

## ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΟΥ

### “Ο ρόλος του 11-β HSD2 στην ανάπτυξη του εμβρύου στην εγκυμοσύνη”

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εμβρυϊκή ανάπτυξη, εκφραζόμενη μέσω του βάρους γέννησης, είναι συνισταμένη πολυπαραγοντικών επιδράσεων. Είναι όμως κοινά αποδεκτό, αποδεδειγμένο από ερευνητικές μελέτες, ότι τα γλυκοκορτικοειδή διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμισή της. Ο ρόλος τους αυτός είναι διττός. Αφ' ενός προάγουν τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των ιστών, προετοιμάζοντας το έμβρυο για την εξωμήτριο ζωή. Απ' την άλλη πλευρά όμως, έκθεση του εμβρύου σε υπερκορτιζολαιμία προκαλεί δυσμενή προγραμματισμό στους απογόνους με χαμηλό βάρος γέννησης και συνοδό κίνδυνο νοσηρότητας στην ενήλικη ζωή. Η ιστική δράση των γλυκοκορτικοειδών διαμεσολαβείται και ρυθμίζεται από τις δύο ισομορφές του 11β-HSD ενζύμου, που εκφράζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον πλακούντα και τους εμβρυϊκούς ιστούς. Η ισομορφή 11β-HSD1 αναγεννά την Κορτιζόλη από τα αδρανή μεταβολικά παράγωγά της, αυξάνοντας τοπικά τη συγκέντρωση των γλυκοκορτικοειδών, που είναι απαραίτητα για την ιστική ωρίμανση και την επαγωγή του τοκετού. Ενέχεται ουσιαστικά στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ ανεπάρκειά της σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις της κύησης (IUGR, προεκλαμψία). Η ισομορφή 11β-HSD2, αντίθετα, αδρανοποιεί την Κορτιζόλη στις ανενεργές κετομορφές της. Η δράση της αυτή, σε συνδυασμό με τη στρατηγική της θέση στον πλακούντα, της προσδίδουν ρόλο βιοχημικού φραγμού. Παρεμποδίζοντας την αθρόα πρόσβαση μητρικών γλυκοκορτικοειδών, η 11β-HSD2 διασφαλίζει σταθερό, ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αναλογία με την 11β-HSD1, ανεπάρκεια της επίσης συνδέεται με επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Ιδιαίτερα όμως αξίζει να υπογραμμιστεί η επίδραση της 11β-HSD2 στο βάρος γέννησης και κατ' επέκταση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, όπως έχει αναδειχθεί από πειραματικές μελέτες σε ζώα και παρατηρήσεις σε ανθρώπους. Η παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσει, με βάση τα νέα ερευνητικά δεδομένα, στον ρόλο των 11β-HSD ενζύμων στην κύηση και κυρίως στην επίδασή τους στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.

#### SUMMARY

Fetal growth, expressed and quantified through birth weight, is determined by various factors and effects. However, it is widely accepted that glucocorticoids play a critical role in the regulation of fetal development, a fact confirmed by several lines of evidence. This developmental role is bidirectional. Glucocorticoids primarily promote tissue differentiation and fetal organ maturation in preparation for birth. On the other hand, fetal exposure to a hypercortisolaemic milieu, results in unfavourable programming with low birth weight and subsequent morbidity risk in adulthood. Key-molecules mediating and modulating the glucocorticoid effects on target tissues are 11beta-HSD type 1 and 2 isozymes, both highly expressed in the placenta and fetal membranes. 11beta-HSD1 isoform, regenerates Cortisol in placental tissues from its inactive metabolites, thus amplifying local glucocorticoid concentrations, whose actions are necessary for tissue maturation and induction of labour. In addition, 11beta-HSD1 is substantially involved in the pathogenesis of metabolic syndrome, whereas its dysregulation is associated with pregnancy-related complications. In contrast to 11beta-HSD1, 11beta-HSD2 deactivates Cortisol to its inactive ketoforms. By being strategically positioned to the placenta and attenuating maternal glucocorticoids, 11beta-HSD2 acts as a

barrier , maintaining a stable, favourable developmental environment. Similarly to 11beta-HSD1, 11beta-HSD2 insufficiency is related with pregnancy adversity(IUGR, preeclampsia). Crucially, it is important to emphasize the significant correlation of 11beta-HSD2 with birth weight and ultimately fetal growth, as highlighted by experimental animal studies and observations in humans. The present review will focus, based on the recent research evidence, on the role of 11beta-HSD enzymes in pregnancy and particularly their effect on fetal growth.