

Εισαγωγή

Τα σπερματοζωάρια τα οποία εγκαταλείπουν τον όρχι και εισέρχονται στην επιδιδυμίδα είναι μη λειτουργικοί γαμέτες. Κατά τη διέλευσή τους μέσα από την επιδιδυμίδα υφίστανται δομικές μεταβολές που τους προσδίδουν ικανότητα προωθητικής κίνησης και γονιμοποίησης του ωαρίου. Το σύνολο αυτών των μεταβολών ορίζεται ως ωρίμανση.

Η σημασία της κατανόησης της λειτουργίας της επιδιδυμίδας και της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων υποσημαίνεται εμφαντικά από το γεγονός ότι, σχεδόν 40% των υπογόνιμων ανδρών παρουσιάζει «ιδιοπαθή» διαταραχή της γονιμότητας, η οποία πιθανώς οφείλεται σε διαταραχές της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων. Η απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων αυτών των υπογόνιμων ανδρών οδηγεί σε μεθόδους υποστηριζόμενης αναπαραγωγής κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται «ανώριμα» σπερματοζωάρια. Παρά την επίτευξη κυήσεων, η χρήση σπερματοζωαρίων με ελλιπή ωρίμανση ίσως κρύβει κινδύνους μεταφοράς γενετικών ανωμαλιών στους απογόνους.

Ανατομική και ιστολογική εικόνα της επιδιδυμίδας

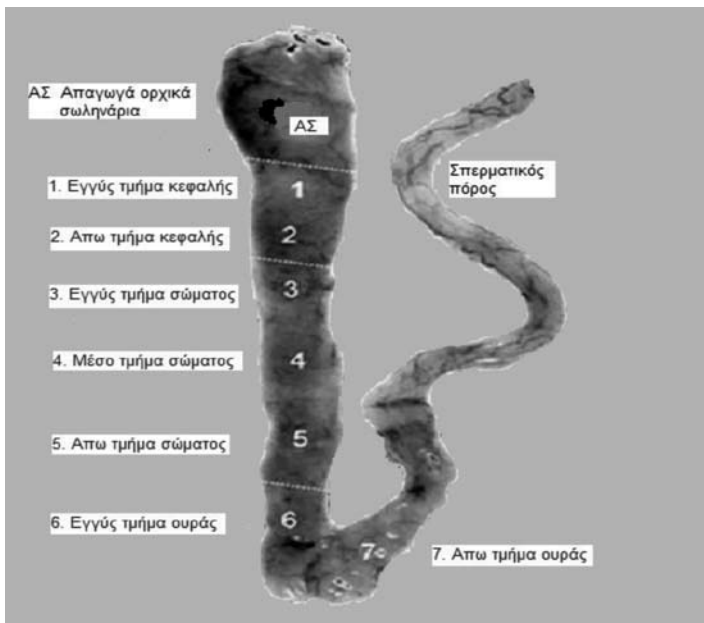
Η επιδιδυμίδα προέρχεται εμβρυολογικά από τους σωλήνες του Wolff και κατά την γέννηση αποτελείται κυρίως από μεσεγγυματικό ιστό. Ακολούθως επιμηκύνεται και περιελίσσεται και κατά την εφηβεία έχει την πλήρη ανατομική της μορφή, ενός πολυελισσόμενου σωλήνα του οποίου ο αυλός υπαλείφεται από επιθηλιακά κύτταρα. Η ανάπτυξη του πλήρως διαφοροποιημένου ενδοθηλίου δεν εξαρτάται μόνο από τα ανδρογόνα αλλά και από παράγοντες που έρχονται από τον όρχι με το υγρό που συνοδεύει τα σπερματοζωάρια.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την σημαντικότητα της αλληλεπίδρασης των μεσεγγυματικών κυττάρων με τα κύτταρα του ενδοθηλίου για τη μορφογένεση της επιδιδυμίδας. Επιθηλιακά κύτταρα των πόρων του Wolf που καλλιιεργήθηκαν με μεσεγγυματικά κύτταρα των σπερματοδόχων κύστεων διαφοροποιήθηκαν σε επιθηλιακά κύτταρα σπερματοδόχων κύστεων. Στην ανάπτυξη και ωρίμανση της

επιδιδυμίδας φαίνεται να συμμετέχουν ενεργά μόρια της υπερκοικογένειας του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης-β (TGF-β) και υποδοχείς της οικογένειας της τυροσινικής κινάσης.

Η επιδιδυμίδα στον άνθρωπο διαφέρει από την επιδιδυμίδα των περισσοτέρων θηλαστικών στο ότι η κεφαλή της αποτελείται, στο μεγαλύτερο μέρος της κεντρικά, από απαγωγά σωληνάρια τα περισσότερα από τα οποία ενώνονται για να σχηματίσουν κοινό πόρο από τον οποίο αρχίζει η επιδιδυμίδα. Στην περιοχή αυτή έχουν αναγνωριστεί επτά, τουλάχιστον, διαφορετικοί τύποι σωληναρίων με διαφορετικό επιθήλιο ο καθένας. Τα απαγωγά ορχικά σωληνάρια και η επιδιδυμίδα ακολουθούν ένα διφασικό πρότυπο ανάπτυξης αντίστοιχο του πρότυπου παραγωγής των ανδρογόνων κατά την εμβρυϊκή ζωή και την ενήβωση. Η επιδιδυμίδα του ανθρώπου διαφέρει επίσης στο ότι δεν έχει μια ευρεία περιοχή στην ουρά της που να λειτουργεί ως δεξαμενή αποθήκευσης των σπερματοζωαρίων.

Η ανθρώπινη επιδιδυμίδα είναι ένας περιελιγμένος σωλήνας ο οποίος έχει μήκος 6-7 μέτρα. Με βάση τις ιστολογικές διαφορές η επιδιδυμίδα χωρίζεται αδρά σε τρεις περιοχές: την κεφαλή, το σώμα και την ουρά (Εικόνα 1). Κάθε τμήμα της επιδιδυμίδας έχει διακριτές λειτουργίες με την κεφαλή και το σώμα να συμμετέχουν στην αρχική και τελική αντίστοιχα ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, ενώ η ουρά υπηρετεί κυρίως την αποθήκευση των, λειτουργικά, ώριμων σπερματοζωαρίων.



Εικόνα 1: Απεικόνιση της ανθρώπινης επιδιδυμίδας και τμηματική διάκριση της

Το ενδοθηλίο της επιδιδυμίδας του ενήλικα αποτελείται από αρκετούς τύπους κυττάρων. Διακρίνονται σε επικρατούντα, βασικά, διαυγή, στενά, κορυφαία και διαφανή με τα πρώτα να αποτελούν το 80% του συνόλου των κυττάρων και τα περισσότερα μελετηθέντα. Τα διαυγή, τα στενά και τα κορυφαία ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν H⁺-ATPάση και εκκρίνουν πρωτόνια στον αυλό της επιδιδυμίδας συμμετέχοντας στην ελάττωση του pH, ενώ τα διαυγή κύτταρα φαίνεται να συμμετέχουν επιπλέον στον καταβολισμό των πρωτεϊνών του αυλού. Τα βασικά κύτταρα δεν έρχονται σε επαφή με το περιεχόμενο του αυλού και είναι σε επαφή με τα καλύπτοντα αυτά επικρατούντα κύτταρα τα οποία ενδεχομένως επηρεάζουν τη λειτουργία τους. Τα διαφανή θεωρούνται κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα κύτταρα του επιθηλίου λειτουργούν ανεξάρτητα αλλά επηρεάζονται επίσης από τα γειτονικά τους. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα βασικά κύτταρα ρυθμίζουν τη μεταφορά των ηλεκτρολυτών από τα επικρατούντα κύτταρα μέσω παρακρινικής δράσης και ειδικότερα μέσω της προσταγλανδίνης E2. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων του ενδοθηλίου καθορίζει το ενδοαυλικό περιβάλλον και συνεπώς την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων. Τα επικρατούντα κύτταρα σχηματίζουν, επίσης φραγμό που διαχωρίζει το ενδοαυλικό περιβάλλον από την κυκλοφορία δημιουργώντας συνθήκες ανοσοπροστασίας. Αρκετές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη δράση των ανδρογόνων, όπως η οκλουδίνη (occluding) και οι κλαουδίνες (claudins), καθώς και κοννεξίνες (connexins) συμβάλουν στη διαμόρφωση του φραγμού.

Ανατομική και λειτουργική ιδιαιτερότητα του επιθηλίου της επιδιδυμίδας

Η έκφραση των γονιδίων και η σύνθεση των πρωτεϊνών από τα επικρατούντα κύτταρα εξαρτάται από την ανατομική περιοχή της επιδιδυμίδας, με αποτέλεσμα γειτονικά κύτταρα να εκφράζουν εντελώς διαφορετικές ομάδες γονιδίων και πρωτεϊνών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η σύνθεση των πρωτεϊνών στον αυλό να μεταβάλλεται κατά μήκος της επιδιδυμίδας με αυστηρά καθορισμένο τρόπο. Μάλιστα, ινώδη διαφραγμάτια εμποδίζουν την μετακίνηση των πρωτεϊνών από τον διαμεσοκυττάριο χώρο ενός τμήματος στο γειτονικό τμήμα, όπως έδειξαν μελέτες μικροδιάχυσης σύμφωνα με τις οποίες η τοπική έγχυση αυξητικών παραγόντων, όπως του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, αύξησε την ενεργότητα της MAPκινάσης των επιθηλιακών κυττάρων μόνο στην περιοχή της έγχυσης. Η ειδική, κατά ανατομική περιοχή, έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν διάφορα μόρια επιτρέπει στα επιθηλιακά κύτταρα να απαντούν διαφορετικά σε διεγέρτες όπως οι ορμόνες. Από τα ανωτέρω καθίσταται προφανές ότι τα σπερματοζωάρια, μετακινούμενα από την κεφαλή προς την ουρά της επιδιδυμίδας, υφίστανται την επίδραση καθορισμένου περιβάλλοντος που οδηγεί στην ωρίμανση τους. Η επιδιδυμική ωρίμανση των σπερματοζωαρίων φαίνεται ότι στον άνθρωπο ολοκληρώνεται ταχύτερα

αφού εκτιμάται ότι χρειάζονται 2-6 ημέρες διάρκεια που είναι σχεδόν υποδιπλάσια εκείνης των τρωκτικών

Ρύθμιση της λειτουργίας της επιδιδυμίδας

Η λειτουργία της επιδιδυμίδας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα ανδρογόνα, κυρίως από τη διυδροτεστοστερόνη, άποψη που αποδεικνύεται από την κατά 25% ελάττωση του βάρους της μετά από ευνουχισμό. Η χορήγηση τεστοστερόνης αντιστρέφει τις συνέπειες του υπογοναδισμού εκτός από αυτές που παρατηρούνται στο αρχικό τμήμα της κεφαλής των επιδιδυμίδων. Σε παλαιότερες μελέτες είχε βρεθεί ότι η λειτουργία αυτού του τμήματος επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες ορχικής προέλευσης, αφού αντίστοιχες ιστολογικές μεταβολές παρατηρούνται και μετά την απολίνωση των απαγωγών σωληναρίων που συνδέουν τον όρχι με την επιδιδυμίδα. Οι παράγοντες αυτοί δεν επηρεάζουν μόνο τη μορφολογία των κυττάρων του ενδοθηλίου αλλά και την έκφραση διαφόρων γονιδίων τους πολύ πριν εμφανισθούν οι μορφολογικές αλλαγές.

Δεν είναι σαφές εάν ένας ή περισσότεροι ορχικοί παράγοντες χρειάζονται για τη διατήρηση της λειτουργίας του αρχικού τμήματος της επιδιδυμίδας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο αυξητικός παράγοντας bFGF είναι σημαντικός. Η χορήγηση του στα απαγωγά ορχικά σωληνάκια που είχαν απολινωθεί κεντρικά, αποκατέστησε την έκφραση του mRNA, και της πρωτεΐνης του Ggt_pr4 γονιδίου.

Άλλα σημαντικά μόρια για τη διατήρηση της λειτουργίας του επιθηλίου της επιδιδυμίδας και συνεπώς της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων, είναι οι οξυστερόλες, παράγωγα της χοληστερόλης. Ποντίκια στα οποία λείπουν οι υποδοχείς των οξυστερολών παρουσιάζουν αλλοίωση του επιθηλίου, στην κεφαλή της επιδιδυμίδας, που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λιπιδίων και παρουσία άμορφου υλικού στον αυλό, ενώ ταυτόχρονα παρατηρούνται δομικές ανωμαλίες της κεφαλής και της ουράς των σπερματοζωαρίων.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αμφίδρομη επίδραση μεταξύ ενδοθηλίου και σπερματοζωαρίων. Τα ίδια τα σπερματοζωάρια του αυλού της επιδιδυμίδας επηρεάζουν τη λειτουργία του επιθηλίου της. Βόεια σπερματοζωάρια, που απομακρύνθηκαν από το σπερματικό υγρό αμέσως μετά την εκσπερμάτιση και συγκαλλιεργήθηκαν με επιθηλιακά κύτταρα της επιδιδυμίδας, επηρέασαν σημαντικά το εκκριτικό προφίλ των τελευταίων με τρόπο που εξαρτιόταν από την ανατομική θέση λήψης ενδοθηλιακών κυττάρων και τη θερμοκρασία.

Ενδοαυλικό περιβάλλον

Η διαδικασία της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση των σπερματοζωαρίων με πρωτεΐνες που συντίθενται και εκκρίνονται από το ενδοθήλιο στον αυλό της επιδιδυμίδας. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει

επιτευχθεί, πολλά στοιχεία του φαινομένου της ωρίμανσης παραμένουν ακόμα άγνωστα. Οι περισσότερες μελέτες στην επιδιδυμίδα εστιάστηκαν στο να βρεθούν ειδικές πρωτεΐνες με διακριτό ρόλο στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων.

Για την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων έχει σημασία η γνώση του περιβάλλοντος του αυλού της επιδιδυμίδας. Ο αυλός της επιδιδυμίδας έχει το πιο σύνθετο υγρό που βρέθηκε σε εξωκρινή αδένα, οφειλόμενο κυρίως στην συνεχή αλλαγή της σύνθεσης του και στην παρουσία συστατικών σε υψηλές συγκεντρώσεις, για άγνωστους ακόμα λόγους. Από μεταβολική άποψη η πλέον δραστική περιοχή είναι η κεφαλή όπου εκκρίνονται το 70-80% του συνόλου των πρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, τη στιγμή που τα σπερματοζωάρια εισέρχονται στην κεφαλή, έχει απορροφηθεί το 99% των υγρών που τα συνοδεύουν με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση τους καθώς και των οργανικών στοιχείων.

Το περιβάλλον του αυλού της επιδιδυμίδας είναι πτωχό σε νερό με μακρομόρια που συνωστίζονται ασκώντας μοναδικές επιδράσεις στις πρωτεΐνες οι οποίες μπορούν να υποστούν τροποποίηση της βιοχημικής τους συμπεριφοράς. Άλλες δυνάμεις, όπως το υψηλό ιοντικό φορτίο, το οξειδωτικό στρες, το pH και αλλαγές στη θερμοκρασία είναι γνωστό ότι προάγουν την αποδιάταξη των πρωτεϊνών που ευδοκούν την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων. Το περιεχόμενο του αυλού είναι πλούσιο σε ανόργανα ιόντα και μικρά οργανικά μόρια, τα οποία δημιουργούν ένα περιβάλλον αυξημένου οσμωτικού φορτίου σε σύγκριση με τον ορρό αίματος. Κατά τη μετακίνηση τους εντός του αυλού, τα σπερματοζωάρια ίσως αποκτούν την δυνατότητα να ρυθμίζουν τον κυτταρικό τους όγκο προσλαμβάνοντας στοιχεία του περιβάλλοντος τα οποία λειτουργούν ως ενδοσπερματικοί οσμωλύτες ώστε κατά την έκθεση τους στο ισο-οσμωτικό περιβάλλον του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος να μην προκαλείται οσμωτικό σοκ. Είναι επίσης ενδεχόμενο, να επηρεάζεται η αναδίπλωση των πρωτεϊνών.

Αρκετές πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το υγρό της επιδιδυμίδας δεν είναι απλά μια δεξαμενή διαλυτών πρωτεϊνών αλλά περιέχει συσσωματώματα πρωτεϊνικής φύσης (proteinaceous aggregates) διαφορετικού μοριακού βάρους. Η επιδιδυμίδα χρησιμοποιεί κοινούς αλλά και εξειδικευμένους μηχανισμούς για να μεταφέρει τις εκκρινόμενες πρωτεΐνες στην επιφάνεια των σπερματοζωαρίων. Οι περισσότερες πρωτεΐνες περιέχουν την τυπική αλληλουχία που υποδηλώνει μεταφορά τους δια της συσκευής Golgi και ακολούθως πακετάρισμα και απελευθέρωση από τα εκκριτικά κοκκία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έδειξαν την παρουσία στην επιφάνεια των σπερματοζωαρίων της επιδιδυμίδας πρωτεϊνών στις οποίες λείπει η τυπική αλληλουχία γεγονός που σημαίνει ασυνήθεις τρόπους έκκρισης τους από το ενδοθήλιο. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες των σπερματοζωαρίων αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της κυτταρικής μεμβράνης, στην οποία «αγκυροβολούν» προσδεδεμένες με μόρια γλυκοσιλ-φωσφατιδυλινοσιτόλης.

Στον αυλό της επιδιδυμίδας, αρκετές από τις πρωτεΐνες μεταφέρονται από κυ-

στίδια που ονομάζονται επιδιδυμιοσώματα. Πρόκειται για κυστίδια που απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με μια διαδικασία που είναι γνωστή ως «αποκρινική έκκριση» και συνδέονται στην κυτταρική μεμβράνη. Παρόμοια μορφώματα εκκρίνονται από τα κύτταρα του προστάτη (προστατοσώματα) και είναι παρόντα στο σπέρμα όπου πιστεύεται ότι προστατεύουν τα σπερματοζωάρια από τη δράση του συμπληρώματος, σταθεροποιούν την κυτταρική τους μεμβράνη και αυξάνουν την κινητικότητα τους. Ανάλυση των πρωτεϊνών που περιέχονται στα επιδιδυμιοσώματα δείχνει ότι αυτές είναι πολύ διαφορετικές από τις πρωτεΐνες του αυλού της επιδιδυμίδας. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες των σχηματισμών των επιδιδυμιοσωμάτων μεταφέρονται στην επιφάνεια των σπερματοζωαρίων κατά την διέλευση των τελευταίων δια του αυλού της επιδιδυμίδας. Στις πρωτεΐνες αυτές περιλαμβάνεται η P26h, η οποία πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην σύνδεση του σπερματοζωαρίου με τη διαφανή ζώνη του ωαρίου, η HE5, ο παράγων που αναστέλλει την μετανάστευση των μακροφάγων, η γιουμπικουϊτίνη, και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Η λειτουργική σημασία των επιδιδυμιοσωμάτων στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων παραμένει άγνωστη. Είναι ενδεχόμενο ότι αυτοί οι σχηματισμοί εμπλέκονται στην ασφαλή μεταφορά των πρωτεϊνών στην επιφάνεια των σπερματοζωαρίων προστατεύοντάς τα από τις πρωτεάσες του αυλού ή ενέχονται στην μεταβολική κάθαρση των πρωτεϊνών του αυλού. Φυσικά, δεν μεταφέρονται όλες οι πρωτεΐνες των επιδιδυμιοσωμάτων στα σπερματοζωάρια, ούτε είναι παρόμοια η σύσταση των επιδιδυμιοσωμάτων στις διαφορετικές ανατομικές περιοχές της επιδιδυμίδας.

Ωρίμανση των σπερματοζωαρίων

Καθώς τα σπερματοζωάρια μετακινούνται από το εγγύς προς το άπω τμήμα της επιδιδυμίδας, υπόκεινται σε μια σειρά από μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβολές που τελικά τους προσδίδουν την ικανότητα προωθητικής κίνησης και γονιμοποίησης του ωαρίου. Κατά την διέλευση κατά μήκος της επιδιδυμίδας, τα σπερματοζωάρια υφίστανται αναδόμηση (remodelling) που περιλαμβάνει αλλαγές στο μέγεθος και την εμφάνιση του ακροσώματος και του πυρήνα, μετακίνηση του κυτταροπλασματικού κυστιδίου κατά μήκος της ουράς και δομικές αλλαγές των ενδοκυτταρικών οργανιδίων. Η κυτταρική μεμβράνη του σπερματοζωαρίου, μια έντονα «διαμερισματοποιημένη» δομή, αλλάζει φυσικοχημική δομή, κατά την μετακίνηση του στην επιδιδυμίδα, με χαρακτηριστικές μεταβολές στην περιεκτικότητά της σε χοληστερόλη και φωσφολιπίδια. Πρωτεΐνες και λίπη, σε διαφορετικές περιοχές της επιφάνειας του σπερματοζωαρίου, αναδιατάσσονται, προστίθενται ή απομακρύνονται κατά την διαδικασία της ωρίμανσης επιτρέποντας, πιθανώς, το σχηματισμό σηματοδοτικών συμπλόκων που είναι κρίσιμα για τη γονιμοποίηση. Η ελάττωση της χοληστερόλης των σπερματοζωαρίων είναι ένα από τα πρώτα ερεθίσματα που ενεργοποιεί τον καταρράκτη της μετάδοσης μηνυμάτων κατά την

«προετοιμασία» (capacitation), συμπεριλαμβανομένης της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης των πρωτεϊνών, φαινόμενο που παρατηρείται και σε ενδορχικά σπερματοζώαρια. Ανάλυση των πρωτεϊνών των σπερματοζωαρίων στην κεφαλή και την ουρά της επιδιδυμίδας, έδειξε ότι στην ουρά οι πρωτεΐνες ήταν περισσότερες και ταυτόχρονα αρκετές από αυτές φωσφορυλιωμένες. Είναι πιθανό ότι η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών αποτελεί ένα μηχανισμό ωρίμανσης.

Η τοπογραφία των μορίων στην επιφάνεια των σπερματοζωαρίων αλλάζει με ένα προκαθορισμένο τρόπο κατά την μετακίνηση τους στην επιδιδυμίδα. Μόρια με μέγεθος 20 έως 60 nm εντοπίζονται στην ακροσωμική μεμβράνη, τον ισημερινό και την μετακροσωμική περιοχή της κεφαλής του σπερματοζωαρίου σε πυκνότητα που εξαρτάται από τη θέση στην επιδιδυμίδα. Οι παρατηρήσεις αυτές θεωρείται ότι εκφράζουν αλλαγές στην πρωτεϊνική δομή της επιφάνειας των σπερματοζωαρίων ως μέρος της διαδικασίας της επιδιδυμικής ωρίμανσης. Πραγματικά, η σύσταση των πρωτεϊνών στην επιφάνεια του σπερματοζωαρίου μεταβάλλεται καθώς αυτό ωριμάζει με ορισμένες πρωτεΐνες να εξαφανίζονται, άλλες να αλλάζουν θέση και άλλες να τροποποιούνται. Οι βιοχημικές μεταβολές αφορούν στις πρωτεΐνες που έχουν συντεθεί κατά την σπερματογένεση ή έχουν εκκριθεί από το επιθήλιο της επιδιδυμίδας και μεταφερθεί στο σπερματοζώαριο. Στις πρωτεΐνες που συντέθηκαν κατά την σπερματογένεση και τροποποιούνται, με απόσπαση υδατανθρακικών ομάδων ή πρωτεόλυση, κατά την επιδιδυμική διέλευση των σπερματοζωαρίων, ανήκουν η φερτιλίνη και η κυριτεστίνη, μέλη της ομάδας ADAM, η CE9, η α-μανοσιδάση και άλλες.

Η ανθρώπινη επιδιδυμίδα

Όπως αναφέρθηκε, στα θηλαστικά, η επιδιδυμίδα είναι ένας μακρύς περιελιγμένος σωλήνας ο οποίος αφενός εξυπηρετεί τη μεταφορά των σπερματοζωαρίων από τους όρχεις στους σπερματικούς πόρους και αφετέρου αποτελεί τον τόπο όπου τα σπερματοζώαρια ωριμάζουν και αποκτούν τις ιδιότητες εκείνες που τους επιτρέπουν να προσεγγίσουν και να γονιμοποιήσουν το ωάριο. Δυστυχώς, ελάχιστα είναι γνωστά για την ανθρώπινη επιδιδυμίδα και το ρόλο της στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων λόγω έλλειψης φυσιολογικού ανθρώπινου ιστού.

Στο παρελθόν, παρατηρήσεις μετά από χειρουργική αποκατάσταση απόφραξης των επιδιδυμίδων οδήγησαν σε αντιφατικά συμπεράσματα. Σε μερικές περιπτώσεις, η παρουσία κινητών σπερματοζωαρίων και η αποκατάσταση της γονιμότητας οδήγησε στην άποψη ότι δεν είναι αναγκαία η διέλευση των σπερματοζωαρίων μέσα από την επιδιδυμίδα για να είναι ώριμα (γόνιμα). Αντίθετα, σε άλλες μελέτες ήταν εμφανής η συμμετοχή των επιδιδυμίδων στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων. Ειδικότερα, όσο χαμηλότερα ήταν η θέση της αναστόμωσης τόσο υψηλότερα ήταν τα ποσοστά εγκυμοσύνης, ενώ σε άνδρες με συγγενή έλλειψη των σπερματικών πόρων, το ποσοστό της *in vitro* γονιμοποίησης-κύησης ήταν υψηλότερο όσο

μεγαλύτερο ήταν το μήκος των επιδιδυμίδων. Στις λίγες μελέτες με φυσιολογικές ανθρώπινες επιδιδυμίδες, τα σπερματοζωάρια από την κεφαλή σε σύγκριση με εκείνα της ουράς είχαν μικρότερη κινητικότητα και γονιμοποιητική ικανότητα και δεν μπορούσαν να παρουσιάσουν το φαινόμενο της ακροσωματικής αντίδρασης. Αν και τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών είναι αντιφατικά, πρόσφατες παρατηρήσεις, σε αποφραγμένες επιδιδυμίδες που αποκαταστάθηκαν χειρουργικά, ενισχύουν την άποψη ότι μετά χρονικό διάστημα 1-2 ετών, το επιθήλιο της επιδιδυμίδας μπορεί να προσαρμοστεί στις αλλαγές και να βελτιωθεί η ποιότητα των σπερματοζωαρίων.

Κλινική σημασία της επιδιδυμίδας

Αρκετές πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μετά την απολίνωση του σπερματικού πόρου ακολουθούν αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων στην επιδιδυμίδα, στοιχείο που συμφωνεί με της δομικές αλλαγές των επιθηλιακών κυττάρων που παρατηρήθηκαν σε παλαιότερες μελέτες μετά από απολίνωση. Ειδικότερα, η απολίνωση του σπερματικού πόρου οδήγησε σε καταστολή της έκφρασης του mRNA του γονιδίου HE1 αλλά όχι των γονιδίων HE2 ή HE5. Σε αντίθεση με τις αναφερθείσες αλλαγές στο επίπεδο της έκφρασης, σε άλλα γονίδια παρατηρήθηκαν αλλαγές στον τόπο έκφρασής τους. Μετά από απολίνωση του σπερματικού πόρου, το mRNA του γονιδίου P34h, το οποίο εκφράζεται τυπικά στο σώμα της ανθρώπινης επιδιδυμίδας, εντοπίστηκε στο εγγύς τμήμα της κεφαλής. Εάν και κατά πόσο αυτό είναι αποτέλεσμα της στάσης στην κίνηση του ενδοαυλικού περιεχομένου ή της απορύθμισης στην έκφραση των γονιδίων στην επιδιδυμίδα δεν είναι γνωστό. Παρ' όλα αυτά, οι προεκτεθείσες παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι καταστάσεις όπως η απολίνωση του σπερματικού πόρου ή η επαναστόμωση του πόρου έχουν σημαντική επίπτωση στη λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων της επιδιδυμίδας με θετική ή αρνητική επίπτωση στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η έκφραση των γονιδίων είναι διαφορετική στις επιδιδυμίδες γονίμων σε σύγκριση με μη γόνιμους άνδρες, ενισχύοντας ακόμα περισσότερο την λειτουργική σημασία της επιδιδυμίδας στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων σε επιδιδυμίδες γονίμων ανδρών και ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία, έδειξαν ότι 414 γονίδια παρουσίαζαν διπλάσια ή μεγαλύτερη μεταβολή στην κεφαλή της επιδιδυμίδας των υπογόνιμων ανδρών, με την μεγαλύτερη έκφραση να έχουν οι μεταγραφικοί παράγοντες, τα μόρια μεταγωγής μηνυμάτων και οι πρωτεΐνες CRISP1. Στα γονίδια που παρουσίασαν ελάττωση της έκφρασης τους περιλαμβάνονταν εκείνα που κωδικοποιούσαν πρωτεΐνες που ενέχονται στην ανοσοποιητική απάντηση, την αναδίπλωση του μορίου των πρωτεϊνών, την υδρόλυση, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και το πακετάρισμα και οργάνωση του DNA. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι στη επιδιδυμίδα των υπογόνιμων ανδρών ορισμένα γονίδια δεν μετέβαλαν την έκφραση

τους αλλά τη θέση εντοπισμού τους, πιθανώς λόγω διάσπασης του επιδιδυμοιαματικού φραγμού. Επειδή οι ανωτέρω παρατηρήσεις αφορούσαν σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία και συνεπώς απουσία σπερματοζωαρίων, η αλλαγή στην έκφραση των γονιδίων στο επιθήλιο θα μπορούσε να αντανακλά την απουσία σημάτων από τα σπερματοζωάρια ή μόρια που τα συνοδεύουν στο υγρό του αυλού της επιδιδυμίδας.

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η επιδιδυμίδα παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων. Η κατανόηση του επιδιδυμικού μικροπεριβάλλοντος και των μηχανισμών και αλλαγών που φυσιολογικά συμβαίνουν στα σπερματοζωάρια κατά την ωρίμανση τους θα μας επιτρέψει να αναγνωρίσουμε διαταραχές της δομής των σπερματοζωαρίων που ευθύνονται για την ανδρική υπογονιμότητα.

Βιβλιογραφία

- Aitken RJ, Nixon B, Lin M, Koppers AJ, Lee YH, Baker MA. Proteomic changes in mammalian spermatozoa during epididymal maturation. *Asian J Androl* 2007;9:554–564.
- Cornwall GA, New insights into epididymal biology and function. *Human Reproduction Update*, 2009; 15:213–227.
- Dube E, Hermo L, Chan PT, Cyr DG. Alterations in gene expression in the caput epididymides of nonobstructive azoospermic men. *Biol Reprod* 2008;78:342–351.
- Gatti JL, Castella S, Dacheux F, Ecroyd H, Métaayer S, Thimon V, Dacheux JL, Post-testicular sperm environment and fertility. *Animal Reproduction Science*, 2004; 82-83: 321–339.
- Κουκούλης ΓΝ, Γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων. *Ανήρ*, 1998; 1:7-19.
- Sanchez-Albisua I, Borell-Kost S, Mau-Holzmann UA, Licht P, Krageloh-Mann I. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:129–134.