

Νευροενδοκρινολογία του αναπαραγωγικού συστήματος

Γ. ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ, Δ. ΖΙΑΝΝΗ

02

*Ενδοκρινολογική Μονάδα, «Αρεταίειον» Νοσοκομείο,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

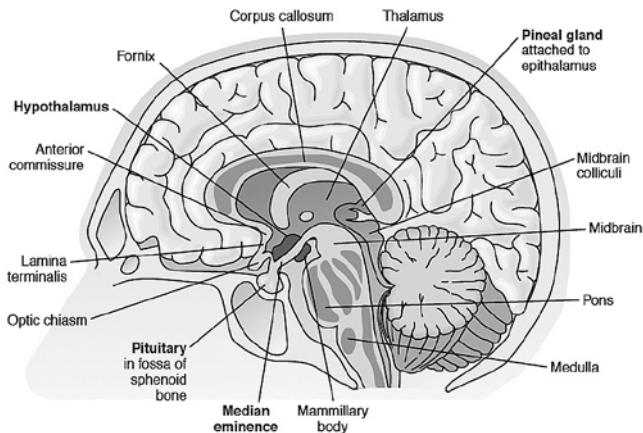
Μόλις στο τέλος του 19ου – αρχές του 20ου αιώνα, με τη δουλειά των Harvey Cushing, Bernard Aschner και άλλων, αναγνωρίστηκε ο σημαντικός ρόλος της υπόφυσης στη ρύθμιση της ανάπτυξης, του μεταβολισμού, της επινεφριδικής λειτουργίας και της αναπαραγωγής. Ήδη από τον 19ο αιώνα ο Ramon y Cajal είχε περιγράψει μια «νευρική οδό» που οδηγούσε από τον εγκέφαλο στην νευροϋπόφυση, ενώ από τις αρχές του 20ου αιώνα αναπτύχθηκε η ιδέα ότι οι γονάδες συνδέονται με κάποιον τρόπο με την υπόφυση. Μέχρι το 1930 είχε δειχθεί και διατυπωθεί ότι ο ευνουχισμός προκαλούσε μεγάλη διόγκωση της υπόφυσης, ότι ημερήσιες ενέσεις φρέσκου υποφυσιακού ιστού μπορούσαν να προκαλέσουν πρῶιμη ήβη σε ποντίκια κι ότι η υποφυσεκτομή εμποδίζει τη σεξουαλική ωρίμαση, εδραιώνοντας έτσι τον θεμελιώδη ρόλο της υπόφυσης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Στις αρχές του 1930 προτάθηκε η θεωρία των δύο γοναδοτροπινών που λίγο αργότερα απομονώθηκαν και ονομάστηκαν FSH και LH, ενώ παράλληλα διαμορφώθηκε η ιδέα της αρνητικής παλινδρομης αλληλορύθμισης μεταξύ γοναδικών στεροειδών και υποφυσείκων γοναδοτροπινών. Λίγο αργότερα αναγνωρίστηκε ιστολογικά η ύπαρξη του πυλαίου υποθάλαμο-υποφυσείκού συστήματος. Η ωκυτοκίνη ήταν η πρώτη ορμόνη που συνδέθηκε με την αναπαραγωγή (1906) και η πρώτη πεπτιδική ορμόνη που συνετέθη, αποδίδοντας στον Vigneaud το Nobel 1955. Και παρότι από πολλούς πιθανολογείτο η παραγωγή από τον εγκέφαλο διεγερτικών και ανασταλτικών παραγόντων-ρυθμιστών της υποφυσείκης λειτουργίας, τούτο δεν είχε αποδειχθεί μέχρι την τελική απομόνωση σε καθαρή μορφή των «υποφυσεοτρόπων» ορμονών στις αρχές του 1970, από τους R.Guillemain, A.Schally και συνεργάτες, οδηγώντας στο βραβείο Nobel του 1977.

Έκτοτε, η πρόοδος στη διαλεύκανση των μηχανισμών ρύθμισης της αναπαραγωγικής λειτουργίας υπήρξε τεράστια και συνεχίζεται. Είναι όμως πια γνωστό ότι ο υποθάλαμος ως κέντρο νευροενδοκρινικής επικοινωνίας που ελέγχει την υποφυσείκη ορμονική έκκριση αποτελεί τη βάση της νευροενδοκρινολογίας του αναπαραγωγικού συστήματος.

2. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

2.1. Υποθαλαμικοί πυρήνες - σύστημα νευρώνων GnRH

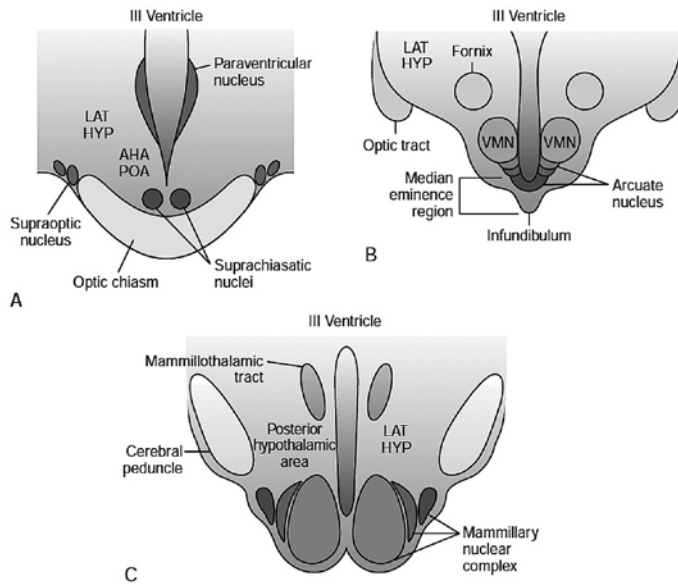
Ο υποθάλαμος αποτελεί μέρος του διεγκεφάλου (Σχ. 1). Βρίσκεται στην κορυφή του μεσεγκεφάλου, κάτω από τον θάλαμο, μπροστά από τα μαστία και πίσω από το οπτικό χίασμα, ενώ η τρίτη κοιλία τον διαμερίζει. Λαμβάνει ερεθίσματα από περιοχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (κατεχολαμινεργικές κυρίως ομάδες κυττάρων) και από τον δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους, καθώς και από περιοχές του προσθίου εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και ο μετωπιαίος φλοιός. Αποτελεί τον τόπο ολοκλήρωσης και ελέγχου βασικών φυσιολογικών λειτουργιών όπως η θερμορρύθμιση, ο μεταβολισμός και η διατήρηση του σωματικού βάρους, η καρδιαγγειακή λειτουργία, η προσαρμογή στο stress, η ρύθμιση της ανάπτυξης, η αναπαραγωγή (συμπεριλαμβανομένης της σεξουαλικής συμπεριφοράς) και η γαλουχία.



Σχήμα 1 Μετωπιαία τομή του ανθρώπινου εγκεφάλου

Στον υποθάλαμο αναγνωρίζονται διακριτοί πυρήνες (αθροίσεις κυτταρικών σωμάτων), όπως οι υπεροπτικοί (SON), οι υπερχιασματικοί (SCN), οι τοξοειδείς (ARC), οι παρακοιλιακοί (PVN), οι μέσοι κοιλιακοί (VMN) και οι οπίσθιοι κοιλιακοί (DMN) (Σχ. 2). Η επικοινωνία των υποθαλαμικών νευρώνων, τόσο μεταξύ τους όσο και με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, πραγματοποιείται μέσω συναπτικής μεταβίβασης, με τις τρεις τάξεις μεταβιβαστών: αμινοξέα, βιογενείς αμίνες και κυρίως νευροπεπτίδια. Το τελικό πεπτίδιο μέσω του οποίου ο υποθάλαμος, ολοκληρώνοντας τα ερεθίσματα που δέχεται, ελέγχει την έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση και άρα την αναπαραγωγική λειτουργία είναι η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone) και ο νευρώνας που

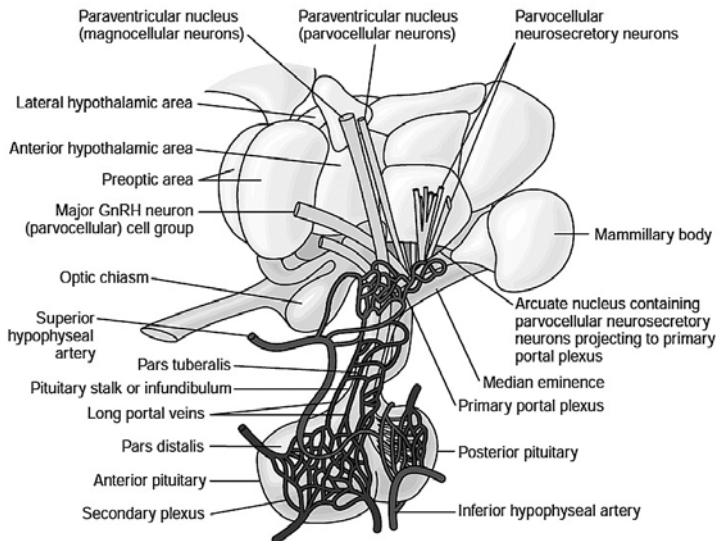
εκκρίνει την GnRH αποκαλείται συχνά «κινητικός νευρώνας» του αναπαραγωγικού συστήματος. Ο εγκέφαλος των ενηλίκων θηλαστικών περιέχει 800-2000 νευρώνες GnRH οι οποίοι βρίσκονται διάσπαρτοι από τους οσφρητικούς βολβούς μέχρι και τον μεσο-βασικό υποθάλαμο, ανάλογα με το είδος. Στον άνθρωπο εντοπίζονται κυρίως στους τοξοειδείς πυρήνες και την προοπτική περιοχή και οι νευράξονές τους πορεύονται προς το μέσο έπαρμα (median eminence) όπου σχηματίζουν εκτενές πλέγμα για να καταλήξουν στο πυλαίο αγγειακό σύστημα της υπόφυσης (Σχ. 3). Ο τοξοειδής πυρήνας γεινιάζει ιδιαίτερα με το μέσο έπαρμα που ευρισκόμενο δίπλα στην τρίτη κοιλία, εκτός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και μέσω των διάτρητων τριχοειδών του, επιτρέπει την μεταφορά από και προς τον εγκέφαλο μεγάλων μορίων που αλλιώς δεν θα ήταν δυνατόν να περάσουν. Οι νευράξονες GnRH προβάλλουν και προς άλλες περιοχές εκτός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (περικολιακά όργανα, circumventricular organs), καθώς και σε περιοχές του εγκεφάλου όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο νεοφλοιός όπου η GnRH δρα ως νευρομεταβιαστής/τροποποιητής, με άγνωστη ακριβή φυσιολογική δράση. Στόχο των νευραξόνων GnRH αποτελούν και άλλοι νευρώνες GnRH, έτσι ώστε να διατηρείται η μεταξύ τους επαφή και παρόλο που δεν είναι όλοι σαφώς συγκεντρωμένοι σε μία περιοχή να εξασφαλίζεται η συγχρονισμένη δράση τους.



Σχήμα 2 Στεφανιαίες τομές του ανθρώπινου υποθαλάμου (μετωπιαία, μέση, ουραία).

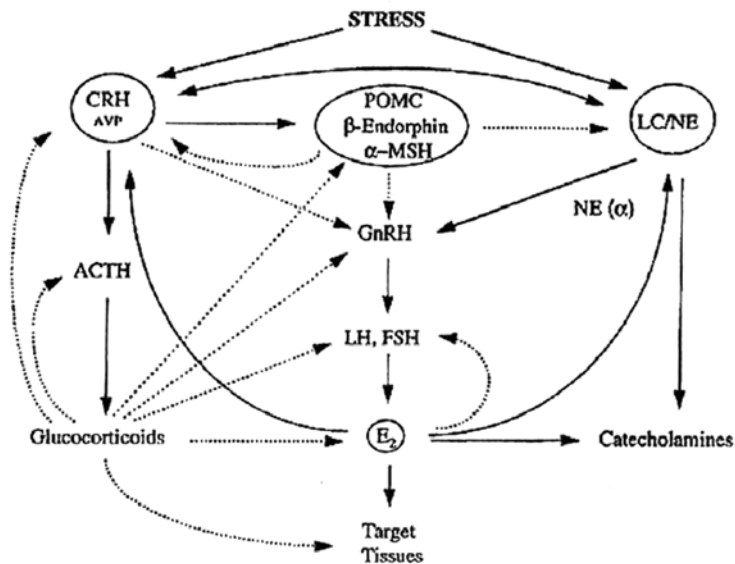
Το σύστημα των νευρώνων GnRH είναι το μόνο υποθαλαμικό νευρωνικό σύστημα που εκκινεί εκτός του εγκεφάλου. Πολύ νωρίς κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη

(πριν την 10η ημέρα στα ποντίκια) νευρώνες που εκφράζουν ανοσοιστοχημικά τον GnRH ανιχνεύονται στο οσφρητικό φύμα, ενώ οι μηχανισμοί που οδηγούν και κατευθύνουν την μεταναστευτική τους πορεία προς τον εγκέφαλο δεν έχουν ακόμα πλήρως διαλευκανθεί (Σχ. 5). Ένα από τα πρώτα μόρια με κυτταροπροσκολλητικές ιδιότητες που συνδέθηκαν με την μεταναστευτική αυτή πορεία ήταν η ανοσμίνη-1, προϊόν του γονιδίου KAL1. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού οδηγούν σε αδυναμία των οσφρητικών ινών και των νευρώνων GnRH να φθάσουν στον πρόσθιο εγκέφαλο και οδηγούν σε ανοσμία και υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (σύνδρομο Kallmann). Χημειοτακτικά δρα πιθανώς και η πρωτεΐνη Prokinecticin 2, αφού μεταλλάξεις του γονιδίου της PROK2, καθώς και του γονιδίου του υποδοχέα της PROKR2 προκαλούν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Άλλα μόρια που φαίνεται ότι παίζουν επιτρεπτικό ρόλο είναι το N-CAM (Neural cell adhesion molecule), η χημοκίνη SDF-1 και πιθανώς η πρωτεΐνη NELF (nasal embryonic LHRH factor). Φθάνοντας στο τετριμμένο πέταλο του ηθμοειδούς οι νευρώνες GnRH «σταματούν» για λίγο πριν την τελική τους είσοδο στον εγκέφαλο. Παράλληλα παρατηρείται αύξηση της έκφρασης του GAD, του ενζύμου που οδηγεί στην παραγωγή του GABA. Είναι ενδιαφέρον ότι το GABA και οι αγωνιστές του έχει δειχθεί ότι αναστέλλουν την μετανάστευση των νευρώνων GnRH τόσο in vivo όσο και in vitro. Για την υπόλοιπη πορεία των νευρώνων μετά την είσοδο τους στον εγκέφαλο είναι γνωστά ακόμα λιγότερα. Τόσο το GABA όσο και οι υποδοχείς του NMDA (N-methyl-D-aspartate) φαίνεται ότι παίζουν ρόλο, αδιευκρίνιστο όμως προς το παρόν.

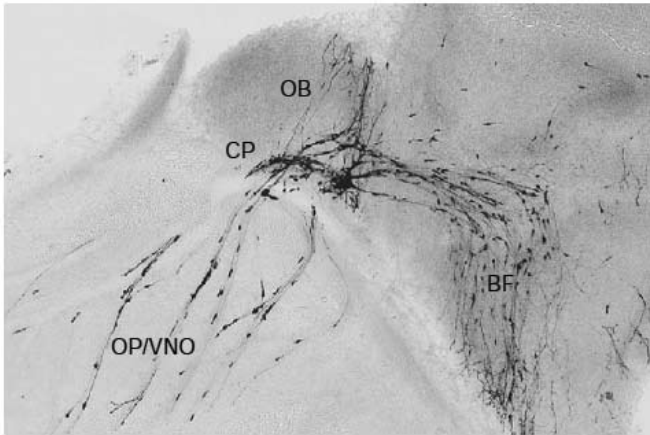


Σχήμα 3 Τρισδιάστατη σχηματική απεικόνιση του ανθρώπινου υποθαλάμου, της υποφύσεως και του τοπικού πυλάιου συστήματος όπου απεικονίζονται και οι κυριότεροι υποθαλαμικοί πυρήνες.

Το γεγονός ότι η πλειοψηφία των νευραξόνων GnRH καταλήγει στο μέσο έπαρμα, υπογραμμίζει τον ρόλο των κυττάρων αυτών ως νευροενδοκρινικών εκκινήτων του αναπαραγωγικού συστήματος. Η λειτουργία τους επηρεάζεται από πολλαπλά σήματα μεταξύ των οποίων: 1) κλασικοί νευρομεταβιβαστές όπως η νορεπινεφρίνη, το γλουταμινικό και το GABA, ενώ έμμεσα φαίνεται ότι επιδρούν η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη, αφού δεν έχουν με σαφήνεια αναγνωρισθεί οι αντίστοιχοι υποδοχείς, 2) νευροπεπτίδια όπως το NPY, η γαλανίνη, η νευροτενσίνη, το VIP, η kissreptin τα οποία έχουν ρόλο τροποποιητικό, με την εξαίρεση της kissreptin της οποίας ο ρόλος είναι καθοριστικός, αφού πειραματόζωα ή άνθρωποι με αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του KISS1R εκδηλώνουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό λόγω ανεπαρκούς έκκρισης GnRH. Η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης CRH που παράγεται από νευρώνες των παρακοιλιακών πυρήνων, άμεσα ή μέσω αλληλεπίδρασης με νευρώνες των τοξοειδών πυρήνων που παράγουν β-ενδορφίνη, εμπλέκεται στην αναστολή έκκρισης της GnRH κατά τις καταστάσεις stress. Πληροφορίες σχετικά με τα κυκλοφορούντα επίπεδα γοναδικών στεροειδών και ορμονών όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την έκκριση GnRH φαίνεται ότι φτάνουν στους αντίστοιχους νευρώνες με έμμεσο τρόπο (μέσω ενδιάμεσων νευρώνων που φέρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς).



Σχήμα 4 Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ ΥΥΕ άξονα-άξονα του stress – ΥΥΓ άξονα.



Σχήμα 5 Τομή εγκεφάλου ποντικού E15 με χρώση GnRH όπου απεικονίζεται η μεταναστευτική οδός των GnRH νευρώνων από την οσφρητική πλάκα (ON/VNO), διαμέσου του ηθμοειδούς (CP), προς τον οσφρητικό βοθβό (OB) και μέχρι τη βάση του προσθίου εγκεφάλου (BF). (Trends Endocrinol Metab 2004;15:96-102)

2.2. GnRH: παραγωγή-έκκριση

Το σημαντικότερο εκκριτικό προϊόν των νευρώνων GnRH είναι βέβαια η ίδια η GnRH, δεκαπεπτίδιο που παράγεται από την διάσπαση ενός μεγάλου μορίου 92 αμινοξέων, της προ-προ-GnRH (pre-pro-GnRH), χωρίς την παρουσία του οποίου ουσιαστικά παύει η έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την GnRH βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 8. Με την αποκοπή της GnRH από την προ-GnRH απομένει ένα πεπτίδιο 56 αμινοξέων, το GAP (GnRH associated peptide) που την ακολουθεί κατά μήκος των νευραξόνων, απελευθερώνεται μαζί της και έχει πιθανώς ιδιότητες αναστολής της προλακτίνης και ήπιας διέγερσης της έκκρισης γοναδοτροπινών σε μερικά είδη. Ακόμα πιο μυστηριώδες νευροπεπτίδιο των νευρώνων GnRH αποτελεί το DSIP (Delta sleep-inducing peptide) που ονομάστηκε έτσι λόγω της ιδιότητάς του να επάγει κύματα ύπνου δέλτα όταν ενεθεί στις κοιλίες του εγκεφάλου και φαίνεται ότι επάγει την παραγωγή LH. Πρόσφατα έγινε γνωστό ένα ακόμη νευροπεπτίδιο, η ορφανίνη FQ (OFQ), μέλος της οικογένειας των ενδογενών οπιοειδών το οποίο εκφράζεται σε όλους τους νευρώνες GnRH των προβάτων, ανεξαρτήτως εντόπισης. Η γαλανίνη, το καλύτερα μελετημένο από τα συνοδευτικά νευροπεπτίδια που εκφράζουν οι νευρώνες GnRH, δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη φυσιολογική σημασία, όπως αρχικά της είχε αποδοθεί.

Είναι πλέον γνωστό, από τα εξαιρετικά πειράματα του Knobil, ότι το σύστημα των νευρώνων GnRH έχει ρυθμική συμπεριφορά με βραχείας διάρκειας, οξείες ώσεις που συμβαίνουν σε ωριαία περίπου διαστήματα σε όλα τα θηλαστικά που έχουν

μελετηθεί. Παρόλο που ο χρόνος ημισείας ζωής της GnRH είναι μικρός (2-4 λεπτά) και ο προσδιορισμός της στο περιφερικό αίμα πρακτικά αδύνατος, έχει διαπιστωθεί από πειραματόζωα ότι τα επίπεδα της LH στο πλάσμα σχετίζονται άμεσα με τις ώσεις της GnRH. Έτσι, στον άνθρωπο, ακριβής δείκτης της έκκρισης της υποθαλαμικής ορμόνης είναι η εικόνα έκκρισης που προκύπτει από τους συχνούς προσδιορισμούς της LH. Οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν την ύπαρξη γεννήτριας έκκρισης GnRH στον εγκέφαλο, το ερώτημα όμως παραμένει, αν αυτή εδράζεται εντός ή εκτός των αντίστοιχων νευρώνων. Η ύπαρξη ενδογενούς ρυθμικότητας των νευρώνων GnRH, όπως υποστηρίζουν δεδομένα από in vitro πειράματα, αδυνατεί να εξηγήσει την σχεδόν πλήρη κατάργηση της έκκρισης GnRH με την τροποποίηση ενός εξωτερικού παράγοντα, την αδρανοποίηση του υποδοχέα της kisspeptin (KISSR1) σε ποντίκια. Δημιουργείται έτσι ένα καινούριο μοντέλο, με βάση το οποίο οι νευρώνες kisspeptin, που εντοπίζονται κυρίως στους τοξοειδείς, τους πρόσθιους κοιλιακούς και τους περικοιλιακούς υποθαλαμικούς πυρήνες, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη γένεση και την μετάδοση του ρυθμικού σήματος στους νευρώνες GnRH οι οποίοι, ως τονισθεί, εκφράζουν στη συντριπτική τους πλειοψηφία υποδοχείς kisspeptin.

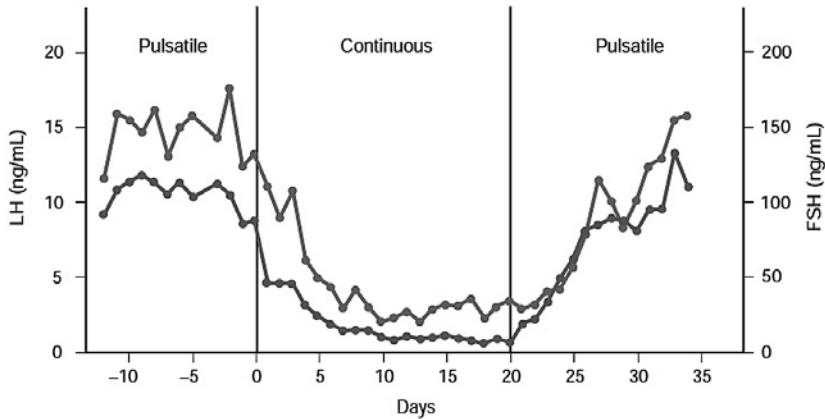
Πως όμως εξυπηρετεί η ρυθμική έκκριση της GnRH τη λειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσεικού-γοναδικού (ΥΥΓ) άξονα; Ένας πρώτος τρόπος που βρίσκει και θεραπευτική εφαρμογή, είναι η αδυναμία ανταπόκρισης (απευαισθητοποίηση) του υποφυσεικού γοναδοτρόφου κυττάρου στην GnRH μετά από παρατεταμένη έκθεση σ' αυτή. Δεύτερος τρόπος, παρότι επιδέχεται αμφισβήτησης, είναι ότι η μεταβολή της συχνότητας των ώσεων μπορεί να επηρεάζει τόσο τις απόλυτες τιμές, όσο και την αναλογία παραγωγής και απελευθέρωσης των FSH και LH. Τρίτο, η συχνότητα των GnRH/LH ώσεων φαίνεται ότι επηρεάζει την εξέλιξη των ωοθυλακίων.

Η οντογένεση της κατά ώσεις έκκρισης του συστήματος GnRH/γοναδοτροπινών φαίνεται ότι ακολουθεί καμπύλη σε σχήμα U. Στο ανθρώπινο έμβρυο, ήδη από το μέσο της κύησης (20η-23η εβδομάδα) ο βηματοδότης GnRH και το υποφυσεικό γοναδοτρόφο κύτταρο αναγνωρίζονται ως ενιαία λειτουργική μονάδα για την διατήρηση της έκκρισης των FSH και LH. Τα αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών που παρατηρούνται κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής, φθίνουν σταδιακά για να ακολουθήσει η παύση της παιδικής ηλικίας (μεταξύ 6 και 8 ετών), με παράλληλη μείωση της απαντητικότητας της υπόφυσης στην εξωγενή χορήγηση GnRH. Η έναρξη της εφηβείας πυροδοτείται κεντρικά με αύξηση της ρυθμικής έκκρισης GnRH από τον υποθάλαμο, ακόμα και απουσία γονάδων. Φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο οπιοειδεργικό τόνο και αυξημένη έκφραση του γονιδίου της προ-οπιόμελανο-κορτίνης (POMC) γονιδίου στον τοξοειδή πυρήνα. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τον σημαντικό ρόλο της kisspeptin (κυρίως από τους kiss1 νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα) τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της εφηβείας,

ενώ παραμένει άγνωστο το έναυσμα της αυξημένης ρυθμικής έκκρισής του στη φάση αυτή. Αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της εκκριντικής δραστηριότητας του υποθαλάμου κατά την εφηβεία είναι η προοδευτική αύξηση του εύρους, χωρίς αρχικά αλλαγή της συχνότητας, των ώσεων της GnRH, ιδιαίτερα μάλιστα στη διάρκεια του ύπνου, διαδικασία καθοριστικής σημασίας για την σταδιακή ενεργοποίηση του ΥΥΓ άξονα.

2.3. GnRH: λειτουργία

Το πρώτο βήμα για την δράση της GnRH είναι η αναγνώρισή της από ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται ομοιόμορφα κατανεμημένοι στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των γοναδοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης και ανήκουν στην οικογένεια των συζευγμένων με G-πρωτείνες υποδοχέων. Η σύνδεση με την GnRH επάγει τον διμερισμό του υποδοχέα και τον σχηματισμό συμπλέγματος που εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα, όπου οδηγεί στην αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και την ενεργοποίηση των οδών της πρωτεϊνικής κινάσης C, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή και έκκριση των γοναδοτροπινών. Σημαντικό ποσοστό των συμπλεγμάτων υποδοχέα-ορμόνης διασπάται στα λυσοσώματα και οι υποδοχείς που «απελευθερώνονται» επιστρέφουν γρήγορα στη μεμβράνη. Αυτή η διαδικασία ανακύκλωσης ρυθμίζεται κυρίως από την συχνότητα των ώσεων της GnRH και σχετίζεται αιτιολογικά με την αύξηση του αριθμού των υποδοχέων (up regulation) που προκαλεί η ίδια η ορμόνη. Ώσεις φυσιολογικής συχνότητας (ανά 60-90 λεπτά), αλλά μικρού εύρους, δεν προκαλούν έκκριση γοναδοτροπινών, αλλά αύξηση του αριθμού των υποδοχέων στα γοναδοτρόφα κύτταρα, ώστε επόμενη μεγάλου εύρους ώση να προκαλέσει ποσοτικά μεγαλύτερη απάντηση του κυττάρου (self priming). Η συνεχής και παρατεταμένη έκθεση των γοναδοτρόφων κυττάρων σε αυξημένα επίπεδα GnRH έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση-εξαφάνιση (down regulation) των υποδοχέων της από την κυτταρική μεμβράνη, με επακόλουθο την καταστολή της απάντησης και απευαισθητοποίηση των γοναδοτρόφων κυττάρων (Σχ. 6). Η ενεργοποίηση της έκφρασης των γονιδίων για τη σύνθεση των α- και β- υπομονάδων των γοναδοτροπινών, τον διμερισμό και την γλυκοζυλίωσή τους ρυθμίζεται κι αυτή από την συχνότητα των GnRH ώσεων: συχνές ώσεις ευνοούν την παραγωγή της β-υπομονάδας της LH, ενώ βραδείες ώσεις ευνοούν την παραγωγή της β-υπομονάδας της FSH (βλέπε παρακάτω) αν και οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι.



Σχήμα 6 Εξωγενής έγχυση GnRH σε πίθηκο με υποθαλαμική βλάβη που καταργεί την ενδογενή παραγωγή GnRH. Κατά ώσεις έγχυση GnRH οδηγεί σε αύξηση των LH (πράσινο) και FSH (μωβ), ενώ έγχυση της ίδιας ποσότητας GnRH με συνεχή τρόπο οδηγεί σε απεισθητοποίηση της υπόφυσης και δραματική πτώση των επιπέδων των γοναδοτροπινών. (Science 202:631-633, 1978)

3. ΥΠΟΦΥΣΗ

Η υπόφυση σχηματίζεται από δύο καταβολές, διαφορετικής προέλευσης. Ο πρόσθιος λοβός (αδενούπόφυση) προέρχεται από το στοματικό εξώδερμα, ενώ ο οπίσθιος λοβός (νευρούπόφυση) από το νευροεξώδερμα. Η αδενούπόφυση ξεκινά κατά την διάρκεια της 3ης εβδομάδας της κυήσεως ως ένα εκκόλπωμα στην οροφή της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας που καλείται θύλακας του Rathke και προεκτείνεται προς τον εγκέφαλο. Παράλληλα στο έδαφος του διεγκεφάλου (υποθάλαμος) αναπτύσσεται ένα κοιλιακό εκκόλπωμα, η χοάνη που προορίζεται να σχηματίσει τον οπίσθιο λοβό. Ήδη κατά την 12η εβδομάδα ο πρόσθιος λοβός τροφοδοτείται επαρκώς από αγγεία και μέχρι την 20η εβδομάδα της κυήσεως το πυλαίο σύστημα έχει πλήρως σχηματισθεί. Η αδενούπόφυση περιέχει πέντε διαφορετικούς τύπους ενδοκρινικών (επιθηλιακών) κυττάρων η διαφοροποίηση των οποίων κατευθύνεται από την δραστηριότητα μεταγραφικών παραγόντων με αυστηρή χρονική αλληλουχία όπως γνωρίζουμε από μελέτες σε πειραματόζωα (ποντίκια). Η διαφοροποίηση των λακτοτρόφων κυττάρων ξεκινά με την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Prop-1. Η ενεργοποίηση του Prop-1 είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση στη συνέχεια του μεταγραφικού παράγοντα Pit-1 (POU domain containing transcription factor) ο οποίος με τη σειρά του είναι απαραίτητος για την διαφοροποίηση των λακτοτρόφων, σωματοτρόφων και θυρεοτρόφων κυττάρων. Και οι τρεις αυτοί τύποι κυττάρων απουσιάζουν σε περίπτωση απαλοιφής των Prop-1 και Pit-1. Η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα GATA-2 φαίνεται ότι συμμετέχει στη διαφοροποίηση των θυρεοτρόφων κυττάρων στη συνέχεια. Επι-

πλέον η αλληλεπίδραση του μεταγραφικού αναστολέα N-CoR με τον παράγοντα Pit-1 αναστέλλει την έκφραση αυξητικής ορμόνης στα λακτοτρόφα. Η απουσία λοιπόν του GATA-2 και η έκφραση του N-CoR φαίνεται ότι συντελούν στη διαμόρφωση του τελικού φαινότυπου των λακτοτρόφων κυττάρων.

Τα γοναδοτρόφα κύτταρα διαφοροποιούνται τελευταία, με την έναρξη έκφρασης του SF-1 (steroidogenic factor 1). Ο SF-1 είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας με δακτύλους ψευδαργύρου που ρυθμίζει ποικίλα γονίδια που εμπλέκονται στην αναπαραγωγή, όπως αυτά που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της α-υπομονάδας των γοναδοτροπινών (αGSU), της LHβ, της FSHβ και του υποδοχέα της GnRH. Ο μεταγραφικός παράγοντας GATA-2 συμμετέχει στη διαφοροποίηση των γοναδοτρόφων κυττάρων καταστέλλοντας την έκφραση του Pit-1. Ωστόσο, ούτε ο SF-1, ούτε ο GATA-2 φαίνεται πως είναι απαραίτητοι για την διαφοροποίηση των γοναδοτρόφων κυττάρων. Άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες που πιθανώς συμμετέχουν είναι ο Erg-1 και ο Oxt-1.

3.1. Γοναδοτρόφα κύτταρα και συνθετική τους δραστηριότητα

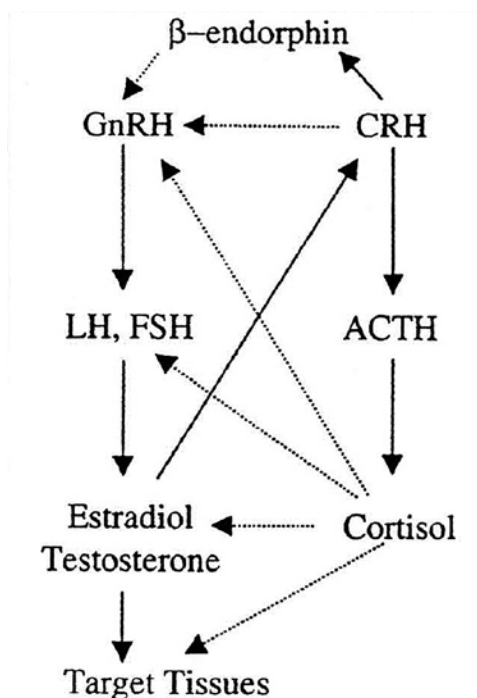
Τα γοναδοτρόφα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την σύνθεση των γοναδοτροπινών FSH και LH. Αποτελούν το 7-15% των κυττάρων του προσθίου λοβού και βρίσκονται διάσπαρτα σε όλη την υπόφυση. Με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά στην ανθρώπινη υπόφυση διακρίνονται δύο τύποι κυττάρων: 1) Μεγάλα ωοειδή κύτταρα που αποτελούν το 70% του συνόλου και στα οποία ανιχνεύονται και οι δύο ορμόνες σε άλλοτε άλλο ποσοστό η καθεμιά και 2) μικρά πολυγωνικά κύτταρα που αποτελούν το 30% του συνόλου και στα οποία ανιχνεύεται μόνο είτε FSH είτε LH. Στη συνύπαρξη και των δύο γοναδοτροπινών στην πλειονότητα των γοναδοτρόφων κυττάρων αποδίδεται η ταυτόχρονη έκκριση FSH και LH, τουλάχιστον στο μέσον του κύκλου. Η ύπαρξη όμως δύο πληθυσμών υποδηλώνει την δυνατότητα διαφορετικής έκκρισης FSH και LH ανάλογα με τις συνθήκες.

Οι δύο γοναδοτροπίνες, μαζί με την TSH και την hCG, ανήκουν στην ομάδα των γλυκοπρωτεϊνών και αποτελούνται από 2 υπομονάδες-αλυσίδες αμινοξέων, τις α και β. Η α υπομονάδα είναι κοινή για τις τέσσερις αυτές ορμόνες και αποτελείται από 92 αμινοξέα. Η β υπομονάδα είναι μοναδική για κάθε μία από τις τέσσερις αυτές ορμόνες και είναι αυτή ακριβώς που διαμορφώνει την χαρακτηριστική δομή και λειτουργία της καθεμιάς. Ελεύθερα μόρια α και β υπομονάδων έχουν διαπιστωθεί τόσο στην υπόφυση όσο και στην κυκλοφορία, αλλά ο φυσιολογικός τους ρόλος παραμένει ασαφής. Ο χρόνος ημισείας ζωής των γοναδοτροπινών εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό γλυκοζυλίωσής τους και είναι περίπου 20-30 λεπτά για την LH και περίπου 3 ώρες για την FSH. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την α υπομονάδα βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6. Το γονίδιο της β υπομονάδας της FSH βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 και το χρωμόσωμα της β υπομονάδας της LH στο χρωμόσωμα 19, δίπλα στο γονίδιο της β υπομονάδας της hCG.

Η παραγωγή και έκκριση των γοναδοτροπινών κατευθύνεται πρωτίστως από την GnRH, τελεί ωστόσο υπό τον ρυθμιστικό έλεγχο πλειάδας ενδοκρινικών και παρακρινικών παραγόντων που προέρχονται από τον εγκέφαλο, την υπόφυση και τις γονάδες. Η επιτυχής αναπαραγωγή βασίζεται στην απαρτίωση πληροφοριών που αφορούν τις γονάδες, την ενεργειακή ισορροπία και το επίπεδο stress του οργανισμού μέσα αυστηρό πλαίσιο βιολογικών ρυθμών.

3.2. Επίδραση συστήματος CRH-stress

Το αναπαραγωγικό σύστημα αναστέλλεται σε όλα του τα επίπεδα από τον υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφριδικό (ΥΥΕ) άξονα. Συγκεκριμένα η CRH αναστέλλει την έκκριση της GnRH, ενώ η κορτιζόλη αναστέλλει τόσο την GnRH στο υποθαλαμικό επίπεδο, όσο και τις γοναδοτροπίνες LH και FSH στο επίπεδο της υπόφυσης και τα στεροειδή του φύλου στο επίπεδο των γονάδων (Σχ.7). Η επίδραση φαίνεται ότι είναι αμφίδρομη, δεδομένου ότι έχει προσδιοριστεί στοιχείο ευαίσθητο στα οιστρογόνα (estrogen-response element) στην περιοχή του επαγωγέα του γονιδίου της CRH.



Σχίμα 7 Απλοποιημένη, σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης ΥΥΕ και ΥΥΓ άξονα.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yen S.S.C. Neuroendocrinology of Reproduction In Yen, Jaffe, Barbieri Reproductive Endocrinology, Saunders 1999, pp30-80.
2. Clifton D., Steiner R. Neuroendocrinology of Reproduction In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, Saunders, Elsevier, 2009, pp3-33.
3. Oakley A., D.Clifton, R.Steiner 2009. Kisspeptin Signaling in the Brain. Endocr Rev, 30(6):713-743.
4. Mastorakos G., M.Pavlatou, M.Mizamtsidi 2006 The hypothalamic-pituitary-adrenal and the hypothalamic-pituitary-gonadal axes interplay Pediatr Endocrinol Rev, Jan;3 Suppl 1:172-181.