

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR) αναφέρεται στην αδυναμία του εμβρύου να επιτύχει το γενετικά καθορισμένο ενδογενές δυναμικό αύξησης. Η IUGR παθολογία χαρακτηρίζεται από την περιορισμένη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβρυο και σχετίζεται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και απώτερες επιπλοκές κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή.

Η παρούσα διατριβή εστίασε στην εφαρμογή της μεταβολωμικής για τον εντοπισμό δευτερογενών μεταβολιτών που χαρακτηρίζουν την IUGR παθολογία. Η μεταβολωμική πραγματοποιήθηκε με χρήση με φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) σε δείγματα ομφαλικού και μητρικού αίματος. Η μελέτη περιλάμβανε 84 κύσεις εκ των οποίων οι 48 αφορούσαν IUGR περιπτώσεις και οι 36 κύσεις νεογνών με φυσιολογική ανάπτυξη (AGA). Με εφαρμογή τεχνικών επιβλεπόμενης και μη επιβλεπόμενης πολυμεταβλητής στατιστικής ανάλυσης επιτεύχθηκε ο διαχωρισμός των ομφαλικών και των μητρικών δειγμάτων μεταξύ των IUGR και AGA υποσυνόλων.

Το μεταβολικό προφίλ των μητρικών προσομοιάζει αυτό των ομφαλικών δειγμάτων στις IUGR κύσεις. Στο φάσμα NMR ταυτοποιήθηκαν 56 μεταβολίτες, εκ των οποίων 7 φάνηκε ότι συμμετέχουν παρόμοια στη διάκριση μεταξύ IUGR και AGA περιπτώσεων. Αυτή η συσχέτιση πιθανώς αναδεικνύει ότι μεταξύ των εμβρύων με IUGR παθολογία και των μητέρων τους επιδρούν κοινοί μηχανισμοί που διαφοροποιούν το μεταβολικό τους αποτύπωμα. Αυτό το συμπέρασμα, εφόσον επικυρωθεί με επιπρόσθετες μελέτες, είναι δυνατόν να οδηγήσει στην χρήση βιοδεικτών στο αίμα των εγκύων με σκοπό την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εργαλείων για την IUGR. Η ανάδειξη υποψήφιων βιοδεικτών σε πρώιμο στάδιο της κύησης θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανίχνευση των αρνητικών επιπτώσεων της IUGR είτε μέσω κάποιας φαρμακευτικής ή διατροφικής παρέμβασης.

Συγκεκριμένα, η ενίσχυση της γλυκονεογένεσης και η καταστολή της γλυκερονεογένεσης στην ομάδα των IUGR νεογνών φαίνεται να αποδίδεται στη σχέση της IUGR παθολογίας με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η αύξηση των BCAAs και κατ' επέκταση του 3-μέθυλο-2-οξοβαλερικού οξέος στις IUGR ομάδες, πιθανόν να σχετίζεται με την έλλειψη ή δυσλειτουργία του πολυ-ενζυμικού συμπλέγματος BCKD (Branched chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase).

Τέλος, η μείωση της θρυπτοφάνης στα IUGR νεογνά φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη μηχανισμών προσαρμογής για την κάλυψη των αυξημένων αναγκών τους σε σεροτονίνη.

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής επιβεβαιώνουν προηγούμενα διαφορούμενα αποτελέσματα που σχετίζονται με την περίπλοκη παθολογία της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης, και προσφέρουν νέα δεδομένα με έμφαση σε δυνητικούς βιοδείκτες για μελλοντική εφαρμογή στην έγκαιρη διάγνωση.