικά με τις επιδράσεις των αντιπατρικών ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντισωμάτων στην εξέλιξη της κύησης¹⁵. Από τη στιγμή που η γνήσια προεκλαμψία είναι κυρίως μια νόσος της πρώτης κύησης, η πολυτοκία έχει μια προστατευτική δράση, που εξαφανίζεται αιφνίδια με την αλλαγή του συντρόφου. Είναι γνωστό ότι τα HLA-G που εκφράζονται στον εισβάλλοντα κυτταροτροφοβλάστη είναι σημαντικά για τις αγγειακές μεταβολές στο πλακουντιακό υπόστρωμα. Είναι εμφανές ότι κάθε κύηση σχετίζεται με μια ειδική ανοσοαλληλο-αντίδραση που αφορά το μητρικό NK κύταρο, που αλληλεπιδρά με το πατρικό HLA. Αυτές οι γυναίκες που στερούνται τα περισσότερα ή όλα τα ενεργοποιημένα KIRS (AA γονότυπο), όταν το έμβρυο έχει HLA-C που ανήκει στην HLA-C2 ομάδα, είναι υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία¹⁶.

Παρατεταμένη έκθεση σε πατρικά αντιγόνα σε σπερματικά υγρά έχει φανεί ότι επάγει τη μητρική ανοχή στο αλλογενές έμβρυο, το προστατεύει από την απόρριψη και μειώνει την πιθανότητα προεκλαμψίας¹⁷. Ερευνητές υπέθεσαν ότι αυξημένη κολπική και/ή στοματική έκθεση σε πατρικά αντιγόνα που περιέχονται στο σπέρμα θα μπορούσε να αυξήσει τη μητρική ανοχή στο εμβρυϊκό αλλομόσχευμα και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε χαμηλότερο κίνδυνο για προεκλαμψία. Η προεκλαμψία είναι σημαντικά συχνότερη σε γυναίκες που έχουν λάβει ωάρια από δότες ωαρίων σε σχέση με γυναίκες με αυτόλογα ωοκύτταρα που έκαναν in vitro γονιμοποίηση¹⁸. Επιπλέον οι Saiti και Sakai¹⁹ ανέδειξαν τον υψηλότερο κίνδυνο για προεκλαμψία σε κύσεις με χειρουργικά ενδοκυτταροπλασματική έγχυση ληφθέντος σπέρματος από αξωοσπερμικούς συντρόφους. Οι Kho και συνεργάτες²⁰ ανέφεραν ότι μια βραχείας διάρκειας σεξουαλική σχέση ήταν πιο συχνή σε γυναίκες με προεκλαμψία σε σχέση με μη επιπλεγμένες κύσεις. Οι Saftas και συνεργάτες²¹ στην ανάλυσή ενός μεγάλου πληθυσμού έδειξαν ότι οι άτοκες γυναίκες που είχαν προηγούμενη κύηση με τον ίδιο πατέρα, είχαν 50% χαμηλότερο κίνδυνο για προεκλαμψία σε σχέση με γυναίκες εγκυμονούσες για πρώτη φορά.

Προφανώς η προστατευτική δράση μιας μακροχρόνιας σεξουαλικής σχέσης εξηγείται από τη

μητρική βλεννώδη αντοχή στα πατρικά αντιγόνα. Στις γυναίκες η εκσπερμάτιση εναποτίθεται στον τράχηλο και στον κόλπο, αλλά η έκταση, στην οποία το σπερματικό υγρό φυσιολογικά διεγείρει τη σύνθεση φλεγμονωδών κυτοκινών ή τη λευκοκυτταρική διήθηση σε οποιοδήποτε σημείο του ανθρώπινου θηλυκού σωλήνα παραμένει ασαφής²². Όπως έδειξαν οι Wang και συνεργάτες, η υπέρταση κύησης και η προεκλαμψία είναι πιο συχνές σε γυναίκες, στις οποίες εμφυτεύθηκε ένα ωοκύτταρο γονιμοποιημένο με χειρουργικά ληφθέν σπέρμα, παρά με σπέρμα του συντρόφου τους μετά από τη συνουσία²³. In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα κύτταρα του ανθρώπινου θηλυκού αναπαραγωγικού συστήματος μπορούν να ανταποκριθούν στο σπερματικό πλάσμα με αυξημένη έκκριση IL-8 και εκκριτικού λευκοκυτταρικού πρωτεασικού αναστολέα (SLPI secretory leukocyte protease inhibitor) από ιστούς τραχήλου εμβασπισμένους σε καλλιεργητικό υλικό. Το σπερμικό TGF- β έχει αποδειχθεί ότι είναι ο κύριος διεγερτικός παράγοντας στη μετά τη συνουσία φλεγμονώδη απόκριση της μητέρας και είναι πιθανό να είναι απαραίτητο για την επαγωγή άνοσης αντοχής στα σπερμικά αντιγόνα. Εκτός από την αναστολή παθολογικής ανοσίας στα σπερματοζώαρια, αυτά τα γεγονότα εμπλέκονται και στην έναρξη μιας κατάλληλης θηλυκής άνοσης ανταπόκρισης στην εμφύτευση του εμβρύου, αφού πολλά σπερματικά αντιγόνα μοιράζονται με το κύημα²⁴.

Επιπρόσθετα η χρήση μεθόδων αντισύλληπτικού φραγμού έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά προεκλαμψίας. Αυτό φάνηκε από τη μελέτη των Hernandez και συνεργατών που συνέκριναν το ιστορικό αντισύλληψης και αναπαραγωγικής δραστηριότητας σε 73 εγκυμονούσες με προεκλαμψία και 70 εγκυμονούσες χωρίς προεκλαμψία. Η αναλογία πιθανοτήτων για προεκλαμψία ανέδειξε έναν κατά 2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία σε περίπτωση χρήσης μεθόδων φραγμού για αντισύλληψη, σε σχέση με γυναίκες που χρησιμοποιούσαν τις υπόλοιπες μεθόδους αντισύλληψης. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι η έκθεση στα πατρικά σπερματικά αντιγόνα είναι προστατευτική έναντι της ανάπτυξης της προεκλαμψίας²⁵.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η προχωρημένη πατρική ηλικία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας στη μητέρα, όταν ο πατέρας είναι >45 ετών²⁶ ή <25 ετών. Οι μηχανισμοί των αυξημένων πατρικών ηλικιών

δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί. Ίσως η παρατεταμένη βλάβη του DNA ή αλλαγές στις συνθήκες έκθεσης του σπέρματος θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνα για τη σχετιζόμενη με την πατρική ηλικία προεκλαμψία. Παρόλο που δεν είναι ξεκάθαρο πώς συμβάλλει στον κίνδυνο προεκλαμψίας, η αλληλεπίδραση μεταξύ πατρικού και μητρικού αποτυπώματος και της σπερματικής βιολογικής φθοράς, ακολουθούμενα από βραχυσμένα χρωμοσωματικά τελομερή θα μπορούσε να προκαλέσει την απενεργοποίηση όλου του δικτύου σημάτων που εμπλέκονται στην αιτιολογία της νόσου²⁷. Τα υψηλά ποσοστά προεκλαμψικών κύσεων σε νεαρούς πατέρες επισημαίνουν υψηλή επιβλαβή περιβαλλοντική έκθεση του DNA. Επιπλέον πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια επιβεβαιώνουν τα ως άνω επιδημιολογικά δεδομένα.

Σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη φάνηκε σχεδόν διπλασιασμός του κινδύνου της προεκλαμψίας που σχετίζεται με τη φυλή²⁸. Έχει φανεί ότι τα ποσοστά προεκλαμψίας ήταν χαμηλότερα στην περίπτωση ασιατικής πατρότητας. Επιπλέον μια διαφορετική πατρική και μητρική εθνικότητα σχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά προεκλαμψίας. Σύμφωνα με τον Caughey και συνεργάτες, για κάθε 1000 κύσεις θα υπήρχαν περίπου 10 λιγότερες περιπτώσεις προεκλαμψίας στα πλαίσια ασιατικής πατρότητας και 5 περισσότερες περιπτώσεις προεκλαμψίας στα πλαίσια γονικής εθνικής διαφοροποίησης²⁹. Αυτές οι διαφορές μπορεί να βοηθήσουν περαιτέρω στη μελέτη των αιτιών της προεκλαμψίας.

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι γενετικές επιδράσεις της προεκλαμψίας ευθύνονται για περίπου 31% της διακύμανσης στην προδιάθεση για εμφάνιση προεκλαμψίας, ενώ το περιβάλλον ευθύνεται για το 63%³⁰. Μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι οι άνδρες που είχαν την πατρότητα σε μια προεκλαμψτική κύηση έχουν διπλάσια πιθανότητα να έχουν την πατρότητα μιας προεκλαμψτικής κύησης με μι διαφορετική γυναίκα. Οι μελέτες γύρω από το πατρικό οικογενειακό ιστορικό για υπέρταση και καρδιαγγειακές νόσους αντικατοπτρίζουν μια ομάδα γονιδίων που μεταφέρονται στην εμβryo-πλακουντιακή μονάδα μέσω του πατέρα³¹. Μερικοί συγγραφείς σχετίζουν τις γενετικές θρομβοφιλίες με μια γκάμα επιπλοκών των κύσεων. Πολυμορφισμοί μονήρων νουκλεοτιδίων στο γονίδιο IGF2, που κωδικοποιεί τον πατρικά εκφραζόμενο «insulin like growth factor II» (ένα

σημαντικό αυξητικό παράγοντα που εμπλέκεται στη διήθηση και την πλακουντιακή λειτουργία), σχετίζονται με ένα πλήθος επιπλοκών κύησης³¹.

Πίνακας 1. Όρια ήπιας, μέτριας και σοβαρής υπέρτασης σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

	Ήπια Υπέρταση	Μέτρια Υπέρταση	Σοβαρή Υπέρταση
Διαστολική πίεση	90-99	100-109	≥ 110
Συστολική πίεση	140-149	150-159	≥ 160

Υπάρχουν πολλοί πιθανοί τρόποι, με τους οποίους συγκεκριμένοι ιοί και συγκεκριμένα ο κυτταρομεγαλοϊός, μπορούν να οδηγήσουν σε επιπλοκές κύησης και συγκεκριμένα σε προεκλαμψία. Το αρσενικό ουροποιογεννητικό σύστημα είναι μεγάλη δεξαμενή για τον κυτταρομεγαλοϊό που θα μπορούσε να αλλάξει τα επίπεδα κυτοκινών στο σπερματικό υγρό επηρεάζοντας δυσμενώς την πατρική βλεννογονική ανοχή³⁰. Επιπλέον ο CMV έχει φανεί να εμποδίζει διάφορες πτυχές της λειτουργίας του κυτταροτροφοβλάστη, συμπεριλαμβανομένης της τροποποιημένης έκφρασης της ιντεγκρίνης και μειωμένης διήθησης τροφοβλάστης, και κατά ενδιάφέροντα τρόπο μειωμένη έκφραση της HLA-G. Ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να επιμείνει σε μια απώτερη φάση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και για αυτό το λόγο μπορεί να προκαλέσει χρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προεκλαμψία είναι ένα μείζον κλινικό πρόβλημα, του οποίου οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν ακόμα ξεκαθαριστεί επαρκώς. Υπάρχει σημαντική ποσότητα δεδομένων στη βιβλιογραφία, που εμπλέκει το ρόλο του πατέρα μέσω πολύπλοκων και ως ενός σημείου ανεπαρκώς κατανοητών διαδικασιών. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα, για να εδραιωθούν αιτιολογικές συσχετίσεις και να αναπτυχθούν περισσότερα επιθετικά προληπτικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα.

SUMMARY

Vamvakou G, Katsi V, Varounis Ch, Thomopoulos K, Makris Th. Paternity role in preeclampsia. Arterial Hypertension 2015; 24: 19-24.

Preeclampsia (PE) is one of the leading causes of

maternal and fetal morbidity and mortality, with incidence rates ranging between 2-5% in the Western World. The exact causes of the disease remain largely unknown, due to the complex pathophysiological mechanisms involved in the process. Genetic, environmental, and epigenetic parameters have been implicated by various authors as culprits for the pathogenesis of PE. Recent literature reports highlight the paternal role. Still the exact extent and mechanism remains elusive. In this systematic informative article, we attempt to present major data, regarding the paternal role in a concise and comprehensive manner.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Pre-eclampsia, Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J, eds. London: RCOG Press, 2003: 189-207.
2. Ronsmans C, Graham W. Maternal mortality: who, when, where, and why. Lancet 2006; 368(9542): 1189-1200.
3. Lindheimer M, Taler S, Cunningham F. ASH Position Paper: Hypertension in Pregnancy. J Clin Hypertens 2009; 11(4): 214-225.
4. Tannetta D, Sargent I. Placental Disease and the Maternal Syndrome of Preeclampsia: Missing Links? Curr Hypertens Rep. 2013; 15(6): 590-599.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Hypertension in pregnancy, The management of hypertensive disorders during pregnancy, Issued: August 2010 last modified: January 2011, NICE clinical guideline 107 guidance.nice.org.uk/cg107.
6. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG: Int J ObstetGy. 2014; 121: 14-24.
7. Wang A, Rana S, Karumanchi S. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. Physiology 2009; 24(3): 147-158.
8. Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of pre-eclampsia: Current concepts. AJOG 1998; 179(5): 1359-1375.
9. Wheeler T, Elcock C, Anthony F. Angiogenesis and the placental environment. Placenta. 1995; 16(3): 289-296.
10. Hynes R. The impact of molecular biology on models for cell adhesion. Bioessays. 1994; 16(9): 663-669.
11. Lorentzen B, Endresen M, Clausen T, et al. Fasting Serum Free Fatty Acids and Triglycerides are Increased Before 20 Weeks of Gestation in Women who Later Develop Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. 1994; 13(1): 103-109.
12. Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, et al. Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction. News Physiol Sci. 2001 Dec; 16: 282-6.
13. Wang Y, Alexander J. Placental pathophysiology in pre-eclampsia. Pathophysiology 2000; 6(4): 261-270.

14. Hara N, Fujii T, Yamashita T, et al. Altered Expression of Human Leukocyte Antigen G (HLA-G) on Extravillous Trophoblasts in Preeclampsia: Immunohistological Demonstration With Anti-HLA-G Specific Antibody "87G" and Anti-cytokeratin Antibody "CAM5.2". *Am J Reprod Immunol.* 1996; 36 (6): 349-358.
15. Lashley E, Meuleman T, Claas F. Beneficial or Harmful Effect of Antipaternal Human Leukocyte Antibodies on Pregnancy Outcome? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70(2): 87-103.
16. Hiby S. Combinations of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes Influence the Risk of Preeclampsia and Reproductive Success. *J Exp Med* 2004; 200(8): 957-965.
17. Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, et al. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2014; 101-102: 104-10.
18. Levron Y, Dviri M, Segol I, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211(4): 383.e1-383.e5.
19. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003; 59(2): 161-173.
20. Kho E, McCowan L, North R, et al. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol.* 2009; 82(1): 66-73.
21. Saftlas A. Abortion, Changed Paternity, and Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(12): 1108-1114.
22. Sharkey D, Macpherson A, Tremellen K, et al. Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (7): 491-501.
23. Wang J, Knottnerus A, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet.* 2002; 359(9307): 673-674.
24. Robertson S, Ingman W, O'Leary S, et al. Transforming growth factor β -a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57(1-2): 109-128.
25. Hernández-Valencia M, Saldaña Quezada L, Alvarez Muñoz M, et al. Barrier family planning methods as risk factor which predisposes to preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 2000; 68: 333-8.
26. Harlap S, Paltiel O, Deutsch L, et al. Paternal Age and Preeclampsia. *Epidemiology* 2002; 13(6): 660-667.
27. García-Ortiz L, Gutiérrez-Salinas J, Galaviz-Hernández C, et al. Probable association between preeclampsia/eclampsia and paternal age: a pilot study. *Ginecol Obstet Mex.* 2011; 79(4): 190-5.
28. Alderman BW, Sperling RS, Daling JR. An epidemiological study of the immunogenetic aetiology of pre-eclampsia. *Br Med J* 1986; 292(6517): 372-4.
29. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, et al. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 106(1):156-61.
30. Nilsson E, SalonenRos H, Cnattingius S, et al. The importance of genetic and environmental effects for preeclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG.* 2004; 111(3): 200-6.
31. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol.* 2011; 89(2): 126-32.