



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου

Ενότητα 4: Φύλο και Αναπαραγωγή  
Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής

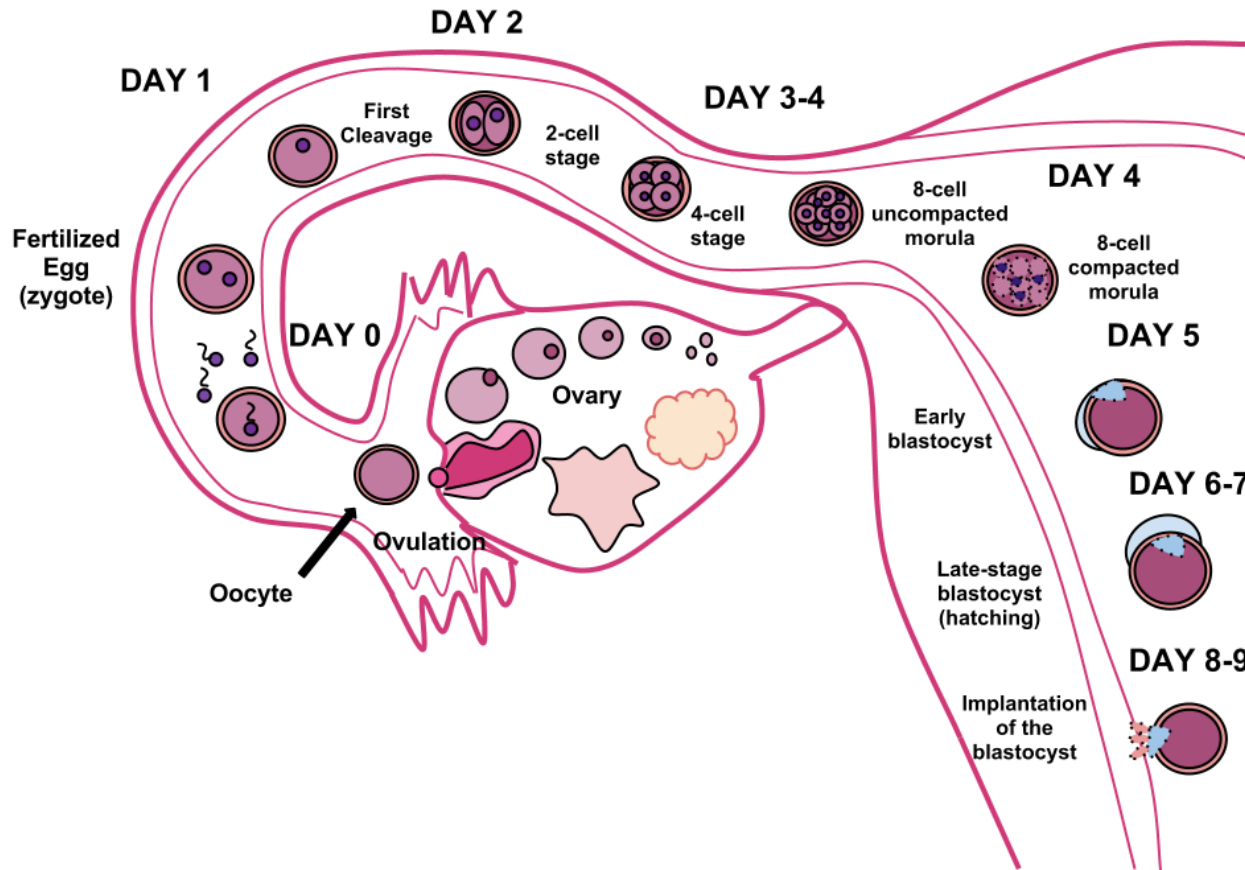
# Σκοποί ενότητας

- Εισαγωγή στην εξέλιξη της Αναπαραγωγής
- Κατανόηση του μηχανισμού διαφοροποίησης του φύλου στον άνθρωπο και διαταραχών της διαφοροποίησης.

# Περιεχόμενα ενότητας

- Εξέλιξη της Αναπαραγωγής στα έμβια όντα
- Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου
- Αμφίβολα γεννητικά όργανα στην Ελληνορωμαϊκή Αρχαιότητα

# Γονιμοποίηση

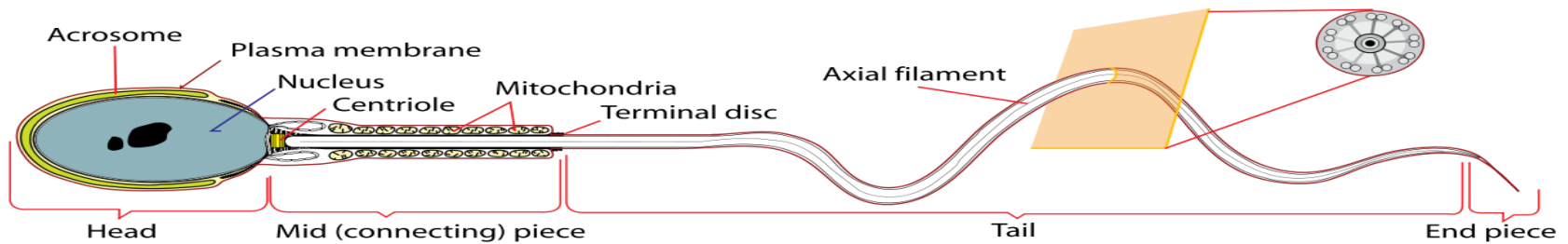


# Καθορισμός φύλου-1



## Σπερματοζωάριο

[load.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/86/Sperm-egg.jpg](http://load.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/86/Sperm-egg.jpg)



[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/13/Simplified\\_spermatozoon\\_diagram.svg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/13/Simplified_spermatozoon_diagram.svg)

# Καθορισμός φύλου-2

Turner syndrome  
45 XO



Klinefelter syndrome  
47XXY

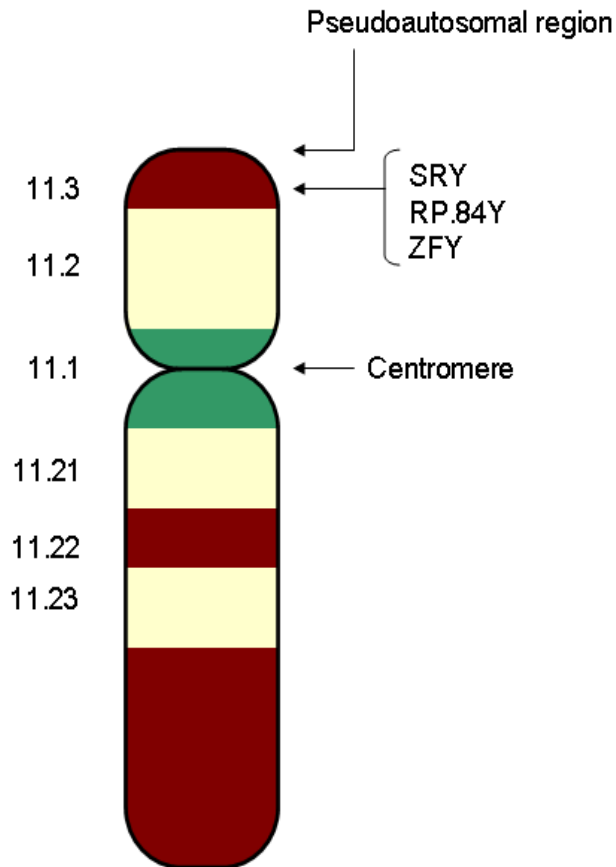


[http://en.wikipedia.org/wiki/Turner\\_syndrome#/media/File:Neck\\_Turner.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/Turner_syndrome#/media/File:Neck_Turner.JPG)

[http://en.wikipedia.org/wiki/Klinefelter\\_syndrome#/media/File:Bodymorphproj\\_mkg\\_modA001\\_20070325\\_pos04.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/Klinefelter_syndrome#/media/File:Bodymorphproj_mkg_modA001_20070325_pos04.jpg)

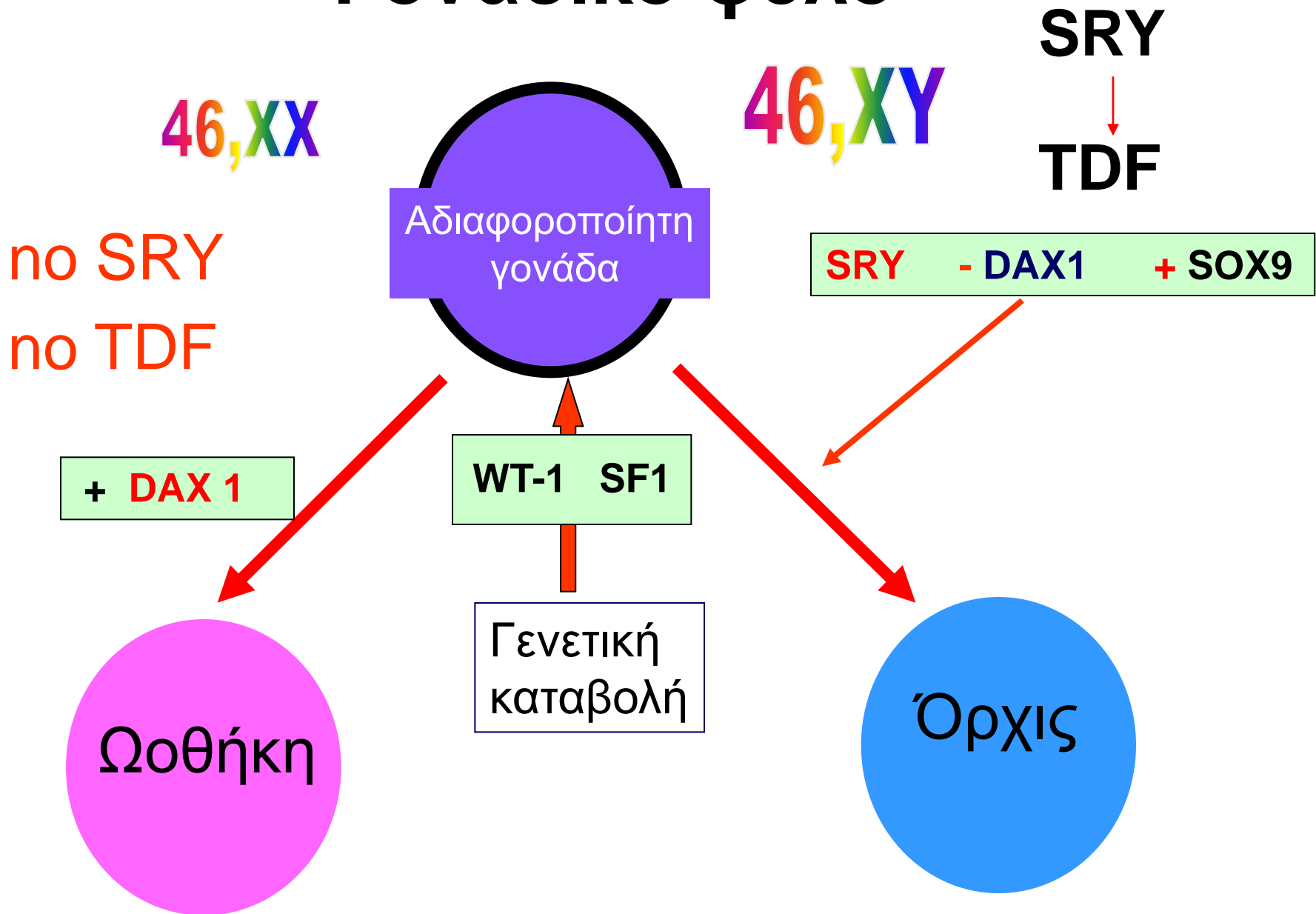
[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/Bodymorphproj\\_mkg\\_modA001\\_20070325\\_pos03.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/Bodymorphproj_mkg_modA001_20070325_pos03.jpg)

# Καθορισμός φύλου-3



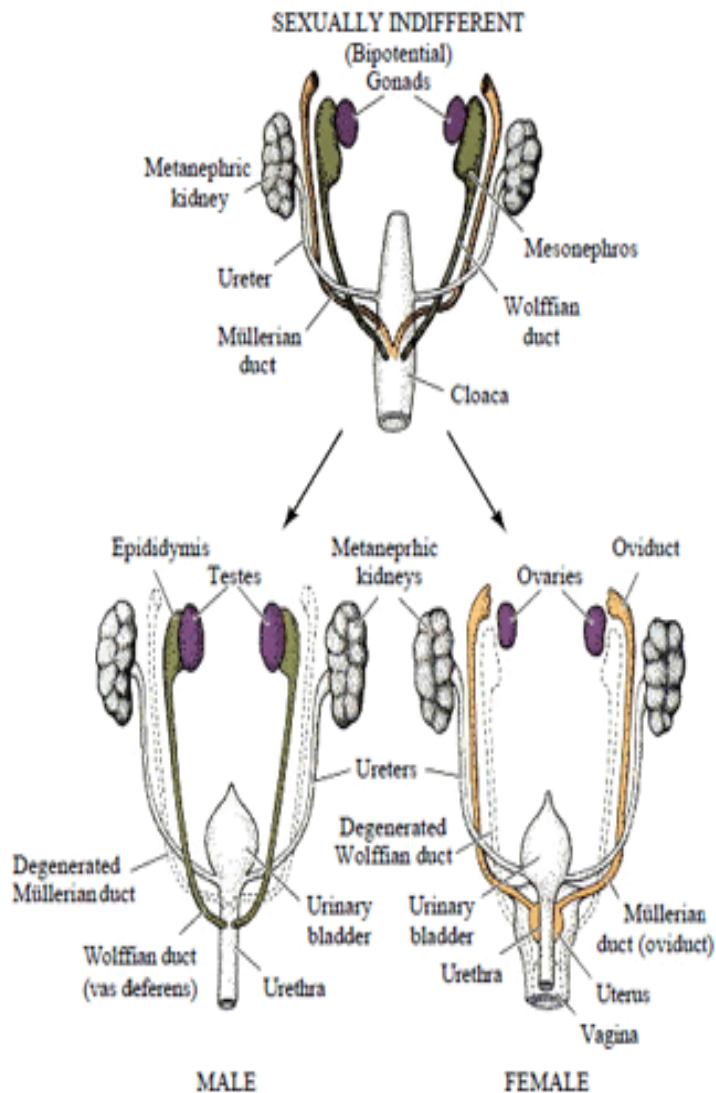
- **SRY** – μονήρες εξόνιο με μία κεντρική διατηρημένη επανάληψη (HMG) box στο Y χρωμόσωμα.
- Η πρωτεΐνη του SRY δεσμεύεται στο DNA και λειτουργεί:
- ενεργοποιώντας απαραίτητα γονίδια
- αναστέλλοντας κατασταλτικά της ανδρικής διαφοροποίησης γονίδια

# Γοναδικό φύλο





# Αδιαφοροποίητες δομές

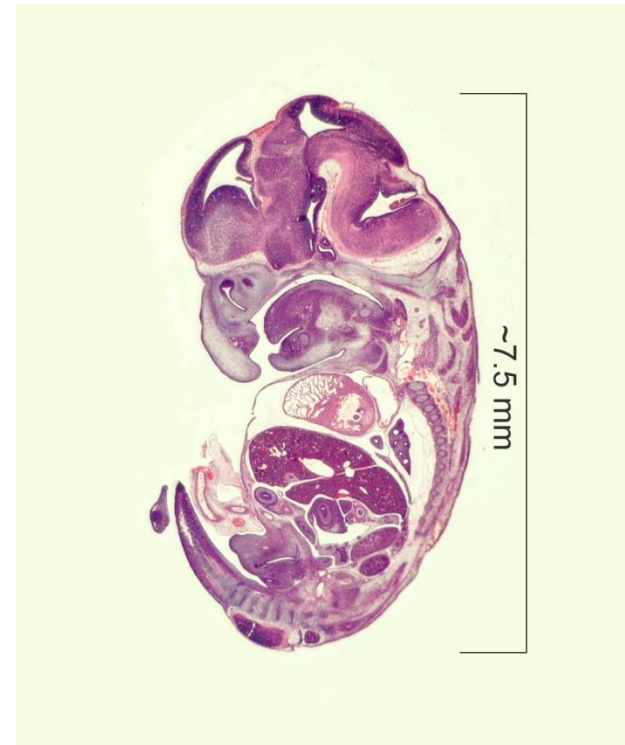


Όμοιες και αμφιδύναμες στα 46XY και 46XX έμβρυα

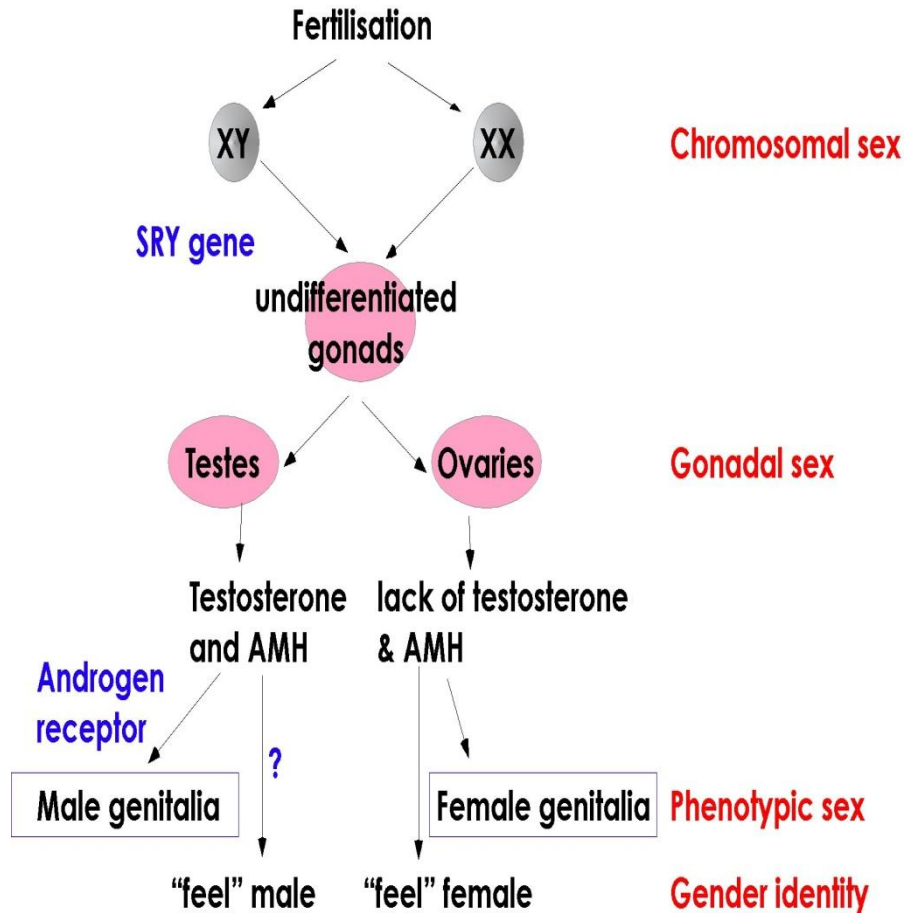
- Γοναδική καταβολή (gonadal ridge)
- Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cells)
- Σύστημα εσωτερικών πόρων (internal ducts)
- Πόροι του Wolff ή μεσонеφρικοί
- Πόροι του Muller ή παραμεσонеφρικοί
- Τα έξω γεννητικά όργανα (external genitiation)

# Μηχανισμοί διαφοροποίησης του φύλου

- Πως επιτελούνται οι μεταβολές;
- Αμφιδύναμη γοναδική καταβολή
- Βρίσκεται στο μέσο της ουρογεννητικής ακρολοφίας στο έμβρυο των 5 εβδομάδων



# Διαφοροποίηση του φύλου



## 1ο στάδιο: Με τη δράση διαφόρων γονιδίων

- LIM1, EMX2, WT1, LHX9, SF1, SRY, SOX9, WNT4, DAX1, M33, DHH, GATA4, FGF9, DMRT1/2, ATRX, ARR, SOX8, FATE, Vanin1, Testalgin

## 2ο στάδιο: Με τη δράση των ορμονών

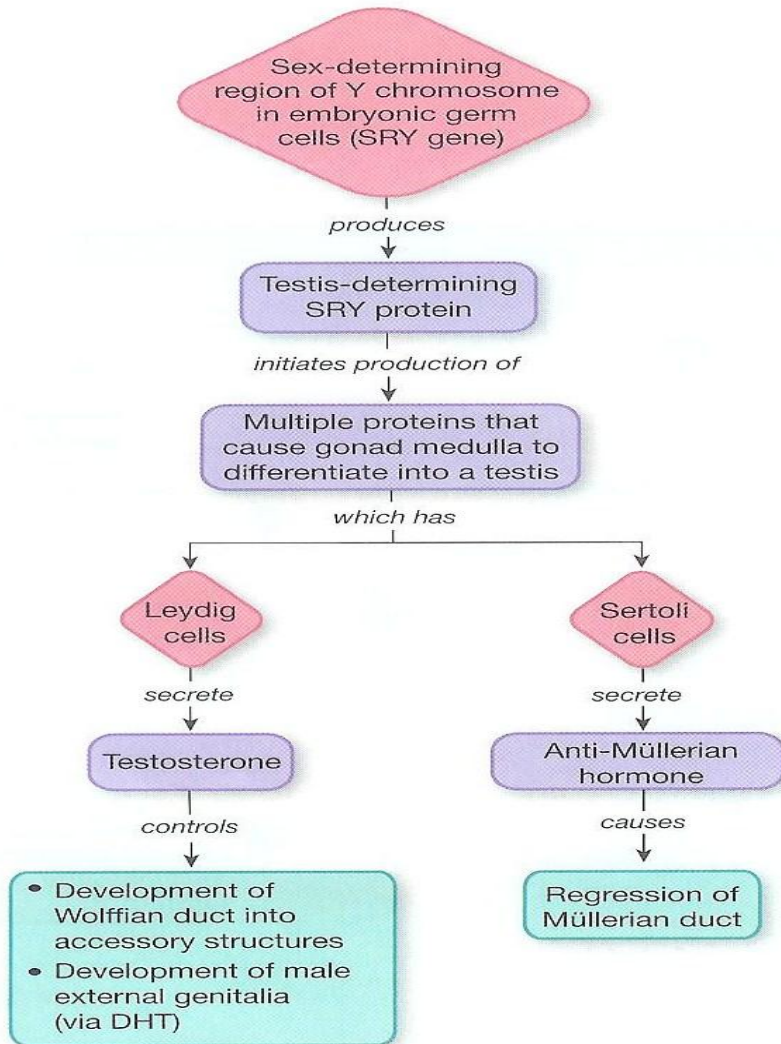
# 7ης εβδομάδας της κύησης

- Το φύλο καθορίζεται κατά τη σύλληψη!

αλλά...

- Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του αρρένος και του θήλεος δεν εμφανίζονται νωρίτερα της 7ης εβδομάδας της κύησης

# Καθορισμός φύλου-4



- Y chromosome → TDF
- (testes determining factor)
- Primitive genital trabeculas → testicular/medullar trabeculas
- **EMBRYONIC TESTIS**
- Primitive genital cells
- Sertoli cells → MIS
- Leydig cells → Testosterone

# Καθορισμός του φύλου-5

46,XY

Όρχις

Leydig

LH rec  
StAR  
P450scc  
P450c17  
3β -HSD  
17β-HSD

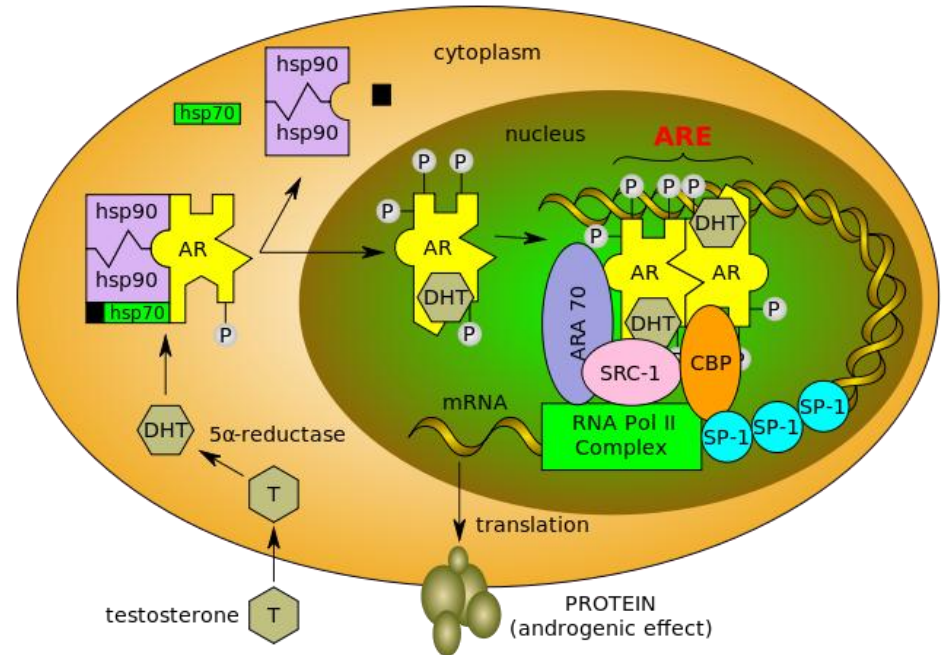
Testosterone

SRD5A2

Dihydrotestosterone

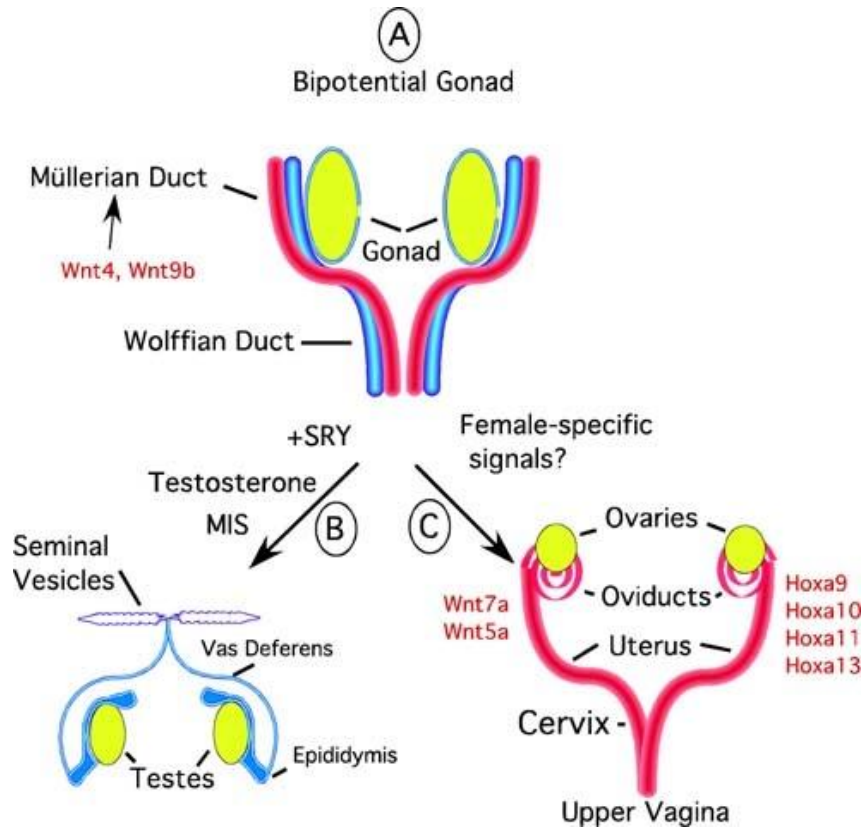
AR

Αρρενοποίηση



[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/Human\\_androgen\\_receptor\\_and\\_androgen\\_binding.svg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/Human_androgen_receptor_and_androgen_binding.svg)

# Bipotential gonad



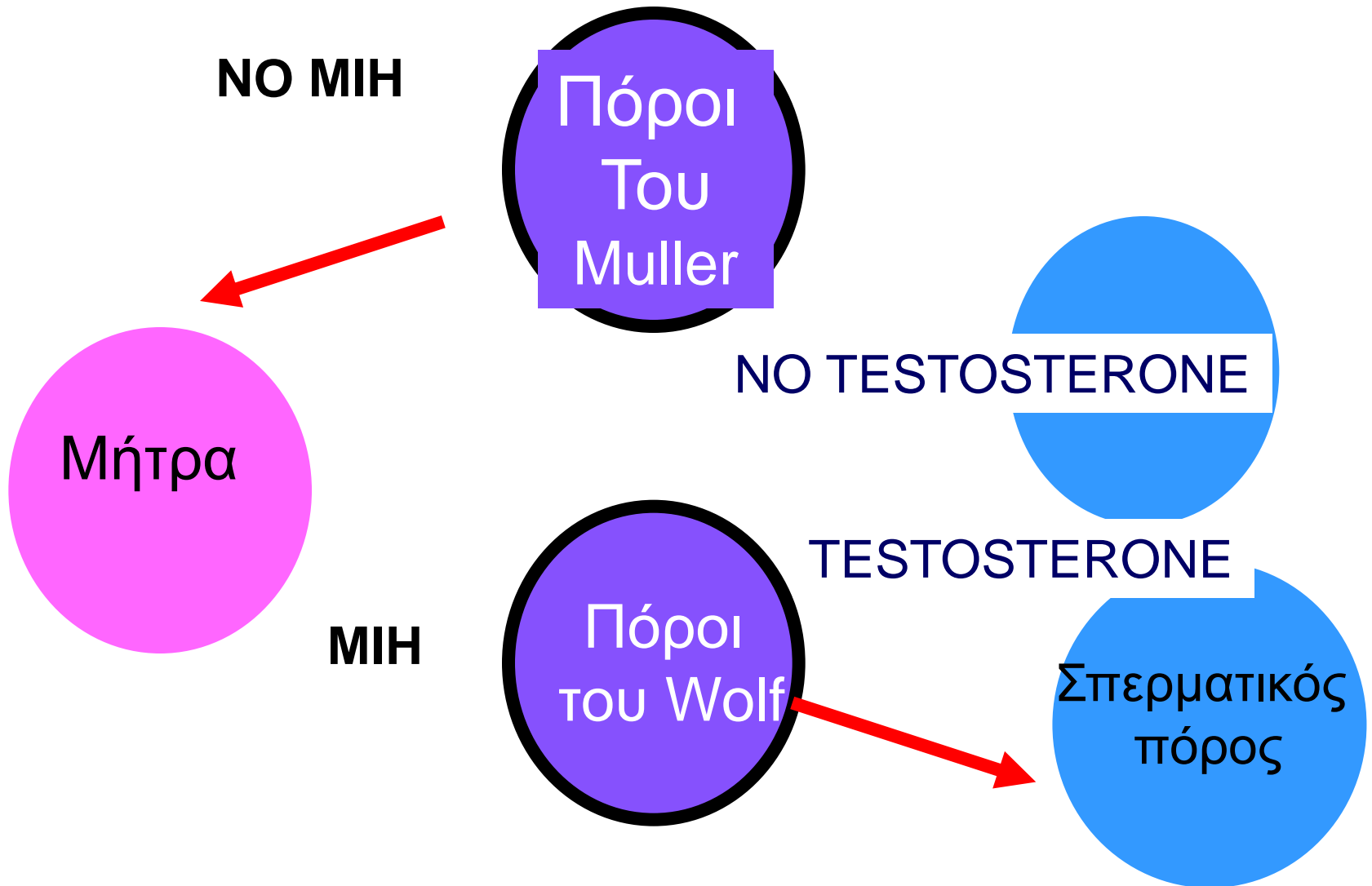
- Up to the 5th gestational week lies in the middle of the urogenital ridge
- Genital cells: Born from the endoderm

# Testicular development

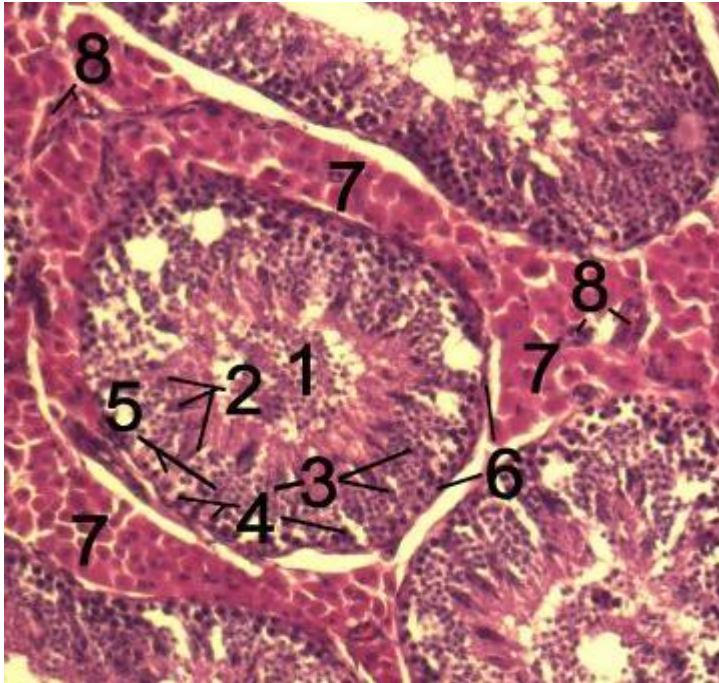
- Presence of chromosome Y (TDF)
- Until the 42th embryonic day, sex is undifferentiated
- Sex determination starts from the 6th week of gestation
- Undifferentiated gland: 50th day



# Πόροι Muller-πόροι Wolf



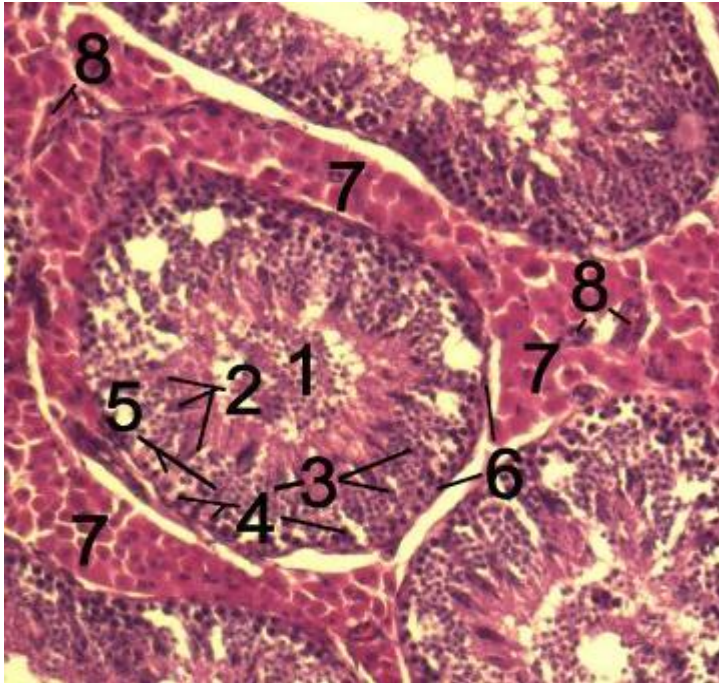
# Διαφοροποίηση του όρχι-1



- **Εμφάνιση κυττάρων Sertoli** : 7η εμβρυϊκή εβδομάδα
- Παραγωγή Anti-Mullerian Hormone (AMH)
- Υποστροφή των πόρων του Muller

Histological section through testicular parenchyma of a boar. 1 Lumen of convoluted part of the seminiferous tubules, 2 spermatids, 3 spermatocytes, 4 spermatogonia, 5 Sertoli cell, 6 myofibroblasts, 7 Leydig cells, 8 capillaries

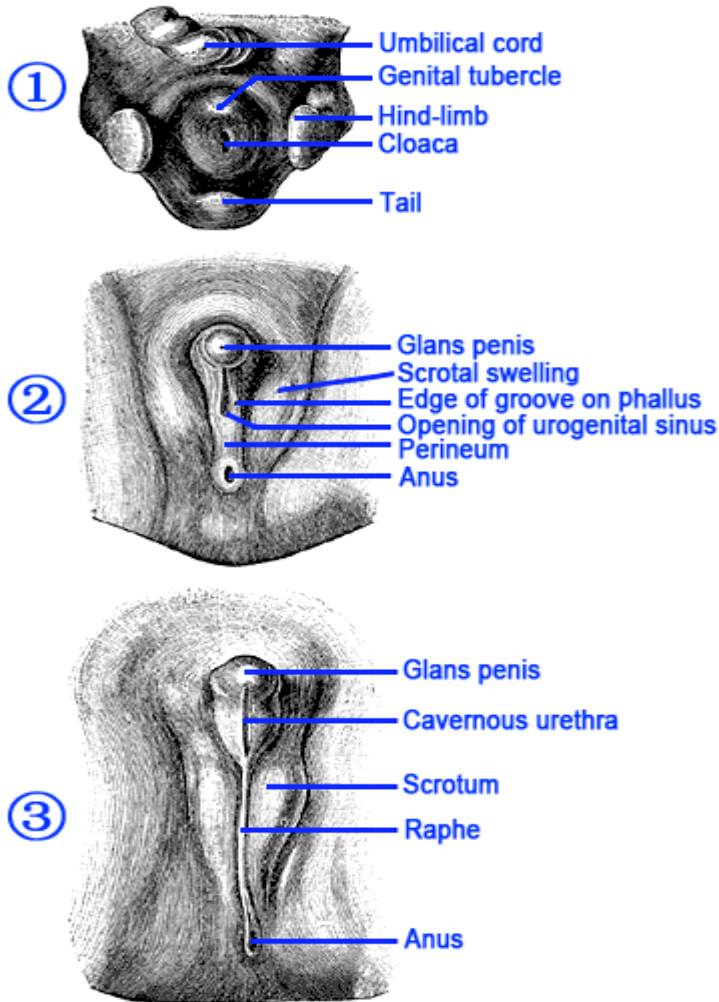
# Διαφοροποίηση του όρχι-2



- Εμφάνιση κυττάρων Leydig 8η – 9η εμβρυϊκή εβδομάδα
- Τεστοστερόνη
- Παραμονή πόρων του Wolff
- DHT
- Αρρενοποίηση έξω γεννητικών οργάνων

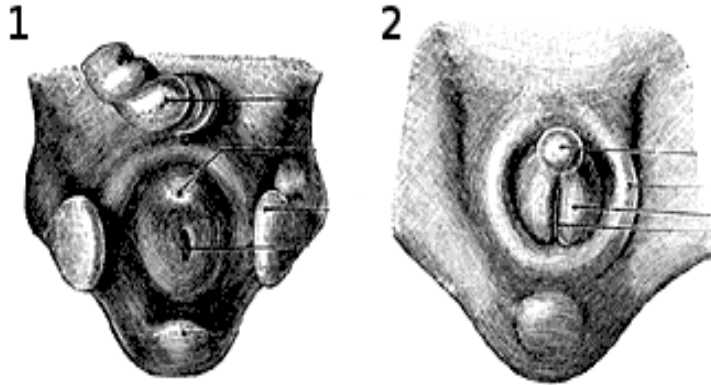
Histological section through testicular parenchyma of a boar. 1 Lumen of convoluted part of the seminiferous tubules, 2 spermatids, 3 spermatocytes, 4 spermatogonia, 5 Sertoli cell, 6 myofibroblasts, 7 Leydig cells, 8 capillaries

# Έξω γεννητικά όργανα-1

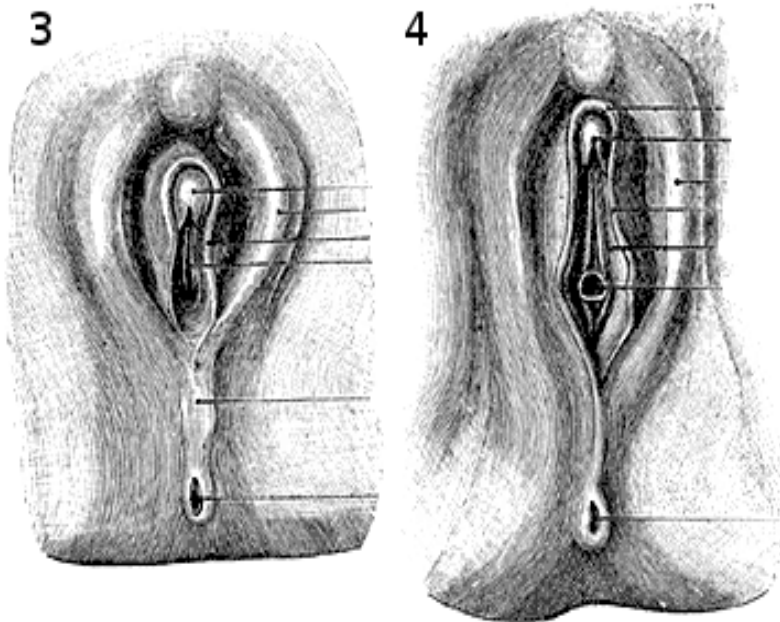


- Επίδραση των ανδρογόνων στη διαφοροποίηση των έξω γεννητικών οργάνων
- Genital phyma → penis
- Urethral sulcus development
- Closure of scrotal tuberosities

# Έξω γεννητικά όργανα-2



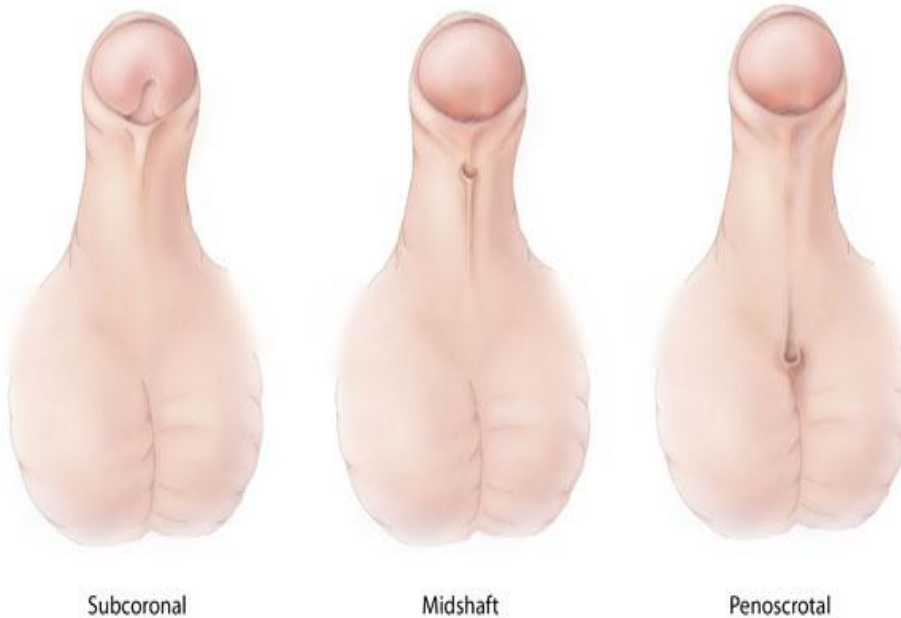
- Ωοθήκη  
(απουσία ανδρογόνων)
- Οιστρογόνα  
(πηγές: μητέρα και πλακούντας)



- Paramesonephric duct stimulation (fallopian tube, uterus, upper vagina)
- External genitalia development (vulva labiums, clitorii, inferior vagina)

# Hypospadias

- Hypospadias  
=abnormal urethra  
ejections to the dorsal  
penis area due to  
defective closure of  
urogenital folds.
- Bifida scrotum  
=abnormality in which  
scrotal tuberosities  
closure is imperfect  
(nearly always  
hypospadias co-  
exists)



# Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου-1

- Αληθής ερμαφροδιτισμός
- Άρρεν ψευδερμαφροδιτισμός
- Θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός
- Σύνδρομα πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών

# Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου-2

- Αληθής ερμαφροδιτισμός : μικτές γονάδες άρρενος και θήλεος, φαινότυπος (?)
- Άρρεν ψευδερμαφροδιτισμός : άρρεν γονότυπος (XY), φαινότυπος (?)
- Θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός : θήλυς γονότυπος (XX), φαινότυπος (?)



# Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου-3

## Κλινική παρουσίαση

- Κατά τη γέννηση
- Κατά τη παιδική ηλικία
- Κατά την εφηβεία
- Κατά την ενήλικη ζωή

# Διάγνωση στη γέννηση



- Αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f4/Ambiguous\\_genitalia.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f4/Ambiguous_genitalia.jpg)



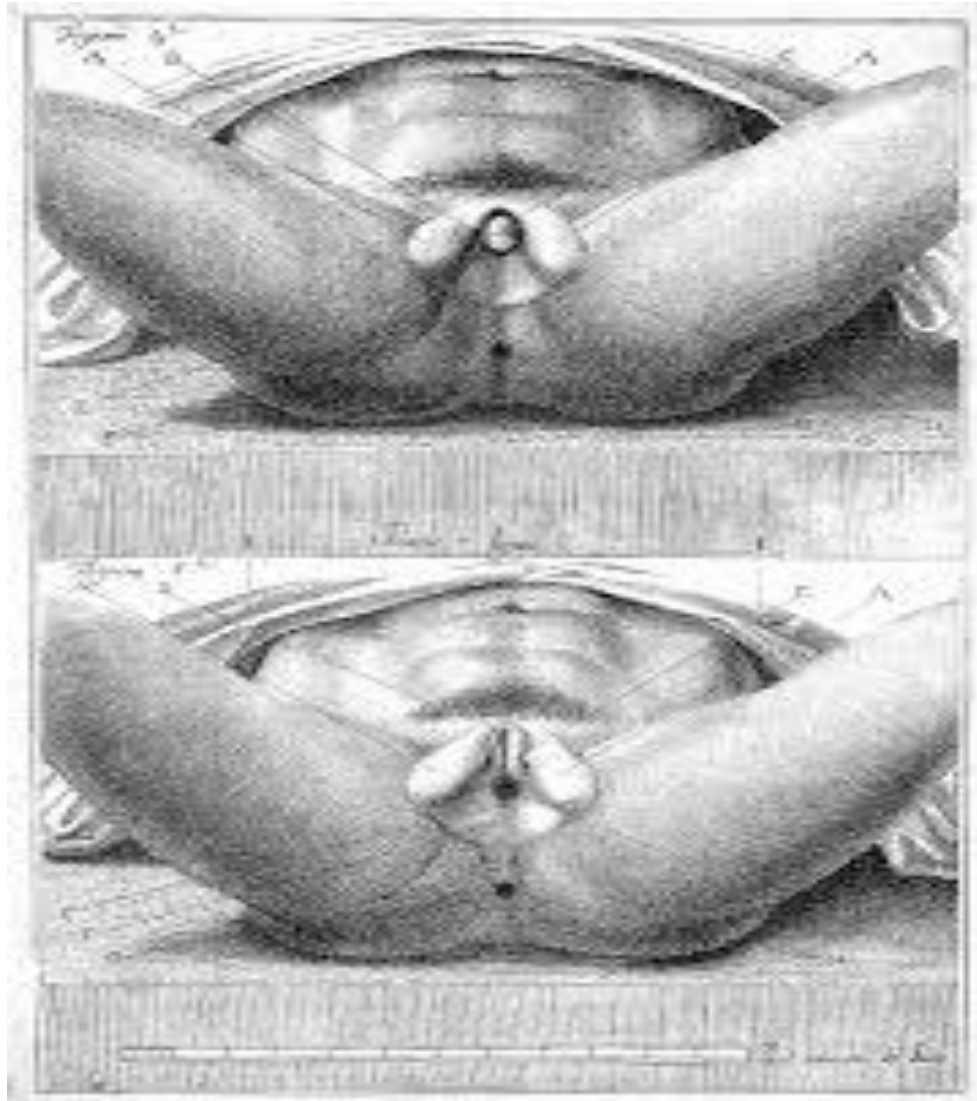
[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ec/Pudenda\\_pseudohermaphroditi.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ec/Pudenda_pseudohermaphroditi.jpg)

# Αληθής ερμαφροδιτισμός-1



- Έξω γεννητικά όργανα: υποσπαδίας
- Έξω γεννητικά όργανα: ωοθηκόρχις
- Caryotype: 46XX(60%), 46XY(15%),
- Mosaics(25%)
- Wolf' ducts: +
- Muller's ducts: +

# Αληθής ερμαφροδιτισμός-2



# Ovotesticular DSD



- Less than 10% of all intersex cases.
- More than 400 cases reported worldwide

[http://en.wikipedia.org/wiki/Ovotestis#/media/File:Biophalaria\\_glabrata\\_ovotestis.png](http://en.wikipedia.org/wiki/Ovotestis#/media/File:Biophalaria_glabrata_ovotestis.png)

# Γονιμότητα

## **Spermatogenesis in 12% of males**

- A successful pregnancy outcome using frozen testicular
- sperm from a chimeric infertile 46, XX/46, XY male, who as
- an infant, was diagnosed as a true hermaphrodite

**Sugawara N Human Reproduction 2005**

## **Ovulation in females**

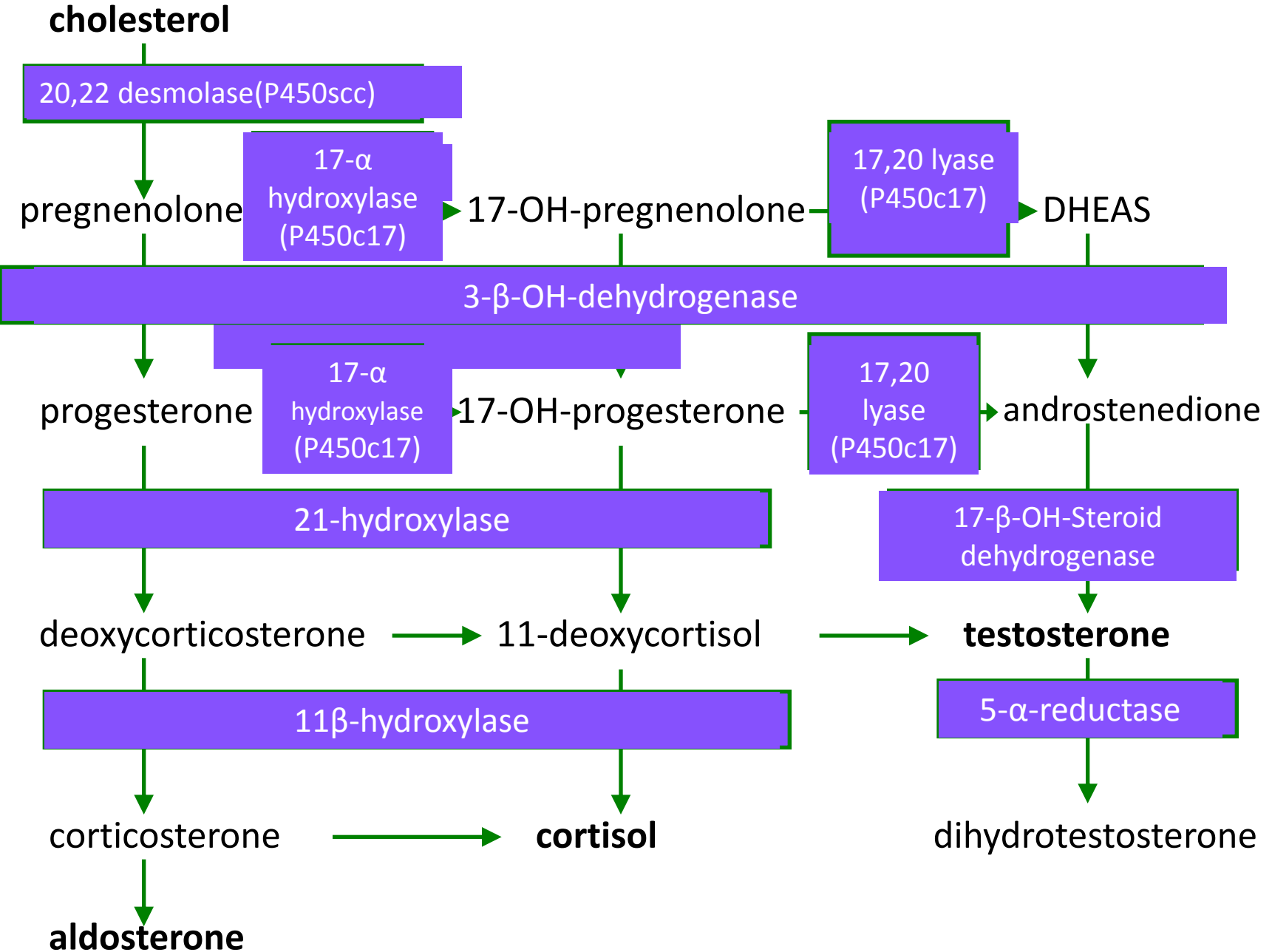
- True hermaphrodite with bilateral ovotestes, bilateral gonadoblastomas and dysgerminomas, 46,XX/46,XY karyotype, and a successful pregnancy

**Talerman A, Cancer. 1990**

# Θήλυς ψευδεργμαφροδιτισμός

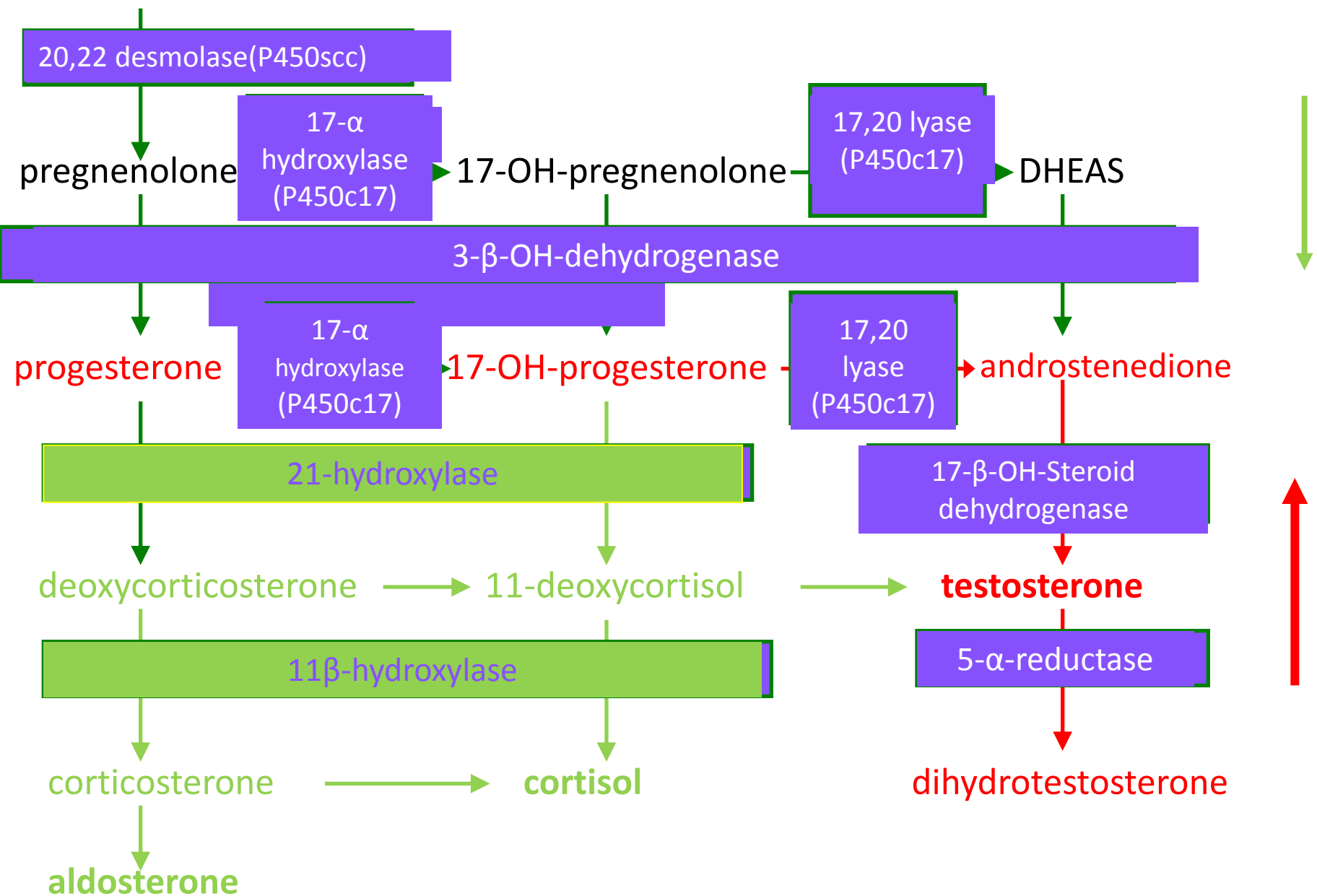
- Έξω γεννητικά όργανα: αμφίβολα
- Έσω γεννητικά όργανα: ωοθήκες
- i.v. ACTH test: Αυξημένη 17 OHPRG
- Caryotype:46XX(100%)
- Wolf' ducts:-
- Muller's ducts: +

# Adrenal cortex





# Congenital adrenal hyperplasia



# Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων

- Θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός
- Ανεπάρκεια 21 υδροξυλάσης
- Ανεπάρκεια 11 υδροξυλάσης
- i.v. ACTH test: Αυξημένη 17 ΟΗΡΓ
  
- Κλασσική μορφή (απώλεια άλατος)
- Απλή αρρενοποιητική
- Όψιμης έναρξης

# CAH- Genotype

## The Spectrum of Molecular Defects of the CYP21 Gene in the Hellenic Population: Variable Concordance between Genotype and Phenotype in the Different Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia\*

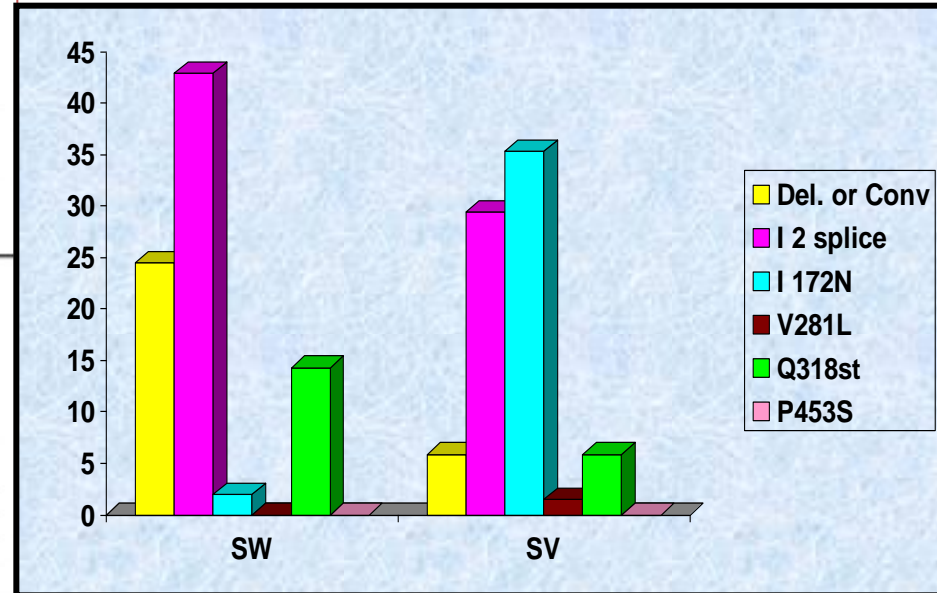
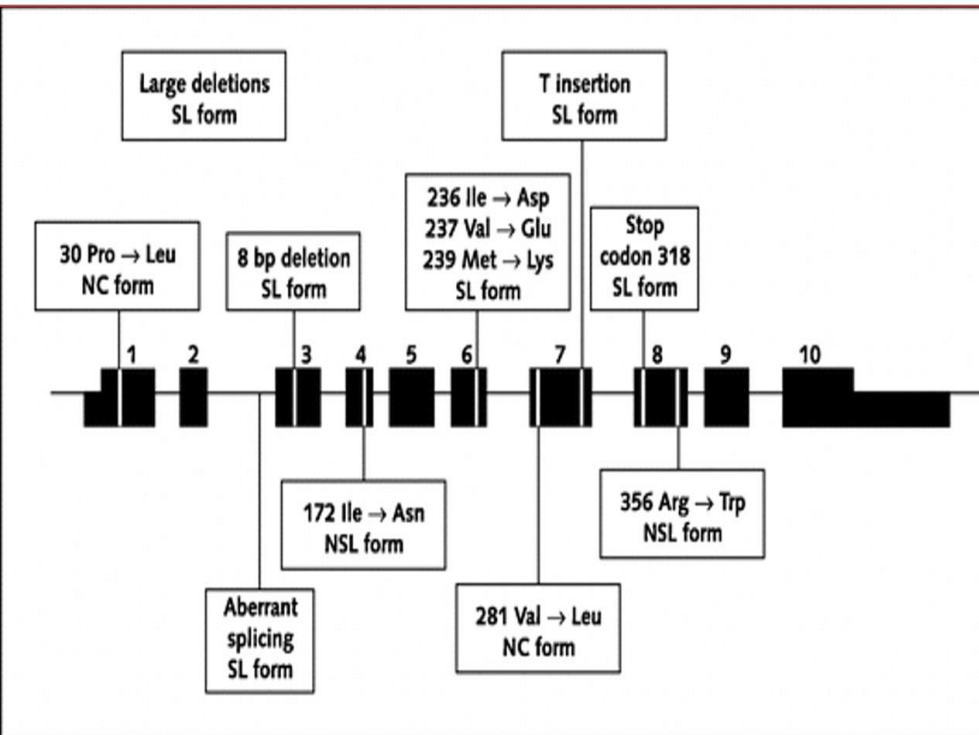
M. DRACOPOULOU-VABOULI, M. MANIATI-CHRISTIDI, AND C. DACOU-VOUTETAKIS

**TABLE 1.** Frequency (percentage) of molecular defects in the different forms of 21-hydroxylase deficiency in the Hellenic population

Clinical forms	Chromosomes (n)	D and C	P30L	L <sub>2</sub> splice	8bpdE <sub>3</sub>	I172N	clusterE <sub>6</sub>	V281L	G291S	Q318st	Q318st + R356W	R356W	F306 + T	P453S	UD
SW	98	24.5	0.0	42.9	5.1	2.0	0.0	0.0	0.0	14.3	1.0	1.0	0.0	0.0	9.2
SV	68	5.9	19.1	29.4	0.0	35.3	0.0	1.5	0.0	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	2.9
NC	56	3.6	21.4	5.4	0.0	7.1	0.0	41.1	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0	14.3	5.4
All forms	222	13.5	11.3	29.3	2.25	13.5	0.0	10.8	0.0	8.6	0.45	0.45	0.0	3.6	6.3

D, Deletions of CYP21 gene; C, conversions of CYP21 gene; UD, undetected molecular defects; SW, salt-wasting form; SV, simple virilizing form; NC, nonclassical form.

# Γονότυπος



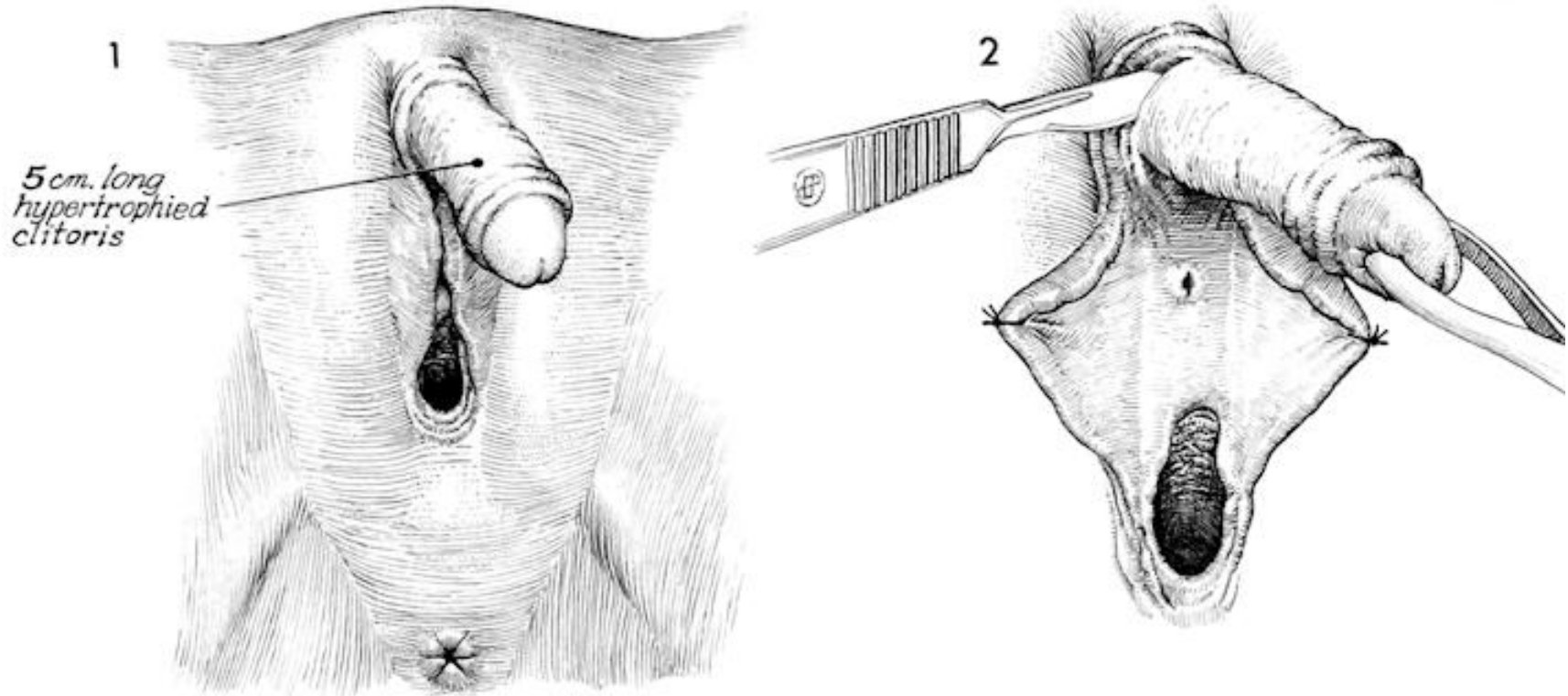
Mutations in CAH in Greece, Dacou C, JPEM;2001

# Υπερτρίχωση



Georgopoulos , personal photo files

# CAH- Αμφίβολα γεννητικά όργανα



# Pope Joan



- Pope Joan: A Recognizable Syndrome\*
- 46, XX DSD
- **Maria I. New and Elizabeth S. Kitzinger, JCEM 1993**

# Baubo



- Baubo : a Case of Ambiguous Genitalia in the Eleusinian Mysteries  
Neoklis A. Georgopoulos, George A. Vagenakis, Apostolos L. Pierris  
**Hormones 2003**
- Ως ειπούσα πέπλους ανεσύρετο, δείξε δε πάντα σώματος ουδέ πρέποντα τύπον.  
Παίς δ'ήεν Ίακχος Βαυβούς υπο κόλπους



# Άρρεν ψευδεργμαφροδιτισμός

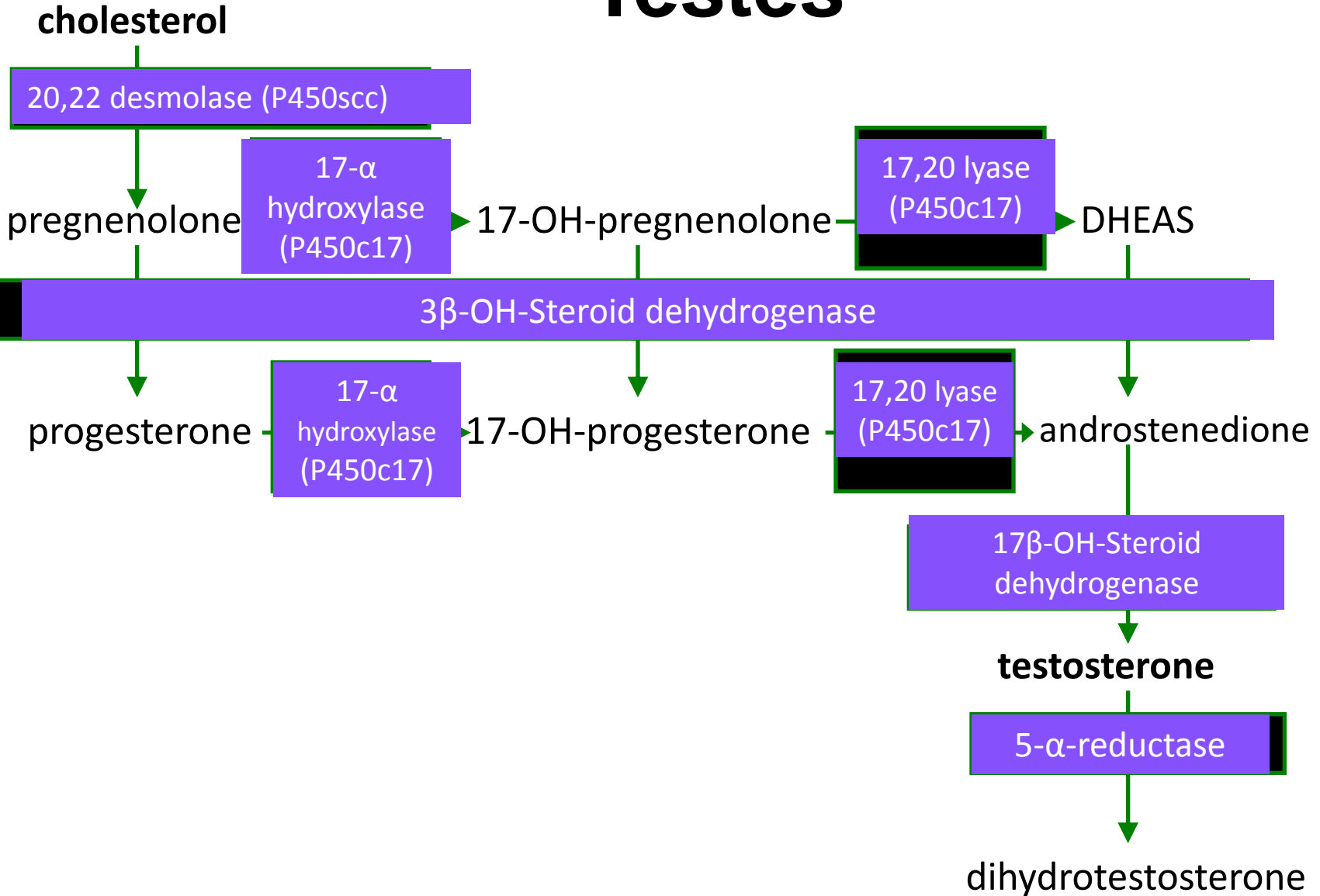
## Παθογενετικοί μηχανισμοί

- Διαταραχές παραγωγής Τεστοστερόνης
- Αντίσταση στα Ανδρογόνα
- Αγενεσία ή απλασία των κυττάρων Leydig
- Σύνδρομο παραμονής πόρων του Muller

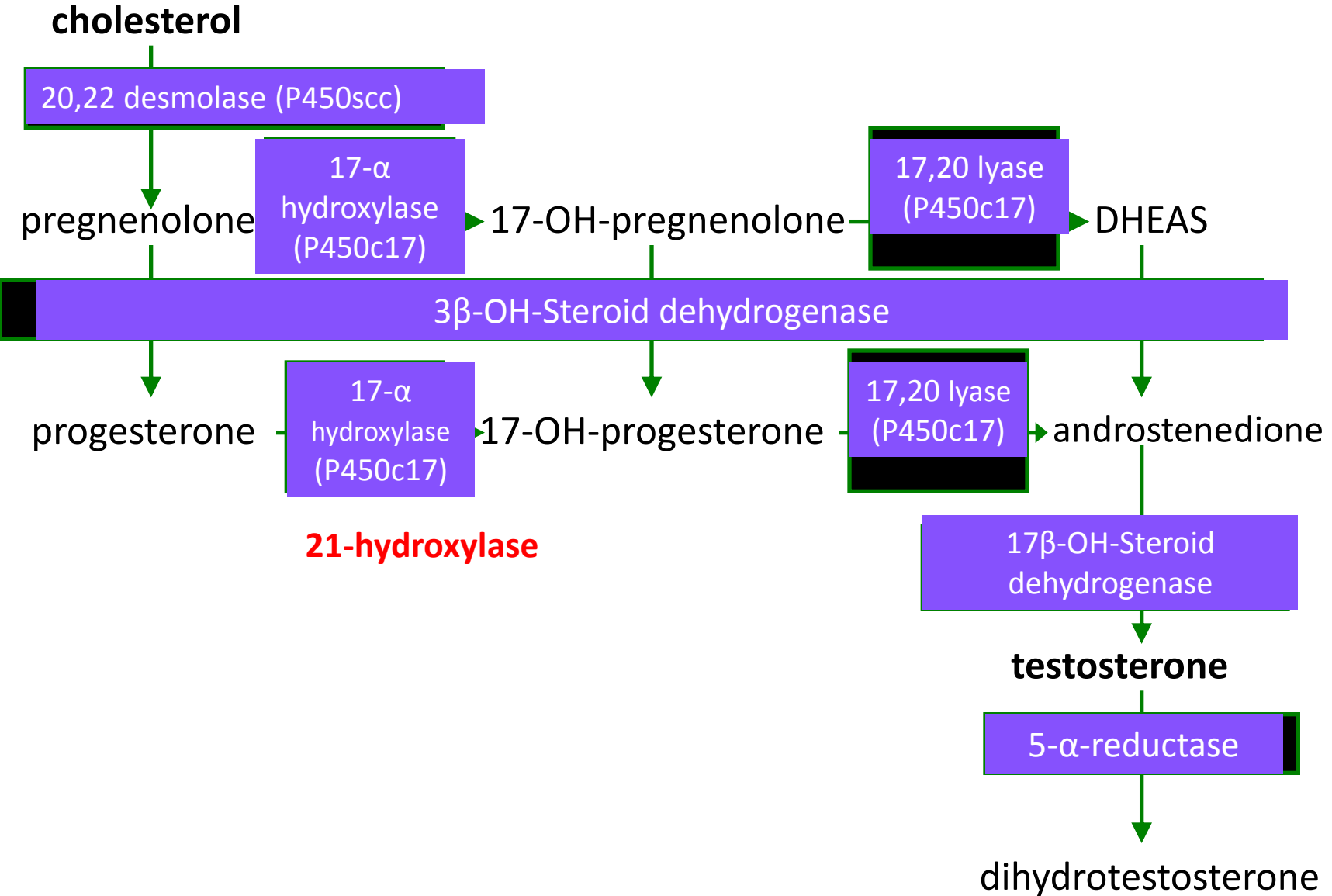
## Αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα

- - Υποσπαδίας
- - Δισχιδές όσχεο
- -Υπερτροφική ακρολοφία

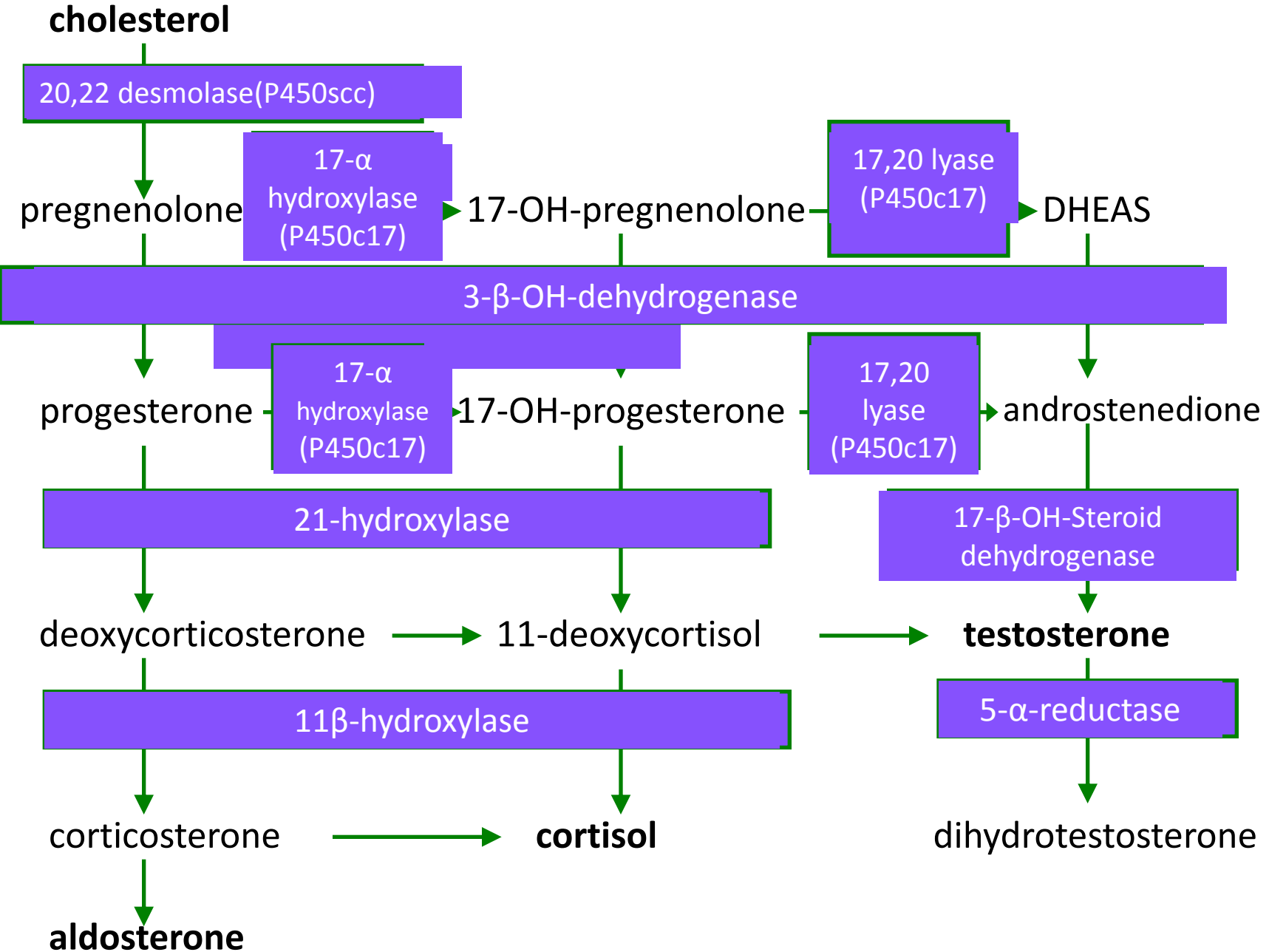
# Testes



# Adrenals



# Adrenal cortex



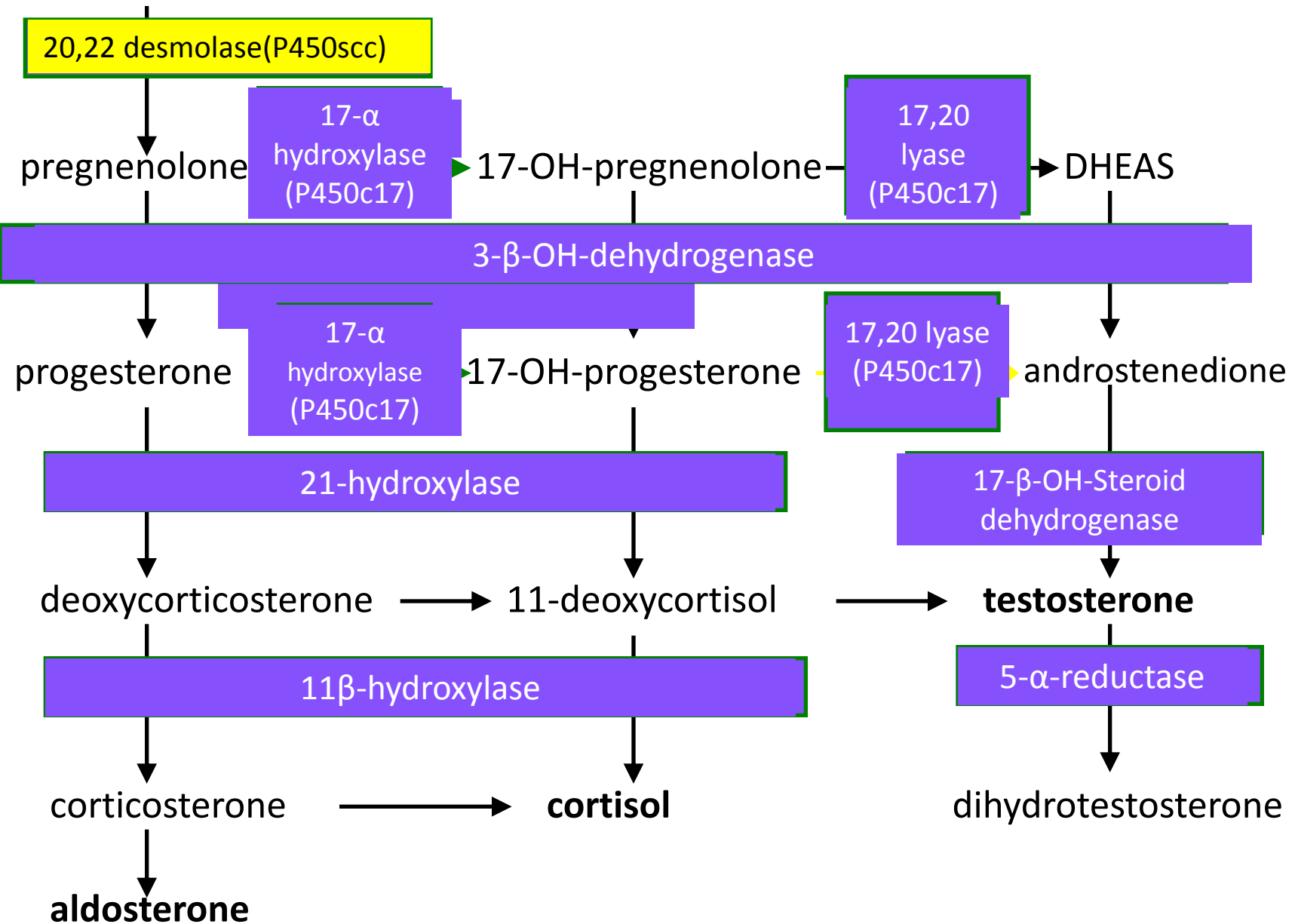
# Διαταραχές παραγωγής Τεστοστερόνης

- Ανεπάρκεια 20-22 δεσμολάσης
- Ανεπάρκεια 3βHSD
- Ανεπάρκεια 17 υδροξυλάσης
- Ανεπάρκεια 20-22 δεσμολάσης
- Ανεπάρκεια 17βHSD
  
- hCG test: Μειωμένη Testosterone
- Caryotype:46XY(100%)
- Wolf' ducts:+
- Muller's ducts: -

# Ανεπάρκεια 20,22 δεσμολάσης-1

- Συγγενής λιποειδής επινεφριδιακή υπερπλασία
- Διαταραχές στο γονίδιο star
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Αμφίβολα γεννητικά όργανα

# Ανεπάρκεια 20,22 δεσμολάσης-2

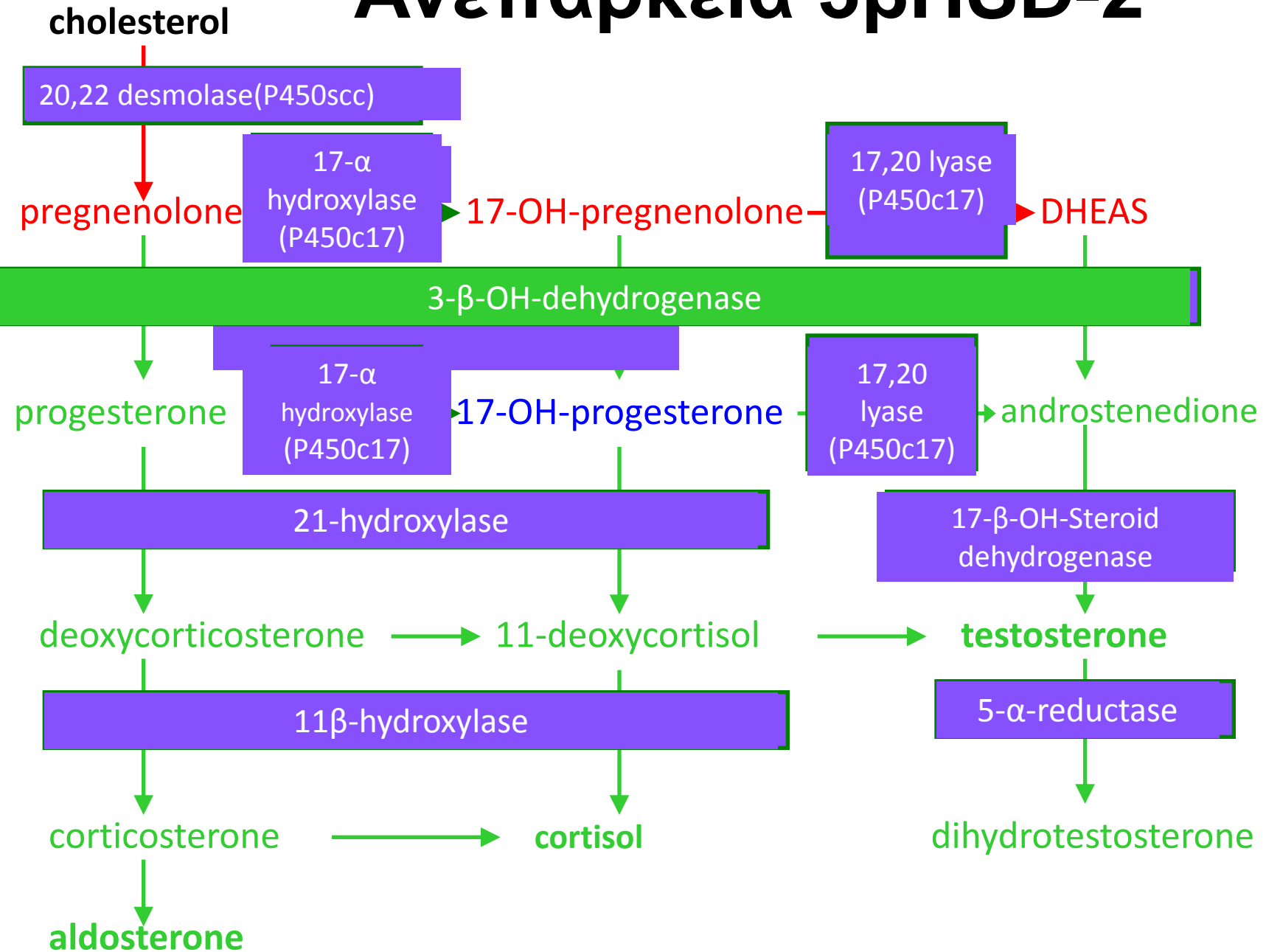


# Ανεπάρκεια 3βHSD-1

- Βλάβες στο γονίδιο της 3βHSD
- hCG test: Αυξημένα  
DHEA/ANDRO, ANDROSTENEDION/TESTO
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Αμφίβολα γεννητικά όργανα



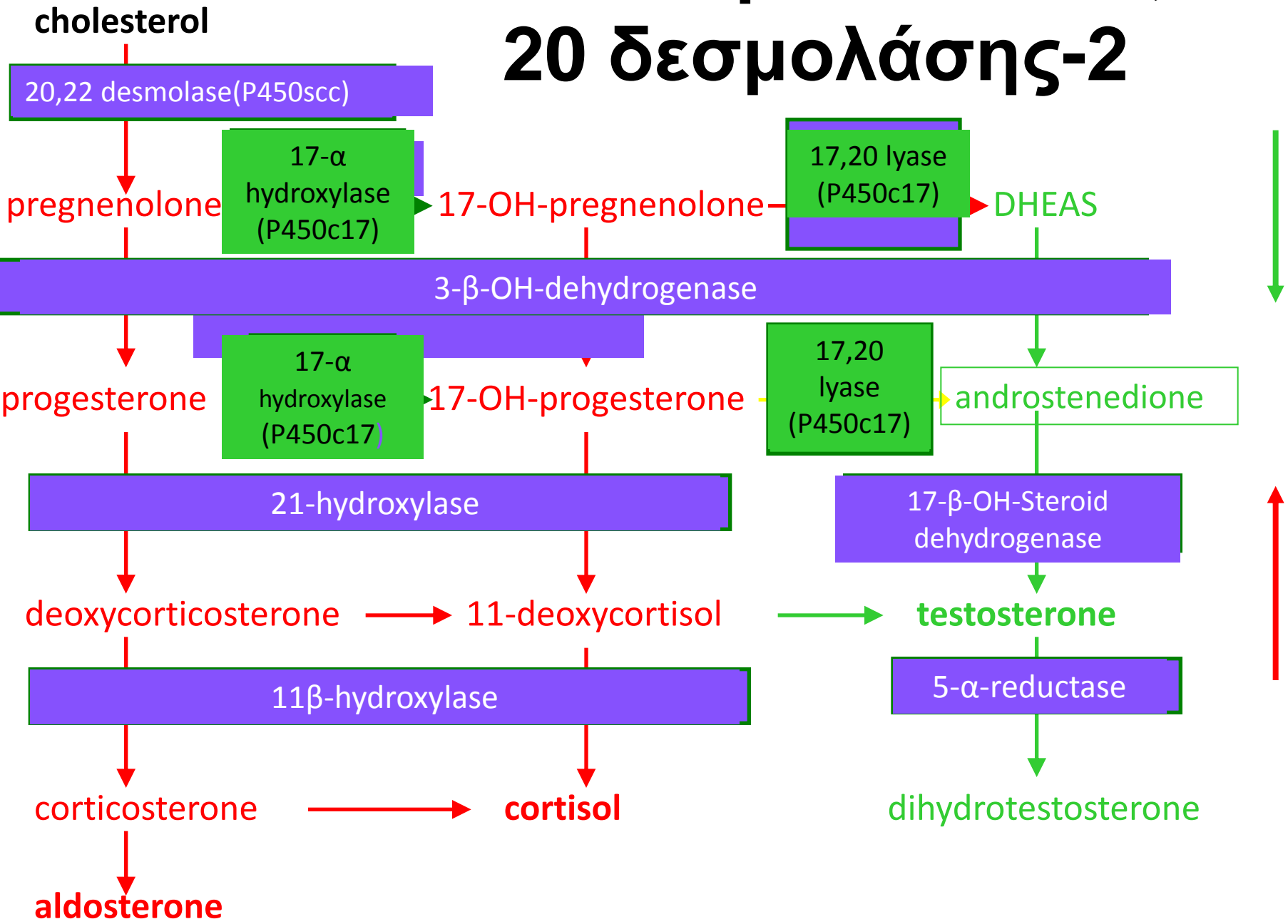
# Ανεπάρκεια 3βHSD-2



# Ανεπάρκεια 17OH,17-20 δεσμολάσης-1

- Διαταραχές στο γονίδιο της 17OH,17-20 δεσμολάσης
- hCG test: Μειωμένα DHEA/ANDRO,  
ANDROSTENEDION/TESTO
- Υπέρταση
- Αμφίβολα γεννητικά όργανα

# Ανεπάρκεια 17OH,17-20 δεσμολάσης-2



# Ανεπάρκεια 17OH,17-20 δεσμολάσης-3

Έξω γεννητικά όργανα



Penis: 4 -5cm

Testes: 2 - 3 ml

Georgopoulos, personal photo file



# Laboratory results

<b><u>LH</u></b>	26 mIU/ml	<b><u>Testo</u></b>	0,4 ng/ml (2.8-8,8)	<b><u>F-Testo</u></b>	1.6 ng/dl (4-41)
<b><u>FSH</u></b>	54 mIU/ml	<b><u>DHEAS</u></b>	41 µg/dl (120-360)	<b><u>17-OH-Pr</u></b>	<b><u>11,7 ng/ml</u></b> <b><u>(0.4-3.3)</u></b>
<b><u>E2</u></b>	23.9 pg/ml (<50)	<b><u>Cort</u></b>	17 µg/dl	<b><u>PRL</u></b>	5.7 ng/ml (1.7-17)
<b><u>ANDR</u></b> <b><u>O</u></b> <b><u>(ng/ml)</u></b>	<b><u>0.3 ng/ml</u></b> <b><u>(0.8-3.8)</u></b>	<b><u>SHBG</u></b>	30 nmol/l (10-70)		

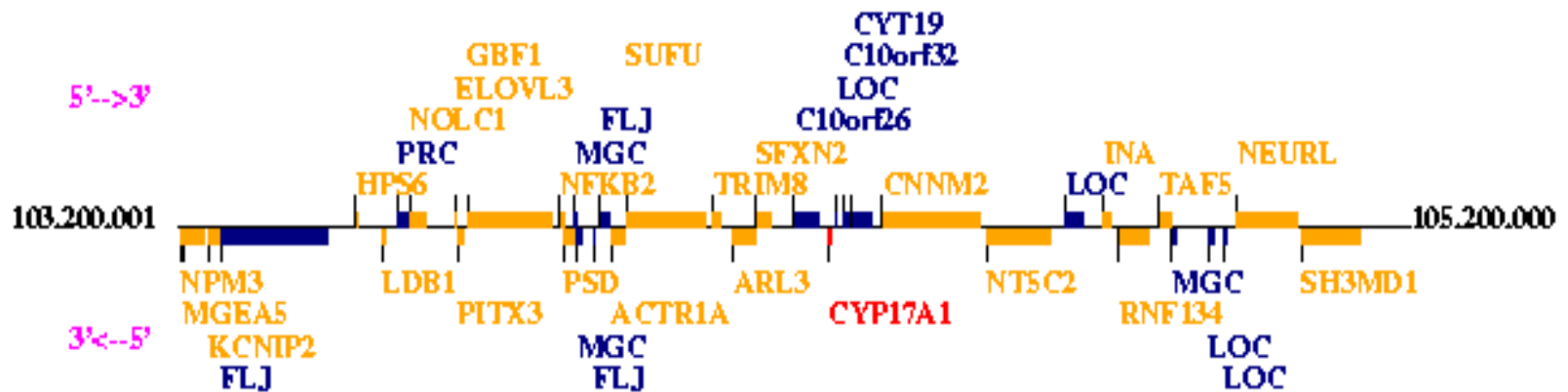
# P450c17 gene

## Physical map

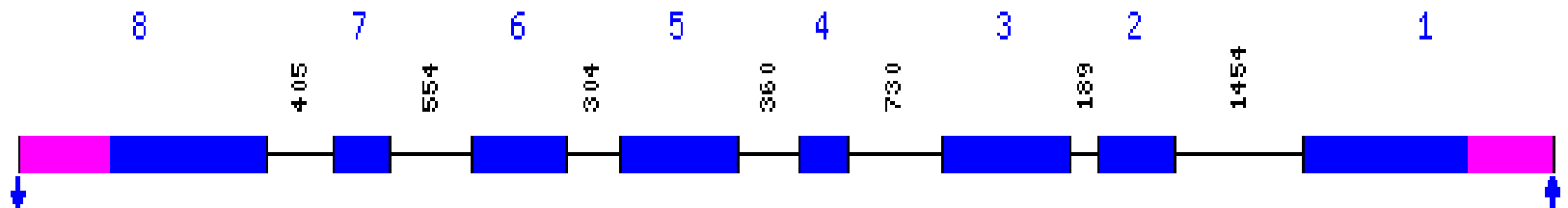
CYP17A1 Physical Map

■ Genatlas link

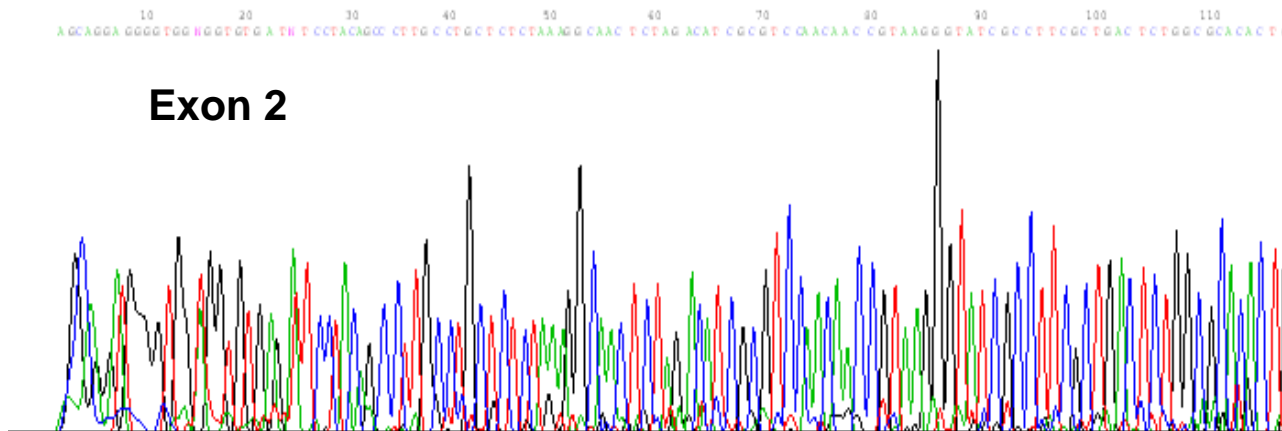
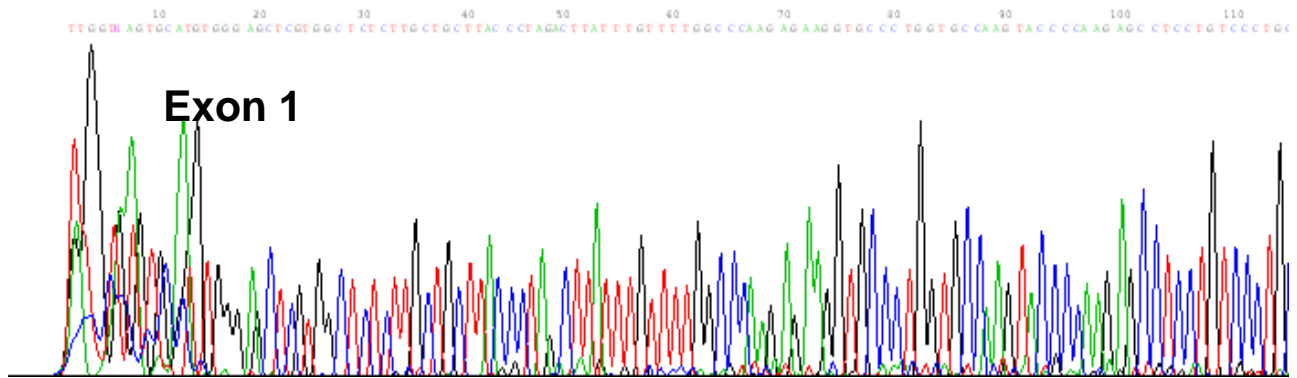
■ Locuslink link



## Gene structure



# Mutation detection process



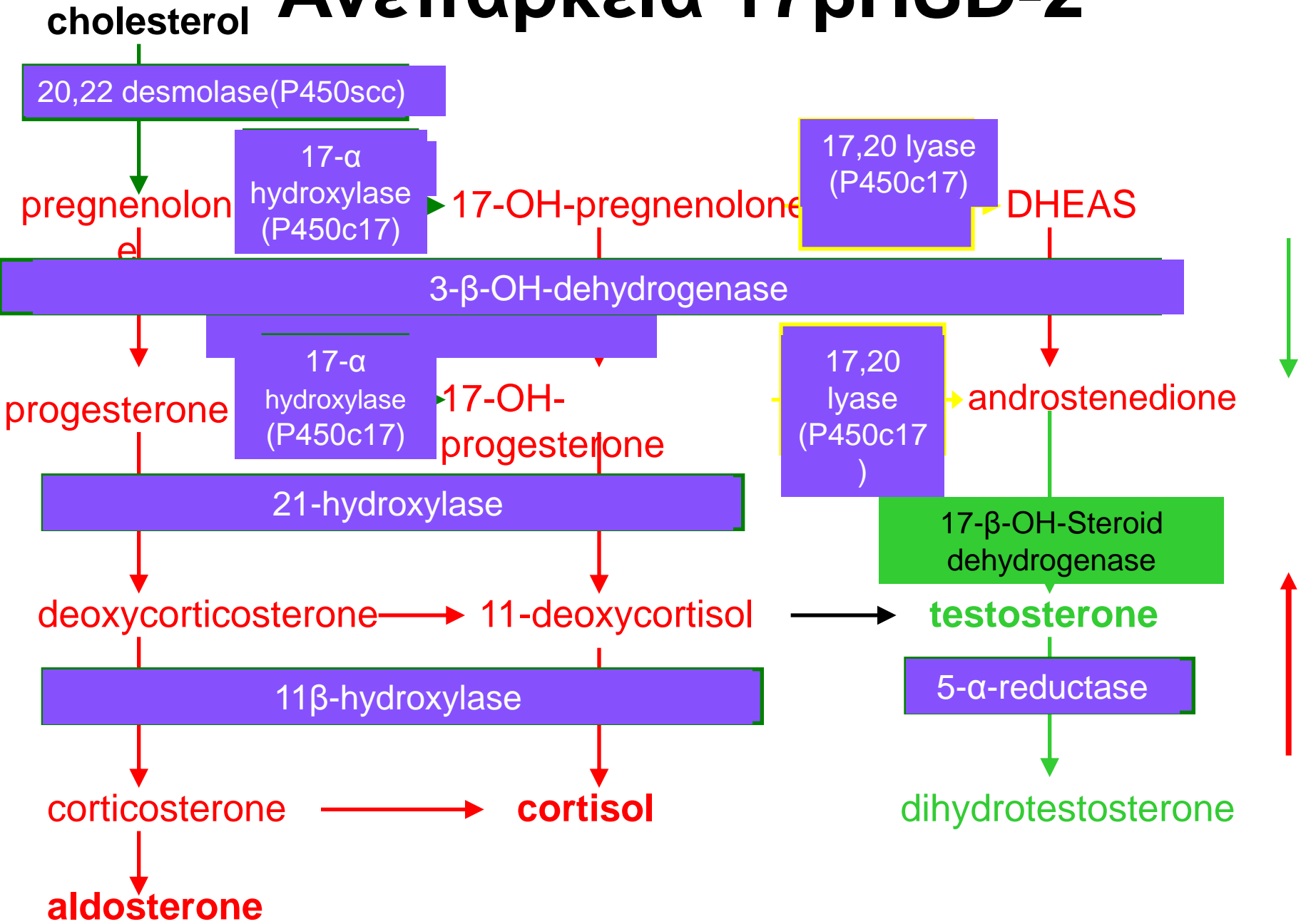
- DNA isolation
- Special promoters design
- PCR multiplication
- Sequencing
- Sequence analysis

# Ανεπάρκεια 17βHSD-1

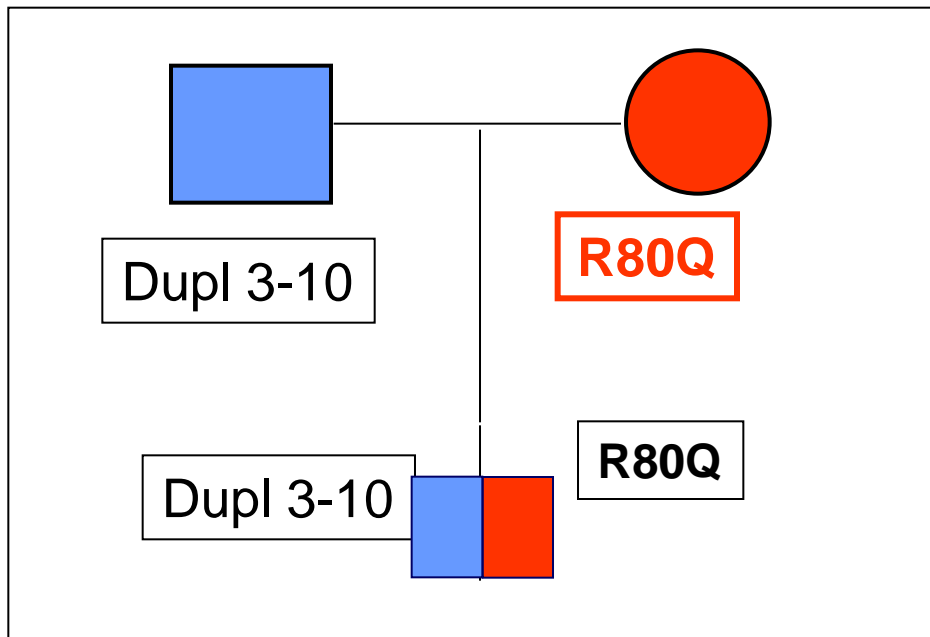
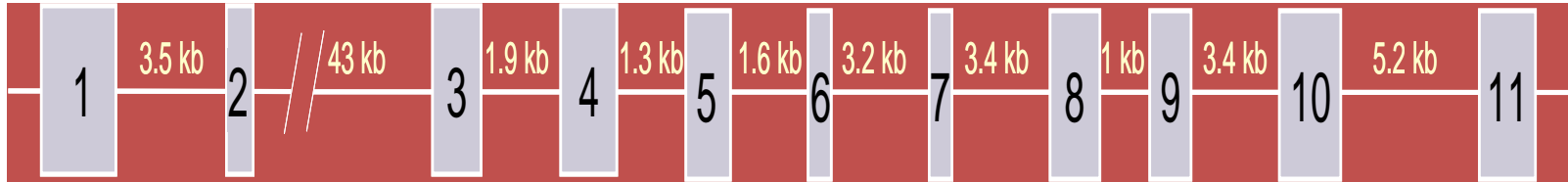
- Αμφίβολα γεννητικά όργανα
- Ανάπτυξη μαζικού αδένου στην εφηβεία
- Αρρενοποίηση στην εφηβεία
  
- hCG test: Αυξημένα E1, ANDRO



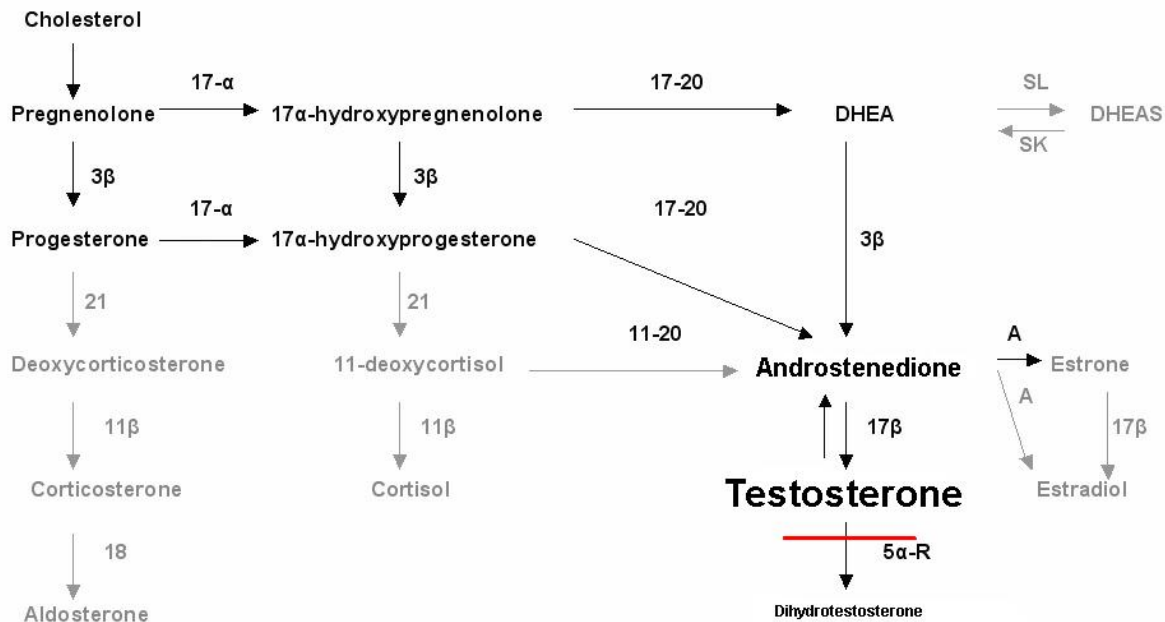
# Ανεπάρκεια 17βHSD-2



# HSD17B3 Gene



# Διαταραχές στη δράση της Τεστοστερόνης



17 $\alpha$  : 17 $\alpha$ -hydroxylase  
 17,20 : 17,20-lyase  
 21 : 21-hydroxylase  
 3 $\beta$  : 3-HSD (hydroxysteroid dehydrogenase)  
 17 $\beta$  : 17 $\beta$ -HSD (hydroxysteroid dehydrogenase)  
 5 $\alpha$ -R : 5 $\alpha$ -reductase

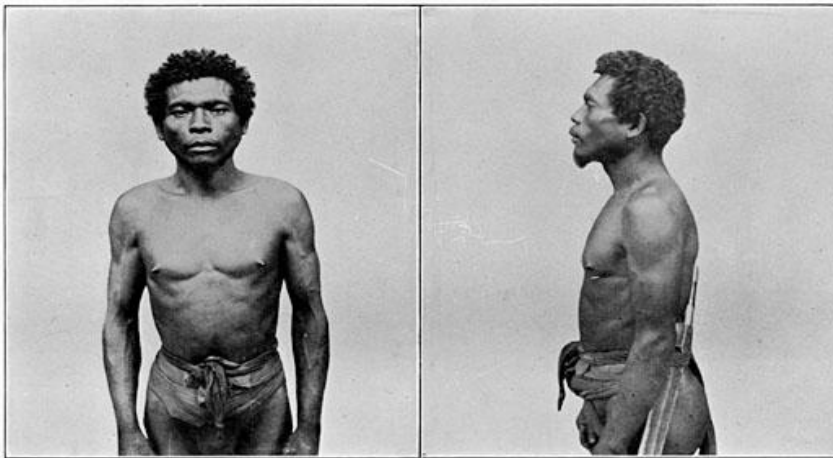
L.D. Wissenburg, 2006

- Ανεπάρκεια 5 $\alpha$  αναγωγάσης
- hCG test:  
Αυξημένη Testo,  
Μειωμένη DHT

# Ανεπάρκεια 5α αναγωγής



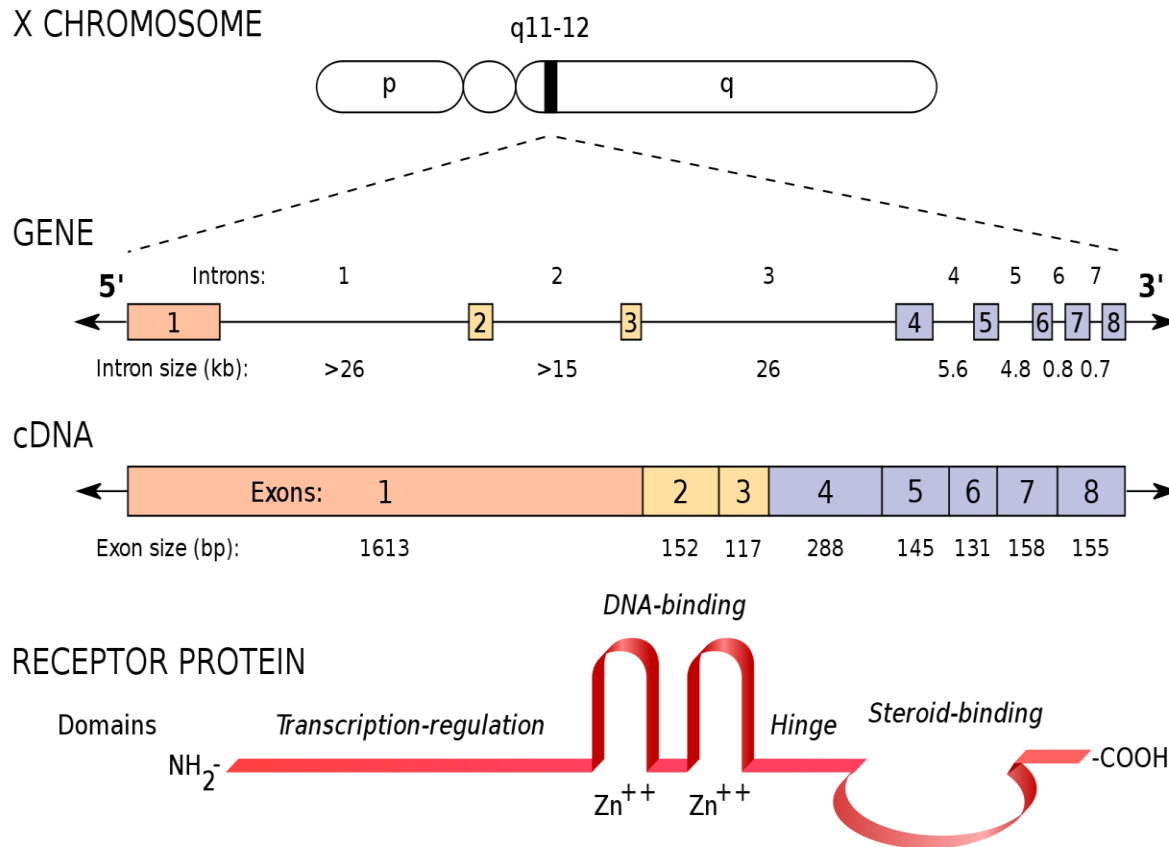
[http://landmark.lambeth.gov.uk/journeys\\_in\\_time.asp#9](http://landmark.lambeth.gov.uk/journeys_in_time.asp#9)



<http://pixshark.com/aeta-people-drawing.htm>

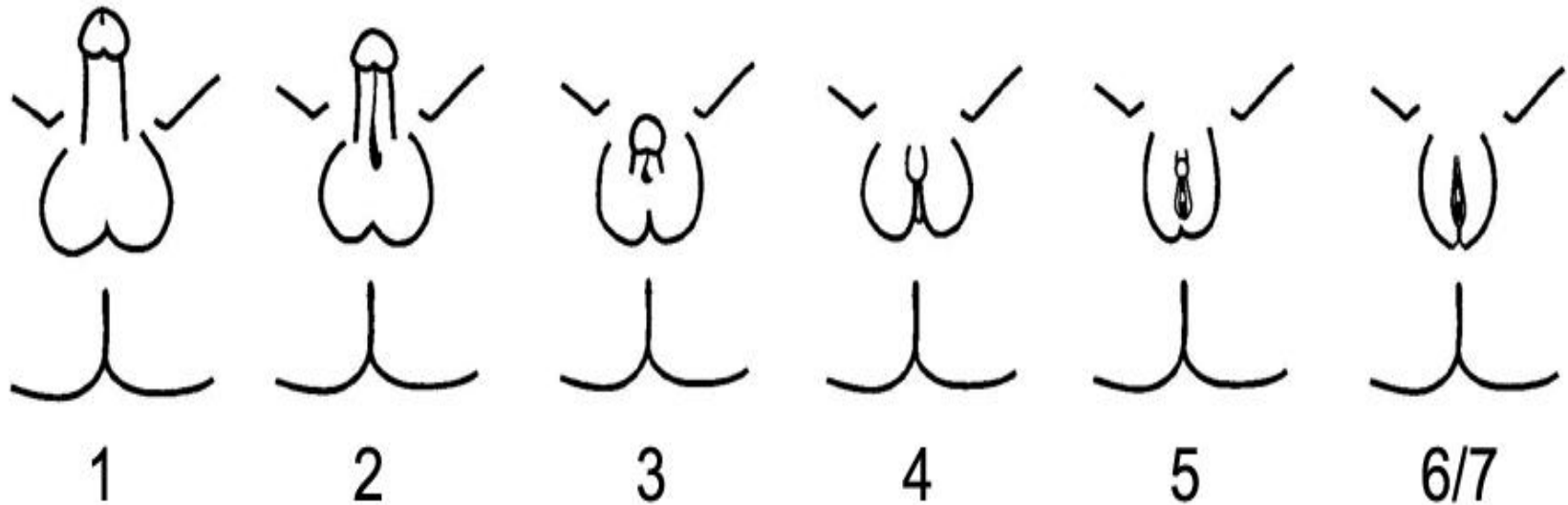
- Ετεροφυλετική ήβη
- They wear underpants, encouraged to stay with their mothers, participate in household activities, play near the house
- Γενετικές βλάβες στο εξόνιο 5 του γονιδίου του ισοενζύμου II της 5α αναγωγής

# Σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχι-1



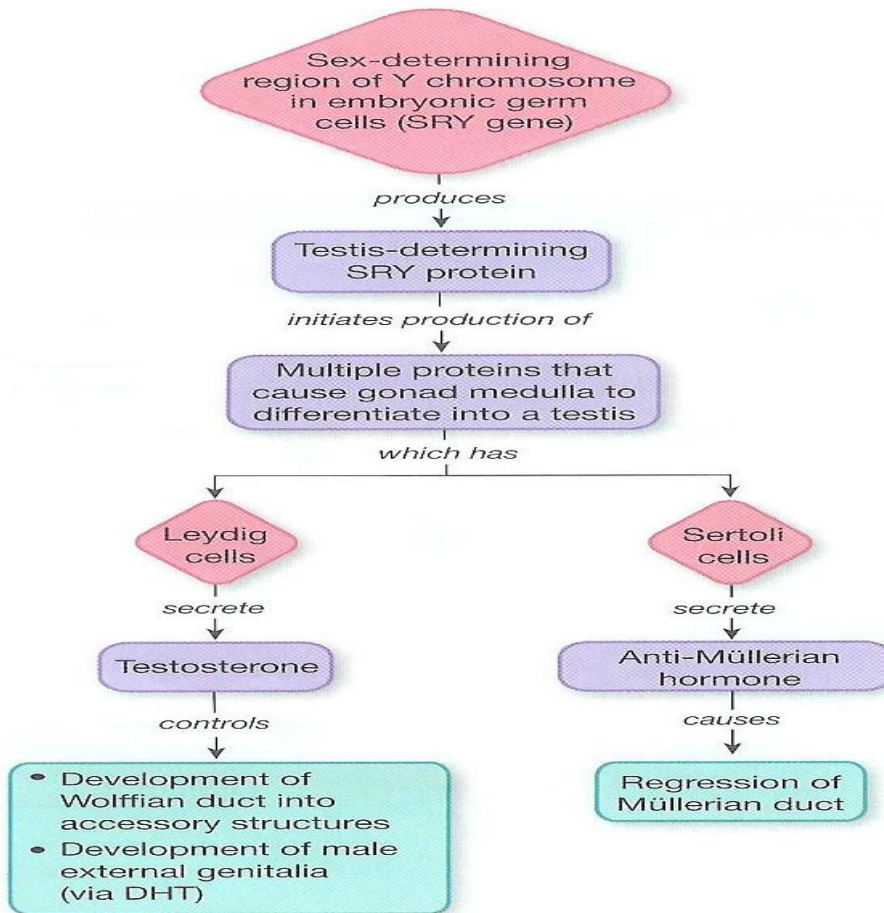
- hCG test:  
Αυξημένη  
Testosterone

# Σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχι-2



Schematic representation of the Quigley scale for grading androgen insensitivity syndrome. Grades 2 through 5 quantify four degrees of increasingly feminized genitalia that correspond to PAIS. Grades 1 and 6/7 correspond to MAIS and CAIS, respectively.

# Ανεπάρκεια AMH



- Wolf's ducts: +,
- Muller's ducts: +
- Uterus inghuali
- hCG test: Normal Testosterone

# Σύνδρομα πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών

- Karyotype XO
- Mosaic XO/XX
- XO/XY
- Congenital XX
- Congenital XY
  
- Αμφίβολα ή θήλεα γεννητικά όργανα



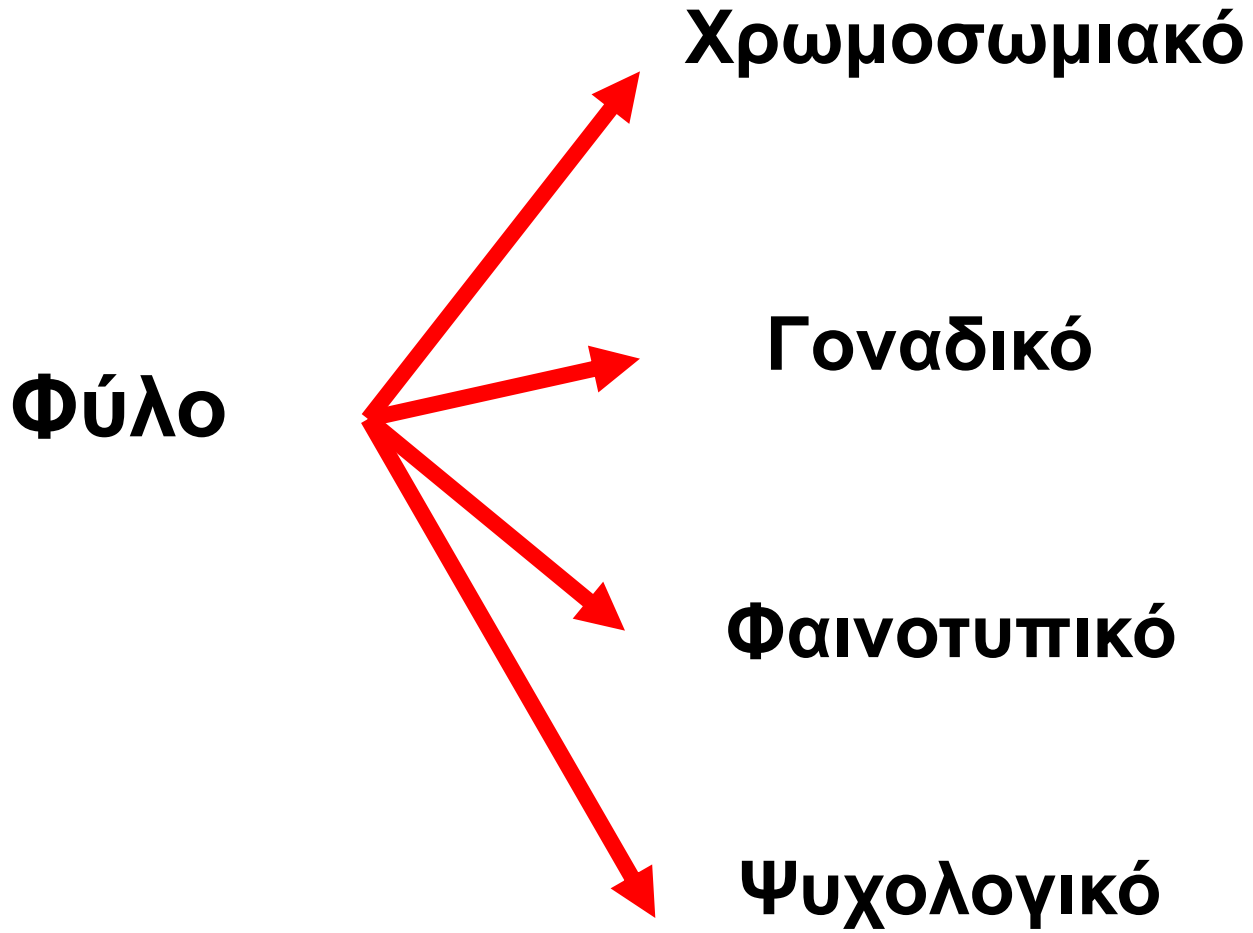
# 46, XY Sex Reversal

- 46, XY πλήρης γοναδική δυσγενεσία
- Mutated SRY
- Mutated SOX9
- Mutated SF 1
- DAX 1 duplication = inability of SOX9 gene
- SRY inactivation

# 46, XX Sex Reversal

- 46, XX testicular DSD
- SRY translocation
- DAX1 mutations
- SOX9 duplication

# Φύλο



# Το τραγούδι του καναρινιού

- Άρρεν
- Θήλυ
- Θήλυ + Τεστοστερόνη

# Θήλυ

Καθορισμός  
του φύλου

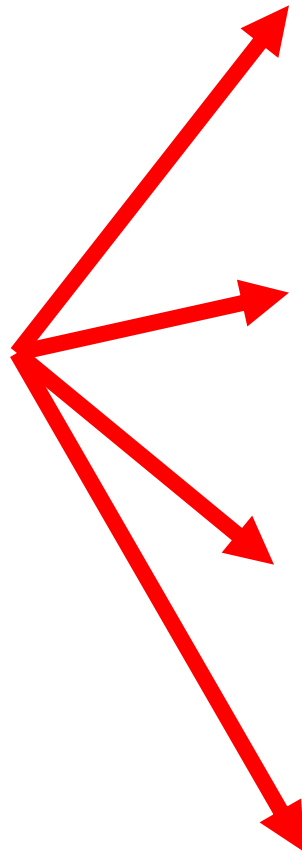
**Θήλυ**

Αληθής  
ερμαφροδιτισμός

Άρρεν  
ψευδερμαφροδιτισμός

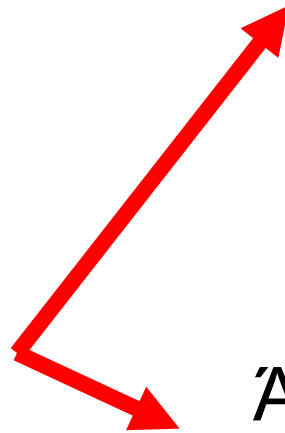
Θήλυς  
ψευδερμαφροδιτισμός

Σύνδρομο πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών



# Άρρεν

Καθορισμός  
του φύλου



Αληθής  
ερμαφροδιτισμός

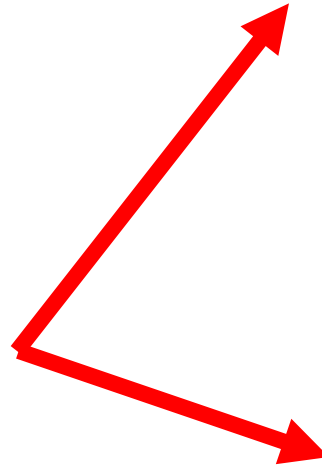
Άρρεν ψευδερμαφροδιτισμός

Άρρεν

**Εξαρτάται από τη λειτουργικότητα του φαλλού**

# Καθορισμός του φύλου

Καθορισμός  
του φύλου



**Male**

Τεστοστερόνη

Διόρθωση υποσπαδία

**Female**

Γοναδεκτομή

Κλειτοριδοπλαστική

ΘΟΥ στην εφηβεία

# Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9<sup>th</sup> Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος  
«Διαταραχές Διαφοροποίησης του φύλου. Φύλο και Αναπαραγωγή».  
Έκδοση: 1.0 Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:  
<https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

