

Περίληψη Ελληνικά

Η υπογονιμότητα πλήττει πλέον το 15% των ζευγαριών παγκοσμίως, με τον ανδρικό παράγοντα να ευθύνεται για το 50% των περιπτώσεων. Η ανδρική υπογονιμότητα περιλαμβάνει περιπτώσεις ολιγοζωοσπερμίας, ασθενοζωοσπερμίας, τερατοζωοσπερμίας, συνδυασμός τους αλλά και την αζωοσπερμία που χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, η μη αποφρακτική αζωοσπερμία και η αποφρακτική αζωοσπερμία. Η υπογονιμότητα, είναι μια πάθηση που επηρεάζει μεγάλο ποσοστό πληθυσμού, έχει διερευνηθεί διεξοδικά μαζί με όλες τις παραμέτρους που συμβάλλουν στην εκδήλωση της πάθησης, όπως οι περιβαλλοντικές επιπτώσεις, η γήρανση, οι καθημερινές συνήθειες και το γενετικό τοπίο του κάθε ατόμου. Όσον αφορά συγκεκριμένα το γενετικό τοπίο, έχουν υπάρξει πολυάριθμες μελέτες που χρησιμοποίησαν τεχνικές όπως η ανάλυση μικροελλειμάτων χρωμοσώματος Y σε περιοχές AZF, η αλληλούχιση εξωνιόματος με σκοπό την διερεύνηση των κωδικών περιοχών του γονιδιώματος αλλά και την αλληλούχιση μορίων RNA, τόσο miRNAs όσο και lncRNAs, μορίων των οποίων ο ρόλος στην εμφάνιση της ανδρικής υπογονιμότητας αποτελεί ευρύ επιστημονικό πεδίο. Η ραγδαία ανάπτυξη των τεχνικών νέας γενιάς επέτρεψε την ακόμη πιο διεξοδική ματιά στην εξερεύνηση των γενετικών αιτιών της ανδρικής υπογονιμότητας, με την χρήση των μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome wide association studies). Οι GWAS, συνέβαλαν στην ανακάλυψη νέων δεικτών, υπεύθυνων για πλήθος ασθενειών που μέχρι τώρα δεν είχαν αναλυθεί μέσω της ανάλυσης των συχνοτήτων εμφάνισης πολυμορφισμών σε δυο ομάδες ατόμων. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη απόπειρα πραγματοποίησης μιας μελέτης συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος με τη χρήση της τεχνικής της γονοτύπησης, σε δείγματα γόνιμων και υπογόνιμων ανδρών στον Ελληνικό πληθυσμό.

Οι δείκτες, καθώς και όσοι βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης με αυτούς, κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τον λειτουργικό τους ρόλο, αναδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη πολλών EQTLs, επηρεάζοντας έτσι αποδεδειγμένα την ρύθμιση της έκφρασης κοντινών (cis- EQTL) ή μακρινών (trans-EQTL) γονιδίων. Η συλλογή όλων των γονιδίων τα οποία τα EQTL επηρεάζουν, ανέδειξαν πλήθος μορίων lncRNAs των οποίων η έκφραση ρυθμίζεται από αυτά.

Ο ρόλος των lncRNAs στην γονιμότητα εξετάζεται πολλαπλώς καθώς είναι γνωστό πως αλληλεπιδρά με τα miRNAs τα οποία με τη σειρά τους επηρεάζουν την έκφραση πολλών mRNA, αποσιωπώντας τα. Η συλλογή της πλήρους λίστας των αλληλεπιδράσεων μεταξύ lncRNAs-miRNAs-mRNAs, οδηγεί στην κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα μόρια RNA μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση της ανδρικής υπογονιμότητας αλλά και την ανακάλυψη νέων δεικτών. Συνολικά η διατριβή συγκεντρώνει ένα αρκετά σημαντικό δείγμα για τον Ελληνικό πληθυσμό και δημιουργεί μια βάση γενετικών και επιδημιολογικών δεδομένων, η οποία αποτελεί το θεμέλιο για επόμενες μελέτες, με ακόμη μεγαλύτερο αριθμό ατόμων και περισσότερη δύναμη ανάλυσης.