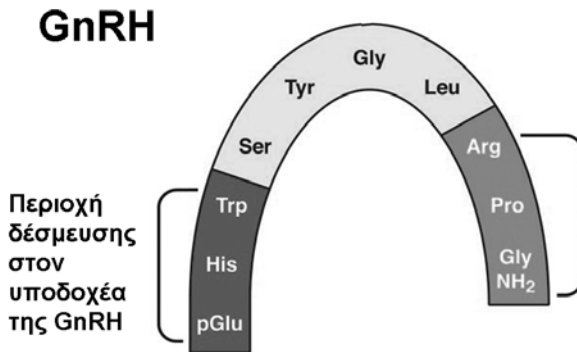


*Τμήμα Ενδοκρινολογίας Διαβήτη και Μεταβολισμού
Νοσοκομείο «Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα*

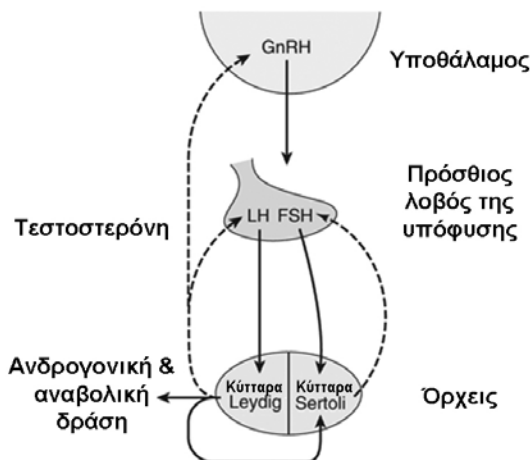
Η ρύθμιση της λειτουργίας των όρχεων γίνεται στο επίπεδο του υποθαλάμου, στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και στο επίπεδο των όρχεων και περιφερικών ιστών. Βασικό ρόλο σ' αυτή τη λειτουργία παίζει η ορμόνη που εκλύει τις γοναδοτροφίνες (gonadotrophin releasing hormone, GnRH). Έως σήμερα δεν γνωρίζουμε πολλά για τις λεπτομέρειες των μηχανισμών έκκρισης της GnRH και πολλές από τις σχετικές μας γνώσεις προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα.

GnRH

Η GnRH αποτελεί ένα μοναδικό δεκαπεπτιδικό υποθαλαμικό παράγοντα, ο οποίος ρυθμίζει την λειτουργία του αναπαραγωγικού άξονα και δεν έχει ομοιότητες με άλλες «οικογένειες» πεπτιδίων. Το γονίδιο που την κωδικοποιεί εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8p21-11.2. Προέρχεται από ένα μεγαλύτερο προπεπτίδιο, που τεμνόμενο διαχωρίζεται σε μία σηματοδότη αλληλουχία 24 αμινοξέων, στο δεκαπεπτίδιο της GnRH και στο GnRH-associated peptide (GAP). Οι ποσότητες GnRH και GAP που απελευθερώνονται στο σύστημα πυλαίας κυκλοφορίας της υπόφυσης είναι ίσες, αλλά ενώ ο ρόλος της GnRH έχει διερευνηθεί ο αντίστοιχος του GAP παραμένει πρακτικά αδιευκρίνιστος. Εκτός από την υποθαλαμική προέλευση GnRH (GnRH-I), ένας δεύτερος τύπος GnRH (GnRH-II), το γονίδιο της οποίας εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 20p13 εκκρίνεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες και εκτός του υποθαλάμου και πιο συγκεκριμένα στους νεφρούς, στον μυελό των οστών και στον προστάτη. Η πολλαπλή έκφραση της GnRH-II υποδηλώνει πολλαπλές πιθανές λειτουργίες της, οι οποίες όμως δεν είναι ακόμη γνωστές.

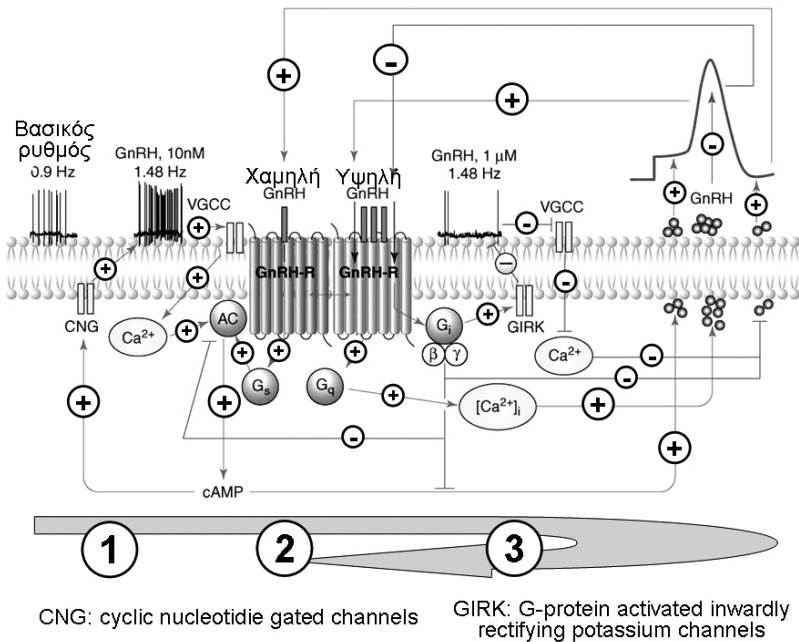


Οι νευρώνες που εκκρίνουν GnRH βρίσκονται στις παρακοιλιακές και προοπτικές περιοχές του υποθαλάμου και φαίνονται να είναι διάσπαρτα κατανεμημένοι σχηματίζοντας ένα διάχυτο δίκτυο που λειτουργεί ως «γεννήτρια παλμών» GnRH. Στο επίπεδο αυτών των νευρώνων το πρόδρομο μόριο της GnRH υποβάλλεται σε ενζυμική διεργασία και η GnRH στην τελική της μορφή πλέον αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία τα οποία μεταφέρονται στην εξωτερική ζώνη του μέσου επάρματος. Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH και η συνακόλουθη δέσμευσή της με τον υποδοχέα της (ειδικότερα τον υποδοχέα τύπου I - υπάρχει και τύπου II υποδοχέας αλλά ακόμα διερευνάται η κατανομή και δράση του) οδηγεί τα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης να απελευθερώσουν θυλακιοτρόπο ορμόνη (follicle stimulating hormone, FSH) και ωχρινοτρόπο ορμόνη (luteinizing hormone, LH), οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν τη σπερματογένεση, την παραγωγή ανασταλτίνης Β και πρωτεΐνης δεσμεύουσας τα ανδρογόνα (ABP, androgen binding protein) από τα κύτταρα Sertoli και την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig, αντίστοιχα.



Η υποθαλαμική γεννήτρια παλμών GnRH βρίσκεται υπό τον διαρκή τονικό έλεγχο των ανδρογόνων στον άνδρα, γι'αυτό και μετά από ευνουχισμό αυξάνουν οι GnRH, LH και FSH.

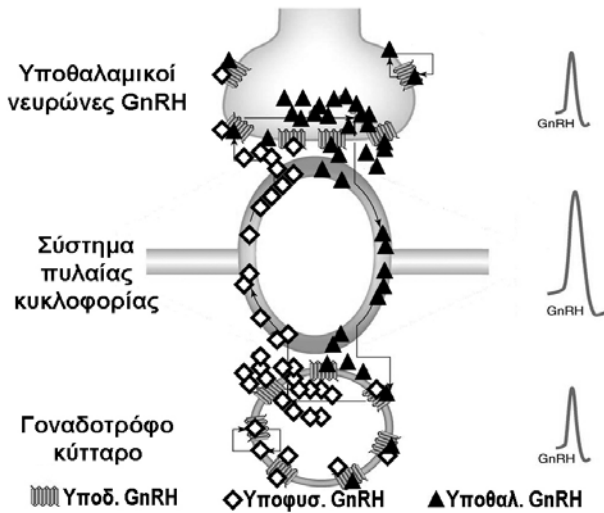
Οι νευρώνες που εκκρίνουν GnRH έχουν έναν βασικό ρυθμό απελευθέρωσης της ορμόνης κατά ώσεις χωρίς καμία εξωγενή επίδραση. Φαίνεται να υπάρχει κάποιου είδους αυτοκρινικού τύπου ρύθμιση της έκκρισης της GnRH, η οποία λαμβάνει χώρα τόσο στο επίπεδο των υποθαλαμικών νευρώνων όσο και στα γοναδοτρόφα κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς GnRH (υποδοχείς του τύπου των 7 διαμεμβρανικών περιοχών), σε τέτοιο βαθμό ώστε να αναφέρεται ότι υφίστανται δύο συστήματα GnRH, ένα στον υποθάλαμο και ένα στην υπόφυση που επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω του δικτύου πυλαίας κυκλοφορίας. Σ'αυτήν την αυτοκρινικού τύπου ρύθμιση της βασικής έκκρισης της GnRH παίζουν ρόλο η ίδια η GnRH, ο μεμβρανικός υποδοχέας της (GnRH-R) καθώς και τα ιόντα ασβεστίου.



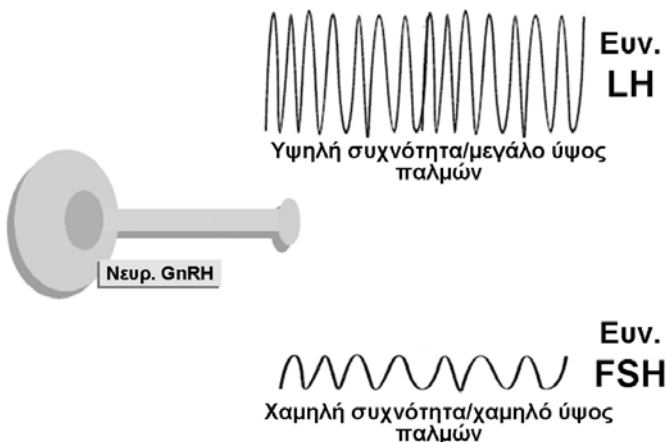
- 1: Η έκλυση δυναμικού δράσης στους νευρώνες GnRH ευοδώνει την είσοδο ιόντων ασβεστίου (μέσω διαύλων VGCC: voltage gated calcium channels), ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση (AC) που αυξάνει την παραγωγή cAMP και έκκριση GnRH.
- 2: Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της GnRH διεγείρει τρεις πρωτεΐνες G, οδηγώντας σε αύξηση της τριφωσφορικής ινοσιτόλης, κινητοποίηση ιόντων ασβε-

στίου και περαιτέρω αύξηση της εκκριτικής αιχμής της GnRH. Η δράση της AC παρουσιάζει διμορφισμό, αφού αυξάνει σε χαμηλές συγκεντρώσεις (nM) GnRH ενώ ελαττώνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις (μM) GnRH.

3: Οι υποδοχείς της GnRH, ανάλογα με τη συγκέντρωση GnRH οδηγούν σε διέγερση πρωτεϊνών Gs (με χαμηλή GnRH) ή Gi (με υψηλή GnRH). Αυτή η αυτοκρινική ρύθμιση επαναφέρει στην βασική κατάσταση.



Η έκκριση της GnRH από τις απολήξεις περίπου 1000 νευρώνων στην πυλαία κυκλοφορία γίνεται σε παλμούς διάρκειας 5-6 min, μεταβλητής συχνότητας (από έναν ανά 30 min έως έναν ανά 300 min) και μεταβλητού ύψους.



Οι μεταβολές στους παλμούς της GnRH καθορίζουν την έκκριση FSH ή LH από τα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης.

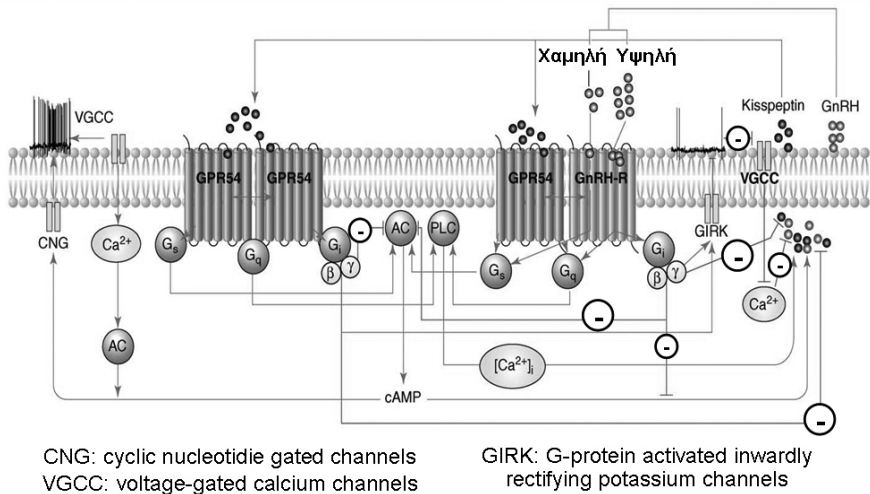
Ο συντονισμός μεταξύ των νευρώνων που εκκρίνουν GnRH επιτυγχάνεται με αμοιβαίες αξονοδενδριτικές συνάψεις. Από μοντέλα προσομείωσης του συστήματος έκκρισης της GnRH υπολογίστηκε ότι για το κλινικό αποτέλεσμα απαιτείται 3% των νευρώνων που εκκρίνουν GnRH να συνδέονται μεταξύ τους και να εκκρίνουν συγχρονισμένα.

Η έκφραση υποδοχέων GnRH ρυθμίζεται από ποικίλες ορμόνες συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών ορμονών (η οιστραδιόλη μπορεί και να καταστείλει και να υποκινήσει), των γοναδοτροφινών (που καταστέλλουν), και του ασβεστίου και της πρωτεϊνικής κινάσης C (που υποκινούν). Με την ενεργοποίησή του, ο υποδοχέας της GnRH συνδέεται με μία φωσφολίπαση C, η οποία οδηγεί στην αύξηση της διαμεμβρανικής μεταφοράς ασβεστίου εντός των γοναδοτρόφων κυττάρων και στην απελευθέρωση ασβεστίου από ενδοκυττάρια αποθήκες μέσω μονοπατιού πρωτεϊνικής κινάσης C, οδηγώντας στην GnRH-υποκινούμενη απελευθέρωση γοναδοτροφινών. Η κατά ώσεις (με ορισμένο χρονισμό) έκκριση της GnRH οδηγεί εντός ωρών έως ημερών στην αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της στα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης (up-regulation ή self-priming). Αντίθετα η διαρκής και χωρίς μεταβολές έκθεση σε GnRH μειώνει την έκφραση των υποδοχέων της (down-regulation) και συνακόλουθα μειώνει την έκκριση FSH και LH σε μία διαδικασία απευαισθητοποίησης (desensitization).

Kisspeptin-GnRH

Η πρωτεΐνη kisspeptin εκκρίνεται από νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου, οι οποίοι είναι σε επαφή με τους νευρώνες που εκκρίνουν GnRH. Οι τελευταίοι εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα Kiss1R (GPR-54, που είναι υποδοχέας συνδεδεμένος με πρωτεΐνες G), του οποίου η kisspeptin αποτελεί τον προσδέτη (ligand). Η σύνδεση kisspeptin-Kiss1R οδηγεί σε εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης λόγω μετακίνησης ιόντων και διεγείρει την έκκριση GnRH, ενώ η GnRH δρα αρνητικά και μειώνει την έκκριση kisspeptin.

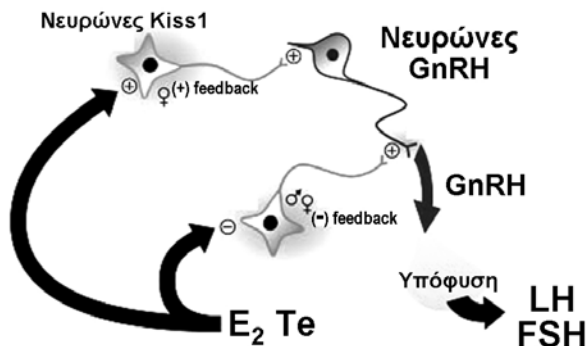
Τα ζεύγη GnRH/GnRH-R και kisspeptin/Kiss1R εντάσσονται σε βρόχους αυτοκρινικής ρύθμισης.



Ρύθμιση έκκρισης GnRH

Τα στεροειδή μπορούν να αλλάξουν εντυπωσιακά την κατά ώσεις έκκριση της GnRH (και των γοναδοτροφινών) μέσω δράσης στον υποθάλαμο (και στην υπόφυση). Στον υποθάλαμο η τεστοστερόνη επιβραδύνει τη συχνότητα απελευθέρωσης της GnRH στην κυκλοφορία ως τμήμα ενός κλειστού βρόχου αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback).

Κατά ορισμένους ερευνητές, οι νευρώνες που εκκρίνουν GnRH δεν έχουν ούτε υποδοχείς ανδρογόνων (AR) ούτε οιστρογόνων ERA (και στα δύο φύλα), οπότε κάποιο ενδιάμεσο νευρωνικό σύστημα (ίσως νευρογλοιακά κύτταρα) φαίνεται ότι μεταβιβάζει το σήμα από τις γονάδες στους νευρώνες που εκκρίνουν GnRH. Υπάρχει μεγάλος όγκος μελετών που δείχνουν ότι οι νευρώνες που εκκρίνουν kisspeptin μπορεί να παίζουν αυτόν τον σημαντικό ρόλο.



Πρέπει να τονισθεί ωστόσο, ότι δεν υπάρχει ομοφωνία για την ύπαρξη ή μη υποδοχέων στεροειδών ορμονών του φύλου στα κύτταρα που εκκρίνουν GnRH. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι όντως εκφράζονται τέτοιοι υποδοχείς στα κύτταρα GnRH και τα οιστρογόνα (στα οποία μετατρέπεται η τεστοστερόνη – χωρίς αυτή η μετατροπή να είναι απαραίτητη αφού και η μη-αρωματοποιημένη 5α-διυδροτεστοστερόνη έχει ανάλογη δράση), έχουν διμορφική επίδραση στην έκκριση GnRH: χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων (risomol) ασκούν αρνητική δράση στην έκκριση GnRH, ενώ υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων (nanomol) ασκούν ευοδωτική δράση στην έκκριση GnRH (βέβαια οι σχετικές μελέτες επί της επίδρασης οιστρογόνων σε κύτταρα GnRH βρίσκονται ακόμη σε επίπεδο κυτταροκαλλιέργειας).

Νευρώνες που εκκρίνουν νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, GABA, γλουταμικό οξύ, νευροπεπτίδιο Υ, ενδογενή οπιοειδή ή γαλανίνη μεταφέρουν ερεθίσματα στους νευρώνες που εκκρίνουν GnRH. Από αυτούς τους νευροδιαβιβαστές το γλουταμικό και η νορεπινεφρίνη ασκούν διεγερτική δράση ενώ το GABA και τα οπιοειδή ασκούν ανασταλτική δράση.

Γοναδοτροφίνες

Οι LH και FSH συντίθενται στα γοναδοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ως γλυκοπρωτεϊνικά ετεροδιμερή με μία κοινή α-υπομονάδα και μία εξειδικευμένη (γλυκοζυλιωμένη) β-υπομονάδα. Η κοινή α-υποομάδα αποτελείται από 92 αμινοξέα. Η β-υποομάδα της FSH αποτελείται από 117 αμινοξέα και της LH από 121 αμινοξέα, αντίστοιχα. Το γονίδιο της κοινής α-υποομάδας εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Το πρόδρομο πολυπεπτίδιο που παράγεται περιέχει μία αλληλουχία 24 αμινοξέων που αποσπάται προκειμένου να σχηματισθεί η ώριμη α-υπομονάδα 92 αμινοξέων. Το γονίδιο της β-υποομάδας της LH εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19q13.3, και της FSH στο χρωμόσωμα 11p13, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημιζωής τους είναι 20-60 min για την LH και 170-240 min για την FSH αντίστοιχα. Τα επίπεδα στον ορό των γοναδοτροφινών είναι ανάλογα του ρυθμού έκκρισής τους και του χρόνου ημιζωής τους, που ρυθμίζονται από την περιεκτικότητά τους σε σιαλικό οξύ (όσο μεγαλύτερη η περιεκτικότητά τους σε σιαλικό οξύ τόσο χαμηλότερος ο ρυθμός μεταβολισμού των γοναδοτροφινών και μακρότερος ο χρόνος ημιζωής τους). Η FSH έχει υψηλότερη περιεκτικότητα σε σιαλικό οξύ συγκριτικά με την LH. Επίσης η LH μεταβολίζεται ταχύτερα στο ήπαρ από ορισμένα ένζυμα λόγω του ότι φέρει σουλφοομάδες στο γλυκοπρωτεϊνικό της μέρος. Οι υποδοχείς τους στις γονάδες είναι συνδεδεμένοι με πρωτείνες G. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η FSH διεγείρει τη σπερματογένεση και την παραγωγή ανασταλτίνης Β από τα κύτταρα Sertoli ενώ η LH διεγείρει την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig. Η ανασταλτίνη Β και η τεστοστερόνη ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feedback) στην έκκριση FSH και LH. Η

μεν ανασταλτίνη Β έχει άμεση αρνητική δράση στα γοναδοτρόφα κύτταρα, ενώ η τεστοστερόνη έχει κυρίως έμμεση, μέσω μείωσης της GnRH (βλ. προηγούμενη ενότητα).

Άλλοι παράγοντες που επιδρούν στην έκκριση γοναδοτροφινών (ιδίως της LH) είναι η ενδοθηλίνη, η γαλανίνη, το νευροπεπτίδιο Υ, η σκουτοκίνη, το PACAP (polyadenylate cyclase-activating polypeptide), substance P, το νατριουρητικό πεπτίδιο C, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), η ιντερλευκίνη 6 και ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF).

Εφηβεία

Η νευροενδοκρινική υποκίνηση του αναπαραγωγικού άξονα αρχίζει κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, και κατά το μέσον της κύησης τα επίπεδα LH και FSH είναι παρόμοια με αυτά που μετρώνται σε ευνουχισμένα ενήλικα άτομα. Αργότερα στην κύηση τα επίπεδα των γοναδοτροφινών μειώνονται, λόγω αυξημένων επιπέδων των στεροειδών του φύλου (κυρίως πλακουντιακής προέλευσης, αφού μετά τον τοκετό διαπιστώνεται μία παροδική αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροφινών). Στη βρεφική και παιδική ηλικία η γεννήτρια παλμών GnRH είναι «εν ύπνω». Η αφύπνιση του αναπαραγωγικού άξονα στο τέλος της παιδικής ηλικίας σηματοδοτείται από την εμφάνιση νυκτερινών εκκριτικών ώσεων γοναδοτροφινών και στεροειδών του φύλου. Οι ακριβείς μηχανισμοί αυτής της αφύπνισης δεν είναι γνωστοί, φαίνεται ότι μειώνονται οι ανασταλτικές συνάψεις (κυρίως από νευρώνες που εκκρίνουν GABA) προς το σύστημα της GnRH και αυξάνονται οι διεγερτικές συνάψεις προς αυτό. Ρόλο στη αφύπνιση φαίνεται ότι παίζουν το σύστημα kisspeptin/Kiss1R, το πεπτίδιο που προσομοιάζει στη γαλανίνη (galanin-like peptide, GALP) καθώς και η λεπτίνη.

Stress

Πολλές μορφές σωματικού stress, όπως η ασιτία, η έντονη άσκηση, η λοιμώξεις και τραυματισμοί αλλά και το ψυχολογικό stress επιδρούν αρνητικά στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις. Εάν η έκθεση στο stress είναι σύντομη, μπορεί να υπάρξει οξεία καταστολή της κυκλοφορίας των γοναδοτροφινών και των γεννητικών στεροειδών ορμονών αλλά η γονιμότητα μάλλον δεν μειώνεται. Αντίθετα, παρατεταμένες περίοδοι σημαντικού stress μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα γοναδοτροφινών και γεννητικών στεροειδών. Τα νευρωνικά κυκλώματα που οδηγούν σε αυτή την κατάσταση δεν είναι αποσαφηνισμένα, ωστόσο σε πειραματόζωα γνωρίζουμε ότι η ενδογενής CRH δρα αρνητικά στη λειτουργία των νευρώνων που εκκρίνουν GnRH.

Επιλεγμένη βιβλιογραφία

- Barrett KE et al. Ganong's review of medical physiology 23rd Edition. NY: McGraw Hill, 2010.
- Evans JJ. Modulation of gonadotropin levels by peptides acting at the anterior pituitary gland. *Endocr Rev* 1999; 20: 46-67.
- Krsmanovic LZ et al. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metabol* 2009; 20: 402-408.
- Lovejoy DA. Neuroendocrinology: an integrated approach. NY: John Wiley & Sons, 2005.
- Melmed S, Klenberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM et al (eds) *Williams Textbook of Endocrinology* 11th Edition, Saunders/Elsevier Philadelphia, PA 2008: 155-262.
- Millar RP et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev* 2004; 25: 235-275.
- Miller WL et al. The nature of FSH induction by GnRH. *Trends Endocrinol Metabol* 2002; 13: 257-263.
- Oakley AE et al. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev* 2009; 30: 713-743.
- White RB et al. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 305-309.