

Η χρήση ζωικών μοντέλων στην έρευνα της ενδομητρίωσης

Δ. Κανελλόπουλος¹, Χ. Χριστοδουλάκη¹, Β. Περγιαλιώτης², Ν. Σαλάκος², Χ. Χρέλιας², Χ. Κατσέτος¹, Μ. Κατσούλης¹, Π. Παναγόπουλος²

¹ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ² Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ενδομητρίωση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ιστού του ενδομητρίου σε θέσεις εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας. Η πραγματοποίηση πειραμάτων απευθείας στον άνθρωπο για την κατανόηση των μηχανισμών της ενδομητρίωσης αντικρούει τους κανόνες της βιοηθικής και γι' αυτό χρησιμοποιούνται ζωικά μοντέλα στα οποία μελετάται η νόσος.

Σκοπός: της μελέτης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων που αφορούν τη χρήση ζωικών μοντέλων στην έρευνα της ενδομητρίωσης μέσα από την ενδεδειγμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Υλικό-Μέθοδος: Ανασκοπήθηκε η πρόσφατη Ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία, και συγκεκριμένα άρθρα που αναφέρονταν στην χρήση ζωικών μοντέλων στην έρευνα της ενδομητρίωσης, που δημοσιεύτηκαν στις βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct, κατά την περίοδο 2000-2019.

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα: Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας γνωρίζουμε ότι η ενδομητρίωση εμφανίζεται αυτόματα στο ανθρώπινο είδος και σε κάποια πρωτεύοντα (primates). Ωστόσο, το κόστος χειρισμού και συντήρησης των ζώων αυτών είναι απαγορευτικό και το γεγονός αυτό οδήγησε στην εύρεση άλλων, μικρότερων σε μέγεθος, πιο οικονομικών και πιο εύκολων σε χειρισμό ζωικών μοντέλων, όπως είναι τα τρωκτικά. Στα τρωκτικά η ενδομητρίωση προκαλείται με την μεταμόσχευση ιστού του ενδομητρίου σε έκτοπες θέσεις. Τα μοντέλα τρωκτικών (Rodent Models) διακρίνονται: α) σε αυτόλογα μοντέλα και β) σε ετερόλογα μοντέλα. Στα αυτόλογα μοντέλα, σε έκτοπες θέσεις μεταμοσχεύονται κομμάτια του ενδομητρίου. Στα ετερόλογα μοντέλα γίνεται μεταμόσχευση ενδομητρικού ιστού γυναικών που πάσχουν, σε ανοσοτροποποιημένα ποντίκια. Με βάση τη βιβλιογραφία τα ποντίκια αποτελούν ένα οικονομικό και επιστημονικά αποδεκτό τρόπο μελέτης της αιτιοπαθογένεσης της νόσου αλλά και της αποδοτικότητας διαφόρων θεραπειών της νόσου, πριν εφαρμοστούν στον άνθρωπο.



Λέξεις Ευρετηρίου: Ενδομητρίωση, πρωτεύοντα, μοντέλα τρωκτικών



Παραπομπή

Δ. Κανελλόπουλος, Χ. Χριστοδουλάκη, Β. Περγιαλιώτης, Ν. Σαλάκος, Χ. Χρέλιας, Χ. Κατσέτος, Μ. Κατσούλης, Π. Παναγόπουλος. Η χρήση ζωικών μοντέλων στην έρευνα της ενδομητρίωσης. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(3): 290-

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδομητρίωση είναι μία πάθηση της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, στην οποία αναπτύσσεται ενδομητρικός ιστός (στρώμα και αδένες) εκτός μήτρας [1-3]. Η ενδομητρίωση έχει χαρακτηριστεί από πολλούς ερευνητές ως αινιγματική νόσος και εξακολουθεί, ακόμα και σήμερα, να αποτελεί σοβαρή πάθηση, η οποία επηρεάζει την ποιότητα ζωής της γυναίκας και την αναπαραγωγική της ικανότητα [1-3]. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των εντοπίσεων της ταξινομείται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) στην πυελική και β) στην εξωπυελική ενδομητρίωση [1,4-7].

Στην **πυελική ενδομητρίωση**, οι πιο συχνές θέσεις εντόπισης ενδομητριωσικών εστιών είναι τα εξαρτήματα (ωοθήκες, σάλπιγγες) και οι σύνδεσμοι της μήτρας (τερομητρικοί σύνδεσμοι). Στην **εξωπυελική ενδομητρίωση** οι συχνότερες θέσεις εντόπισης είναι το σιγμοειδές, η σκωληκοειδής απόφυση, το τυφλό, οι ουρητήρες, η ουλή λαπαροτομίας ή περινεοτομίας, το αιδοίο και πολύ σπάνια οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος [1-6].

Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η επίπτωση της σε γυναίκες υπολογίζεται σε 4-

10% του γενικού πληθυσμού [2,7,8]. Η ενδομητρίωση είναι μία από τις πιο συχνές γυναικολογικές παθήσεις, που παρά το υψηλό ποσοστό των γυναικών που πλήττει, χαρακτηρίζεται από χαμηλή γνώση των διαδικασιών παθογένεσης που οδηγούν στην ανάπτυξη και διατήρηση της νόσου. Για το λόγο αυτό, υπάρχει μεγάλη ανάγκη καλύτερης κατανόησης της παθογένεσης της ενδομητρίωσης, και της ανάπτυξης νέων φαρμάκων που θα μπορούσαν να εξαλείψουν τις ενδομητριωτικές αλλοιώσεις, θα αποτρέψουν την επανεμφάνιση της νόσου και δεν θα επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα της γυναίκας [9].

Επειδή για ηθικούς κυρίως λόγους δεν επιτρέπεται η διεξαγωγή ελεγχόμενων πειραμάτων στις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση, απαιτείται η διεξαγωγή πειραμάτων σε πειραματικά ζωικά μοντέλα σχετικά με τους βασικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ενδομήτριο προσκολλάται, εισβάλλει και εδραιώνει ένα λειτουργικό αγγειακό σύστημα σε μια έκτοπη περιοχή, καθώς και σχετικά με το πώς θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί η ενδομητρίωση [9].

Τα *in vivo* συστήματα είναι πολύ χρήσιμα διότι διατηρούν το περίπλοκο βιολογικό πλαίσιο μέσα στο οποίο συμβαίνει η παθογένεση μιας ασθένειας, ξεπερνώντας πολλούς από τους περιορισμούς που

προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή ερευνών με απομονωμένα κύτταρα (in vitro μελέτες). Επιπλέον, τα ζωικά μοντέλα αποτελούν μια ισχυρή πλατφόρμα για την ανάπτυξη και τη δοκιμή νέων θεραπειών που θα μπορούσαν στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν σε κλινικό επίπεδο για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης [10].

Ως εκ τούτου, γίνεται σαφές πως η χρήση ζωικών μοντέλων είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης της ενδομητρίωσης, και για την εύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την εν λόγω νόσο, διατηρώντας την πολυπλοκότητα ενός οργανισμού χωρίς να είναι αναγκαίο να χρησιμοποιηθεί ο άνθρωπος σε πειράματα [10,11]. Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, θα πρέπει να επισημανθεί πως κανένα ζωικό μοντέλο δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον άνθρωπο και να προβλέψει τις διαδικασίες με απόλυτη πιστότητα [10].

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων που αφορούν στη χρήση ζωικών μοντέλων για την κατανόηση της ενδομητρίωσης μέσα από την ενδελεχή βιβλιογραφική ανασκόπηση.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ανασκοπήθηκε η πρόσφατη Ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία και συγκεκριμένα άρθρα που αναφέρονταν στην χρήση ζωικών μοντέλων στην μελέτη της ενδομητρίωσης,

που δημοσιεύτηκαν στις βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct, κατά την περίοδο 2000-2019.

ΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Για τη διερεύνηση των μηχανισμών της ενδομητρίωσης και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών φαρμάκων, απαιτείται η εύρεση ενός καλού πειραματικού ζωικού μοντέλου [10,11]. Εκτός από τους ανθρώπους, η ενδομητρίωση μπορεί να εμφανιστεί αυθόρμητα και σε ορισμένα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα. Για το λόγο αυτό, πολλές φορές χρησιμοποιούνται τα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα για τη διερεύνηση της ενδομητρίωσης [9,12]

Τα πρώτα πειράματα σε πρωτεύοντα για την ενδομητρίωση πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1950, όπου σε μια προσπάθεια προσομοίωσης της παλίνδρομης εμμηνόρρυσιας, επανατοποθετήθηκε χειρουργικά ο τράχηλος θηλυκών πιθήκων, με τρόπο ώστε να αναπτυχθούν ενδομητριοτικές αλλοιώσεις [9].

Ωστόσο, το κόστος χειρισμού των ζώων αυτών ήταν απαγορευτικό και οδήγησε στον σημαντικό περιορισμό της χρήσης των πιθήκων ως πειραματικό μοντέλο [9,12]. Για το λόγο αυτό, αργότερα, χρησιμοποιήθηκαν άλλες πειραματικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση διάφορων μεθόδων για την απόφραξη του τραχήλου της μήτρας ή για τη μεταμόσχευση ομόλογου ιστού του

ενδομητρίου σε έκτοπες θέσεις μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα [13,14].

Πλέον, αξιοποιούνται πιο μικρά εργαστηριακά ζώα για την καλύτερη κατανόηση της ενδομητρίωσης [9]. Έτσι, σήμερα, τα πιο συχνά ζωικά μοντέλα για τη διερεύνηση των μηχανισμών παθογένεσης και θεραπείας της ενδομητρίωσης, είναι τα τρωκτικά [10].

ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΩΝ

Το πρώτο μοντέλο σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά που χρησιμοποιήθηκε ήταν η rhesus μαϊμού από τους Te Linde & Scott το 1950, ενώ αργότερα χρησιμοποιήθηκαν και άλλα πολλά μοντέλα πρωτεύοντων, όπως ο ιαπωνικός μακάκος, ο μπαμπούνος, οι rigitailed μακάκοι και οι μαϊμούδες *Cynomolgus* [15].

Τα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα ως μοντέλα για την έρευνα της ενδομητρίωσης, τα κυριότερα από τα οποία είναι τα ακόλουθα [16]:

- Οι αναπαραγωγικές φυσιολογικές και ανατομικές ομοιότητες με τους ανθρώπους.
- Τα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα είναι μεγάλα ζωικά μοντέλα και είναι δυνατή η διεξαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων σε ένα ελεγχόμενο, πειραματικό περιβάλλον.
- Η επαγόμενη ενδομητρίωση σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα είναι μικροσκοπικά και μακροσκοπικά παρόμοια με την αυθόρμητη ενδομητρίωση στις γυναίκες.

- Πολλά είδη των μη ανθρώπινων πρωτεύοντων αναπτύσσουν αυθόρμητα ενδομητρίωση που είναι ιστολογικά και μακροσκοπικά αντίστοιχη με την ενδομητρίωση που αναπτύσσει ο άνθρωπος.

RHESUS ΜΑΙΜΟΥΔΕΣ

Ο επιπολασμός της αυθόρμητα αναπτυσσόμενης ενδομητρίωσης μεταξύ των rhesus μακάκων είναι 29-43%. Οι rhesus μαϊμούδες έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά στη διερεύνηση της γενετικής επιδημιολογίας της ενδομητρίωσης. Ωστόσο, οι rhesus πίθηκοι σε συνθήκες αιχμαλωσίας παρουσιάζουν εποχική και όχι συνεχόμενη, αναπαραγωγική περίοδο, ενώ, παράλληλα, το κόστος συντήρησής τους, όπως συμβαίνει με όλα τα μεγάλα σε μέγεθος ζώα, είναι πολύ υψηλό [16].

ΜΠΑΜΠΟΥΙΝΟΙ

Οι μπαμπούνιοι, επειδή ανήκουν στην τάξη των πρωτεύοντων, μοιράζονται πολλές ομοιότητες σε επίπεδο φυσιολογίας, ανατομίας και παθολογίας, με το γεννητικό σύστημα του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένης της εμμηνόρροιας και της αυτόματα αναπτυσσόμενης ενδομητρίωσης [17]. Σε μπαμπούνιους, ο ενδοπεριτοναϊκός εμβολιασμός του ενδομητρίου οδήγησε σε αλλοιώσεις που αναπτύχθηκαν με παρόμοιο τρόπο όπως εκείνες που εμφανίζονταν στην αυθόρμητα αναπτυσσόμενη ενδομητρίωση [13]. Γενικά, οι μπαμπούνιοι θα μπορούσαν να είναι το καταλληλότερο ζωικό μοντέλο για τη μελέτη της ενδομητρίωσης, λόγω των

πολλαπλών πλεονεκτημάτων που συγκεντρώνει το συγκεκριμένο μοντέλο. Τα σημαντικότερα από αυτά τα πλεονεκτήματα είναι τα ακόλουθα [13,16]:

- Οι μπαμπούνοι δεν είναι ένα είδος υπό εξαφάνιση και υπάρχουν σε μεγάλη αφθονία σε πολλές χώρες της Αφρικής.
- Οι μπαμπούνοι αποτελούν ένα καλά εδραιωμένο μοντέλο για τη μελέτη άλλων προβλημάτων υγείας, θεραπειών ή συστημάτων του ανθρώπου, όπως είναι η ενδοκρινολογία, η τοξικολογία, οι ενδοσκοπικές χειρουργικές επεμβάσεις, η τερατολογία, και οι καρδιαγγειακές χειρουργικές επεμβάσεις.
- Ο κύκλος των μπαμπούνων διαρκεί 33 ημέρες, δηλαδή παρόμοιο χρονικό διάστημα με εκείνον του ανθρώπου. Το μεγάλο μέγεθος των μπαμπούνων επιτρέπει την συνεχή λήψη δειγμάτων αίματος και τη διεξαγωγή ακόμη και πολύπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων.
- Η συνεχής, μη διακοπόμενη αναπαραγωγική περίοδος, ακόμη και σε συνθήκες αιχμαλωσίας.
- Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων στους μπαμπούνους ανέρχεται στα 42, ενώ του ανθρώπου είναι 46, με αποτέλεσμα τα δύο αυτά είδη να είναι αρκετά κοντά φυλογενετικά.
- Ο υψηλός επιπολασμός της αυθόρμητα αναπτυσσόμενης ενδομητρίωσης μεταξύ των μπαμπούνων.
- Ο σχετικά μεγάλος σε μέγεθος τράχηλος των μπαμπούνων, ο οποίος επιτρέπει τη λήψη βιοψιών από το ενδομήτριο, τη διεξαγωγή μη χειρουργικών

επεμβάσεων, και τη διεξαγωγή υστεροσκοπικών διαδικασιών.

Παρά τα πολυάριθμα πλεονεκτήματα της χρήσης μπαμπούνων ως ζωικά μοντέλα για την κατανόηση της ενδομητρίωσης, η χρήση τους συνδέεται και με ολιγάριθμα αλλά πολύ σημαντικά μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα, το κόστος διατήρησης και διεξαγωγής πειραμάτων σε αυτά τα ζώα είναι υπερβολικά υψηλό, διότι τα μεγαλύτερα ζώα απαιτούν και μεγαλύτερα κελιά και μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων [16].

ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ

Παρόλο που η αυθόρμητη ενδομητρίωση σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα αποτελεί πιθανότητα το πιο κατάλληλο μοντέλο για τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, η χαμηλή της επίπτωση και η αργή εξέλιξη της έχουν ενθαρρύνει την ανάπτυξη διάφορων μεθόδων όπου επάγεται τεχνητά η δημιουργία αλλοιώσεων σε αυτά τα ζώα [18].

Τα μοντέλα των τρωκτικών έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην έρευνα για την ενδομητρίωση λόγω των πολλαπλών πλεονεκτημάτων που προσφέρουν. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων αυτών, τα βασικότερα είναι τα ακόλουθα [13,15,19]:

- α) το χαμηλό κόστος τους,
- β) ο εύκολος χειρισμός τους,
- γ) η δυνατότητα χειρουργικής εισαγωγής της ενδομητρίωσης στα τρωκτικά.

Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση τους, τα μοντέλα αυτά παρουσιάζουν και ορισμένους περιορισμούς. Μία από τις πιο σημαντικές φυσιολογικές διαφορές μεταξύ των ποντικών και των ανθρώπων είναι πως τα ποντίκια δεν εμφανίζουν έμμηνο ρύση, και συνεπώς δεν μπορούν να αναπτύξουν αυθόρμητα ενδομητρίωση [13]. Για να ξεπεραστεί, όσο το δυνατόν περισσότερο, το πρόβλημα αυτό, οι ενδομητριοτικές αλλοιώσεις στα μοντέλα των τρωκτικών θα πρέπει να επαχθούν είτε με περιτοναϊκή έγχυση του ενδομητρίου ιστού, είτε με πειραματική επαγωγή της νόσου κατά την οποία μεταμοσχεύονται τμήματα ενδομητρικού ιστού σε έκτοπες θέσεις [13,15].

Έτσι, στην πλειονότητα των μοντέλων αυτών, η επαγωγή της ενδομητρίωσης περιλαμβάνει τη μεταμόσχευση τόσο του ιστού του ενδομητρίου όσο και του ιστού του μυομητρίου, γεγονός που αποκλίνει από την κλινική πραγματικότητα στον άνθρωπο, καθώς το μυομητρικό τμήμα αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό ποσοστό των ενδομητριοσικών αλλοιώσεων των ποντικών αυτών [19].

ΑΡΟΥΡΑΙΟΙ

Η χρήση των αρουραίων ως ζωικό μοντέλο για την κατανόηση της ενδομητρίωσης ξεκίνησε αρχικά λόγω των ηθικών περιορισμών που προέκυπταν από τις επαναλαμβανόμενες χειρουργικές επεμβάσεις και από τη χρήση πειραματικών φαρμάκων σε γυναίκες [21]. Το μοντέλο των αρουραίων έχει αξιοποιηθεί για την εκτίμηση της

παθογένεσης και της παθοφυσιολογίας της ενδομητρίωσης [21].

Το 1985, οι Vernon & Wilson ανέπτυξαν διαφορετικούς τρόπους επαγωγής ενδομητριοτικών αλλοιώσεων σε άθικτους αρουραίους και ανέφεραν ότι η αυτόματη μεταμόσχευση μικρών τμημάτων των κεράτων της μήτρας, δηλαδή του ενδομητρίου και του μυομητρίου, στο περιτόναιο οδηγεί σε σχηματισμό κυστικών αλλοιώσεων και σε εξασθενημένη γονιμότητα. Έκτοτε, το συγκεκριμένο μοντέλο έχει υιοθετηθεί και προσαρμοστεί από πολλές διαφορετικές ερευνητικές ομάδες και η παραπάνω μέθοδος προσαρμόστηκε στη συρραφή μικρών τμημάτων της μήτρας, πάνω στις αρτηρίες του μεσεντέριου, στις ωοθήκες ή στην κοιλιακή χώρα [21].

Έτσι, σήμερα η μέθοδος επιλογής για την επαγωγή ενδομητρίωσης σε αρουραίους είναι η αυτομεταμόσχευση των τμημάτων της μήτρας στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει την απόκτηση αρκετών τεμαχίων ίσου μεγέθους του ιστού της μήτρας από την αποκοπή ενός από τα δύο κέρατα της μήτρας [20].

ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΟΥΝΕΛΙΩΝ

Τα κουνέλια έχουν χρησιμοποιηθεί από πολύ παλιά ως ζωικά μοντέλα για την κατανόηση της ενδομητρίωσης, στα οποία είχαν εμφυτευτεί ιστοί από ενδομήτριο. Αρχικά, το 1922, χρησιμοποιήθηκε το πρώτο μοντέλο κουνελιού που μπορούσε να υποστηρίξει τη θεωρία του Sampson για την περιτοναϊκή εμφύτευση [17].

Έκτοτε, έχουν επιχειρηθεί πολλά διαφορετικά πειράματα με βάση τα κουνέλια, αλλά τα μοντέλα αυτά εξακολουθούν να παρουσιάζουν τα μειονεκτήματα που έχουν και τα μοντέλα των τρωκτικών, όπως η δυσκολία χειρισμού των ζώων αυτών λόγω του μικρού τους μεγέθους [13,17].

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΖΩΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΕΡΟΥ ΖΩΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ.

Για τη διερεύνηση των μηχανισμών της ενδομητρίωσης και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών φαρμάκων, απαιτείται η εύρεση ενός καλού πειραματικού ζωικού μοντέλου [22]. Μέχρι σήμερα, έχουν αξιοποιηθεί πολυάριθμα διαφορετικά ζωικά μοντέλα, όπως είναι τα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (πίθηκοι, μαϊμούδες, μπαμπούνοι κτλ), τα τρωκτικά και τα κουνέλια.

Όπως είναι αναμενόμενο, όλα τα επιμέρους ζωικά μοντέλα που υπάρχουν και αξιοποιούνται για την κατανόηση της ενδομητρίωσης παρουσιάζουν τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα.

Αρχικά, στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η βασικότερη διαφορά που εντοπίζεται μεταξύ των ζωικών μοντέλων είναι πως, στα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, η ενδομητρίωση εμφανίζεται αυθόρμητα, όπως και στον άνθρωπο, ενώ στα μικρότερα ζώα, η ενδομητρίωση θα πρέπει να δημιουργηθεί με χειρουργική επέμβαση [22,23].

Οι μπαμπούνοι είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος και διευκολύνουν την απόκτηση δειγμάτων αίματος και τη διεξαγωγή πολύπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων, αλλά το μέγεθος και η δύναμή τους καθιστά τις συνθήκες κράτησής τους σε κελιά μια ιδιαίτερα δαπανηρή και απαιτητική διαδικασία [13,15,16]. Οι μαϊμούδες είναι μικρότερες σε μέγεθος και πιο εύκολες στο χειρισμό, και εξακολουθούν να φέρουν το πλεονέκτημα της αυθόρμητης ανάπτυξης ενδομητρίωσης, αλλά οι rhesus μαϊμούδες παρουσιάζουν εποχική αναπαραγωγή όταν βρίσκονται σε αιχμαλωσία. Αντίθετα, οι μαϊμούδες cynomolgus έχουν συνεχή αναπαραγωγή και σε συνθήκες αιχμαλωσίας, ζυγίζουν μόνο 3 έως 7 κιλά, και η λαπαροσκόπηση μπορεί να διεξαχθεί εύκολα και επαναλαμβανόμενα [15]. Ως εκ τούτου, μεταξύ των μη ανθρώπινων, πρωτεύοντων μοντέλων, το πιο κατάλληλο για έρευνες μεγάλης κλίμακας που αφορούν στην ενδομητρίωση φαίνεται πως είναι οι μαϊμούδες cynomolgus.

Παρόλο που τα καταλληλότερα ζωικά μοντέλα, από άποψη φυσιολογίας και ανατομίας, για την καλύτερη κατανόηση της ενδομητρίωσης θα ήταν τα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, τα πειράματα σε αυτά τα μοντέλα έχουν περιοριστεί σε μεγάλο βαθμό λόγω του υψηλού κόστους διατήρησης των ζώων [16]. Ως εκ τούτου, προτιμώνται τα μικρότερα σε μέγεθος ζωικά μοντέλα, όπως είναι οι αρουραίοι και τα ποντίκια, τα οποία συνοδεύονται από μικρότερο κόστος και είναι ευκολότερα διαχειρίσιμα. Ωστόσο, για την διερεύνηση της ενδομητρίωσης, θα πρέπει να μεταμοσχευτούν στα ζωικά αυτά μοντέλα

ενδομητρικά κύτταρα από συγγενικό είδος ζώου ή από άλλον οργανισμό, όπως ο άνθρωπος. Μεταξύ των ζωικών μοντέλων, τα ετερόλογα ζωικά μοντέλα με τη χρήση ανθρώπινων κυττάρων του ενδομητρίου ίσως να αποτελούν την καλύτερη λύση, διότι συνδυάζουν και το χαμηλό κόστος και τη μεγαλύτερη πιθανότητα προσέγγισης των μηχανισμών της ενδομητρίωσης στον ανθρώπινο οργανισμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ενδομητρίωσης αναπτύχθηκαν διάφορα ζωικά μοντέλα, όπου επιχειρήθηκε η μελέτη της ενδομητρίωσης και η δοκιμή ποικίλων πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ως μοντέλα για την ενδομητρίωση χρησιμοποιήθηκαν κυρίως τα μη ανθρώπινα, πρωτεύοντα θηλαστικά, όπως είναι οι μαϊμούδες και οι μπαμπούνοι, τα οποία παρουσιάζουν σημαντικές αναπαραγωγικές φυσιολογικές και ανατομικές ομοιότητες με τους ανθρώπους, μπορούν να δεχθούν χειρουργικές επεμβάσεις, και μπορούν να αναπτύξουν αυθόρμητα ενδομητρίωση, με αποτέλεσμα την πιο εύκολη συσχέτιση των αποτελεσμάτων των ερευνών με τον οργανισμό του ανθρώπου.

Ωστόσο, το κόστος χειρισμού και συντήρησης των ζώων αυτών είναι απαγορευτικό και το γεγονός αυτό οδήγησε στην εύρεση άλλων, μικρότερων σε μέγεθος, πιο οικονομικών και πιο εύκολων σε χειρισμό ζωικών μοντέλων, όπως είναι τα τρωκτικά. Τα τρωκτικά αδυνατούν να αναπτύξουν αυθόρμητα ενδομητρίωση και για το λόγο αυτό θα πρέπει να επαχθούν οι ενδομητριοτικές αλλοιώσεις από τους ερευνητές μέσω της μεταμόσχευσης ενδομητρικού ιστού σε έκτοπες θέσεις. Ανάλογα με την προέλευση του ιστού που χρησιμοποιείται κατά τη μεταμόσχευση αυτή, τα μοντέλα των τρωκτικών μπορούν να διακριθούν σε δύο βασικούς τύπους: στα ομόλογα και στα ετερόλογα μοντέλα. Τα ομόλογα μοντέλα προκύπτουν με χειρουργική μεταμόσχευση ενδομητρίου των ίδιων ή συγγενικών ζώων σε ανοσοεπαρκή ζώα, ενώ τα ετερόλογα μοντέλα προκύπτουν με τη μεταφορά τμημάτων του ανθρώπινου ενδομητρίου σε ανοσοανεπαρκή ποντίκια, είτε ενδοπεριτοναϊκά είτε υποδόρια. Τα μοντέλα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως έως σήμερα για την κατανόηση της ενδομητρίωσης και την εύρεση νέων θεραπειών, αλλά δεν παύουν να παρουσιάζουν κι εκείνα σημαντικούς περιορισμούς, όπως η ίδια η ανάγκη επαγωγής της ενδομητρίωσης και η δυσκολία πραγματοποίησης επεμβάσεων σε αυτά, λόγω του μικρού τους μεγέθους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99.

2. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L . Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (5):261-275
3. Zreik TG, Olive DL: Pathophysiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:259-268.
4. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41.
5. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519
6. D'Hooghe TM. Endometriosis. In: Berek JS, ed. *Berek & Novak's Gynecology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2012:505-556.
7. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K . Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*,2014, 20 (5):737-747.
8. Young K, Fisher J, Kirkman M (2014) Women's experiences of endometriosis: a systematic review and synthesis of qualitative research. *J Fam Plann Reprod Health Care* Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Female Infertility*; in Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds): *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, ed 5. Baltimore, Williams & Wilkins 1994, pp 809-839.
9. Grummer, R. (2006). Animal models in endometriosis research. *Human Reproduction Update*, 12(5), pp.641-649.
10. Padmanabhan, A. (2010). *Modeling type I neurofibromatosis in the zebrafish Danio rerio*. Pennsylvania: ProQuest Dissertations Publishing.
11. Wancket, L.M. (2015). Animal models for evaluation of bone implants and devices: comparative bone structure and common model uses. *Veterinary Pathology*, 52(5), pp.842-850.
12. Varughese, E.E., Adams, G.P., Leonardi, C.E., Malhi, P.S., Babyn, P., Kinloch, M., Singh, J. (2018). Development of a domestic model for endometriosis: Surgical induction in the dog, pigs, and sheep. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 10(2), pp.95-106.
13. Tirado - Gonzalez, I., Barrientos, G., Tariverdian, N., Arck, P.C., Garcia, M.G., Klapp, B.F., Blois, S.M. (2010). Endometriosis research: animal models for the study of a complex disease. *Journal of Reproductive Immunology*, 86(2), pp.141-147.
14. Prodromidou A, Pergialiotis V, Pavlakis K, Korou LM, Frountzas M, Dimitroulis D, Vaos G, Perrea DN. A Novel Experimental Model of Colorectal Endometriosis. *J Invest Surg.* 2017 May 25:1-7.

15. Yamanaka A, Kimura F, Takebayashi A, Kita N, Takahashi K, Murakami T. Primate model research for endometriosis. *Tohoku J Exp Med* 2012;226:95-99
16. Kyama, C.M., Mihalyi, A., Chai, D., Simsa, P., Mwenda, J.M., D' Hooghe, T.M. (2007). Baboon Model for the study of endometriosis. *Women's Health*, 3(5), pp.637-646.
17. Alborzi, S., Azimirad, A., Azimirad, M. (2018). Experimental endometriosis: review of the literature through a century and the Iranian experience. *Archives of Iranian Medicine*, 21(11), pp.536-543.
18. Story, L., Kennedy, S. (2004). Animal studies in endometriosis: a review. *ILAR journal*, 45(2), pp.132-138.
19. Vanhie, A., Tomassetti, C., Peeraer, K., Meuleman, C., D' Hooghe, T. (2016). Challenges in the development of novel therapeutic strategies for treatment of endometriosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 20(5), pp.593-600.
20. Sharpe - Timms, K.L. (2002). Using rats as a research model for the study of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 955, pp.318-327.
21. Simitsidellis, I., Gibson, D.A., Saunders, P.T.K. (2018). Animal models of endometriosis: Replicating the aetiology and symptoms of the human disorder. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(3), pp.257-269.
22. Hirata T, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Harada M, Takemura Y, Morimoto C, Koga K, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Development of an experimental model of endometriosis using mice that ubiquitously express green fluorescent protein. *Hum Reprod*. 2005 Aug;20(8):2092-6.
23. Mizamtzidi M. Study of the effect of capegolid and acetylcysteine on the inhibition of the development of endometrial implants in experimental endometriosis model. Study in rats of the genus Wistar [dissertation]. Athens: University of Athens; 2012. Available from <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/object/uoadl:1312460> [Accessed 13th June 2018]

The use of animal models in endometriosis research

D. Kanellopoulos¹, C. Christodoulaki¹, V. Pergialiotis², N. Salakos², C. Crelias²,
C. Katsetos¹, M. Katsoulis¹, P. Panagopoulos²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Tzaneio General Hospital, Piraeus and ² Third Department of Obstetrics and Gynaecology, University General Hospital Attikon, Athens, Greece

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a disease characterized by the growth of endometrial tissue at sites other than the endometrial cavity. Conducting experiments directly in humans to understand the mechanisms of endometriosis, refutes bioethics rules and therefore animal models are used for the disease to be studied therein.

Purpose: The study aims to present the latest data on the use of animal models in endometriosis research through a thorough literature review.

Material-Method: Recent Greek and international literature was reviewed, specifically publications referring to the use of animal models in endometriosis research, available in PubMed and ScienceDirect databases, during the 2000-2019 period.

Results-Conclusions: From the literature studied, we know that endometriosis is automatically manifested on humans and some primates. However, the cost of handling and maintaining such animals is prohibitive, and this has led to finding other, smaller in size, more economical, and more manageable animal models, such as rodents. In rodents, endometriosis is caused by endometrial tissue transplantation into ectopic sites. Rodent models are distinguished in (a) autologous models and (b) heterologous models. In autologous models, endometrial fragments are transplanted into ectopic sites. In heterologous models, fragments of endometrial tissue, taken from women with endometriosis, are transplanted in immunomodified mice. Based on literature, mice are an economic and scientifically admissible way to study the etiopathogenesis of the disease but also the effectiveness of different treatments of the disease, before their application to humans.



Keywords: endometriosis, primates, rodent models



Citation

D. Kanellopoulos, C. Christodoulaki, V. Pergialiotis, N. Salakos, C. Crelias, C. Katsetos, M. Katsoulis, P. Panagopoulos. The use of animal models in endometriosis research. *Scientific Chronicles* 2019; 24(3): 290-301