Κυτοκίνες και Ανδρολογία

ΣΥΡΙΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ Ε.Σ.Υ.

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «Η ΕΛΠΙΣ»

Δηλώνω την μη ύπαρξη σύγκρουσης συμφερόντων

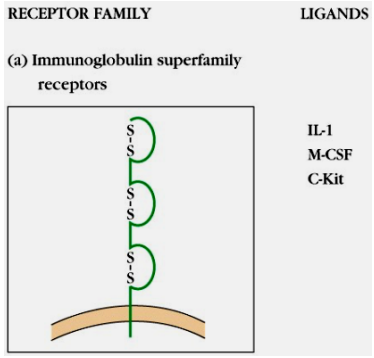
ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ η ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

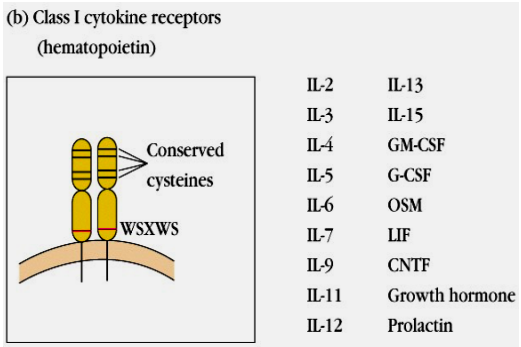
- 200 , μικρού ΜΒ πρωτεΐνες, που δρούν σε μικρές ποσότητες με τρόπο
- παρακρινικό, αυτοκρινικό, ενδοκρινικό.

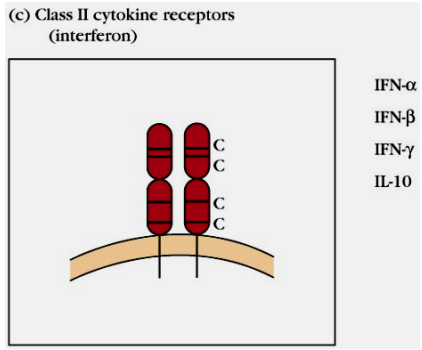
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

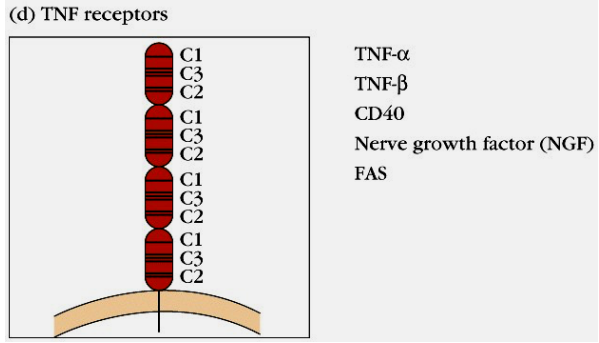
- ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΣΜΟΣ
- ΠΛΕΟΝΑΣΜΟΣ
- ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ
- ΕΠΑΓΩΓΗ

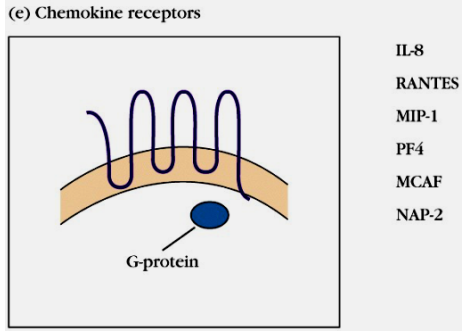
ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ (5 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ)











Κατάταξη ανάλογα με ....

ΔΟΜΗ

- αιμοποιητίνες
- ιντερφερόνες
- χημειοκίνες
- οικογένεια TNF

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

- λεμφοκίνες
- μονοκίνες
- χημειοκίνες
- ιντερλευκίνες

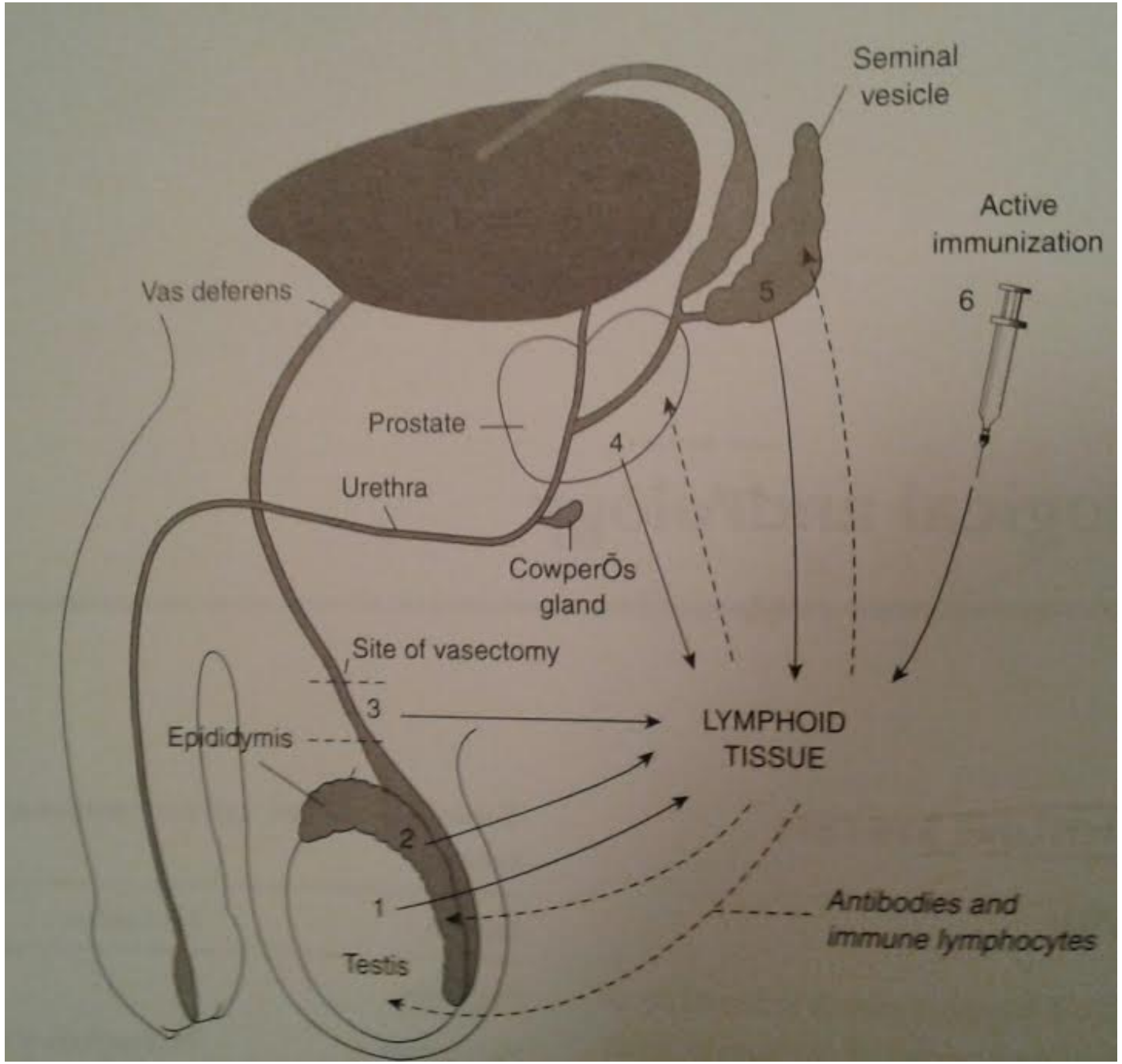
ΔΡΑΣΗ

- Ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων
- Φυσική ανοσία
- Ανοσολογική φλεγμονή
- Αυξητικοί παράγοντες

“Δύσκολη η μελέτη & λιγότερα τα δεδομένα για τον ρόλο τους στο ♂ αναπαραγωγικό σύστημα απο το ♀”

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΙΣΗΓΗΣΗΣ

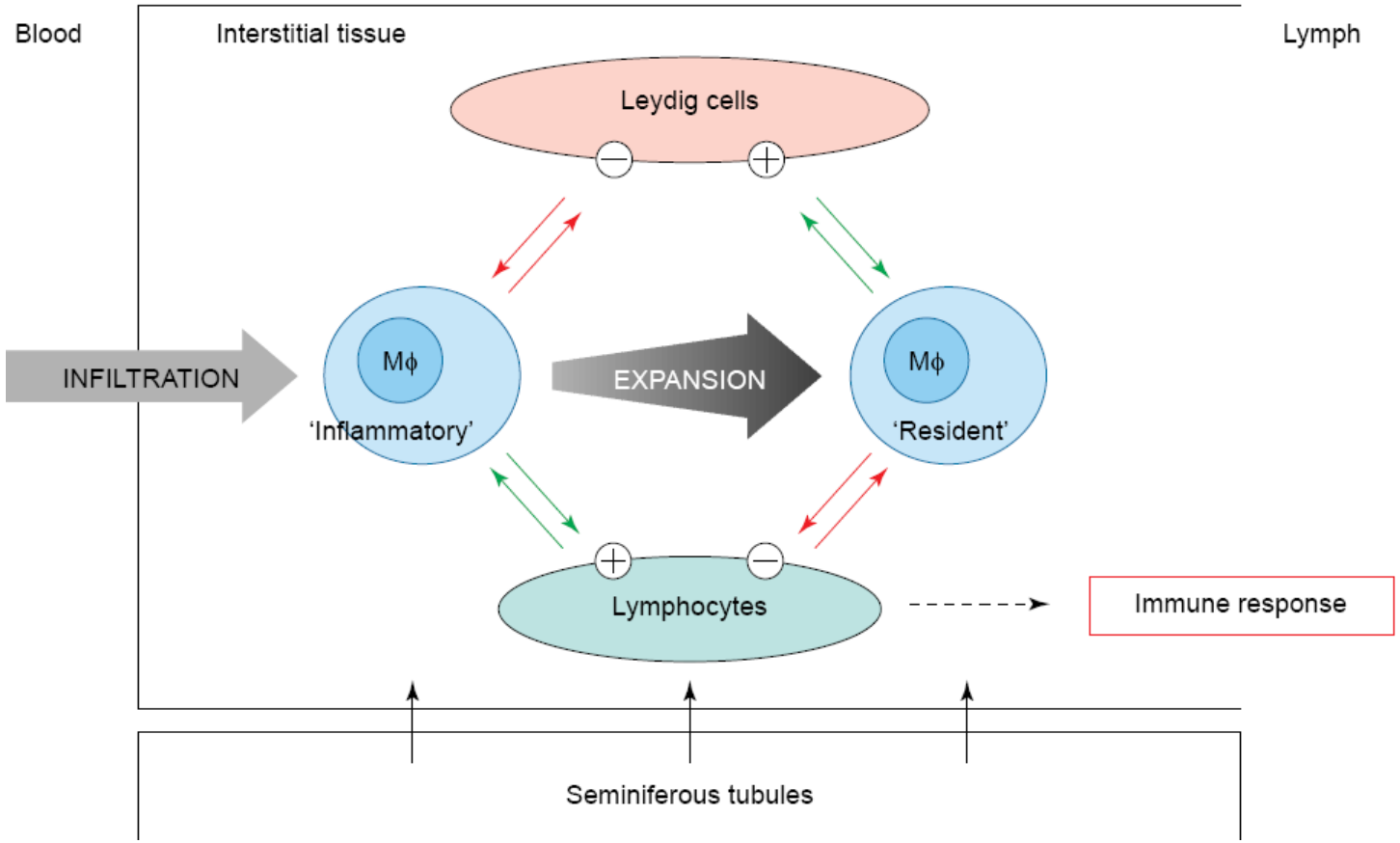
- ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ
- ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
- ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ (ΚΕΝΤΡΙΚΗ – ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΔΡΑΣΗ)



Προέλευση αντιγόνων & είσοδος λεμφοκυττάρων & αντισωμάτων στην ουρογεννητική οδό

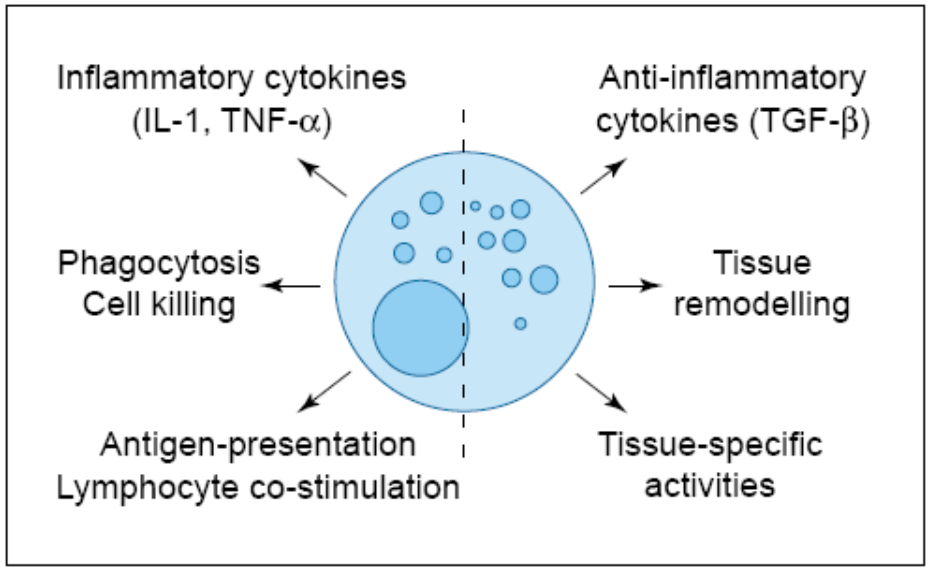
Atlas of Clinical Andrology,
ESE Hafez & SD Hafez, 2005

Μακροφάγα στο ορχικό περιβάλλον



Testicular–macrophage communication: a hypothesis.

Testicular leukocytes: what are they doing? M P Hedger Reviews of Reproduction 1997



Multiple functions of the monocyte–macrophage. Macrophages
have the potential for both inflammatory, and 'homeostatic' functions, depending upon the environmental influences to which they are subjected.

Η διατάραξη της ισορροπίας κυτοκινών , αυξητικών παραγόντων, και μορίων προσκόλλησης στα Leydig, Sertoli, germ-cells, έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα & στον άνδρα, σε διάφορες καταστάσεις (κρυψορχία, κιρσοκήλη, απολίνωση σπερματικού πόρου, Ca προστάτη, θεραπεία με T η E2), σε σχέση με παραγωγή αντισπερμικών αντισωμάτων & υπογονιμότητα

Το περιβάλλον τών όρχεων είναι σχετικά σταθερό

Cytokines in the BALB/c mouse testis in various conditions E. Veräjänkorva et al Asian J Androl 2001

Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors M. Huleihel, E Lunenfeld Asian J Androl 2004

CD 99 and CD 106 (VCAM-1) in human testis E. Veräjänkorva et al Asian J Androl 2002

Inflammatory Cytokine Concentrations Are Elevated in Seminal Plasma of Men With Spinal Cord Injuries
SARMISTHA BASU et al Journal of Andrology, 2004

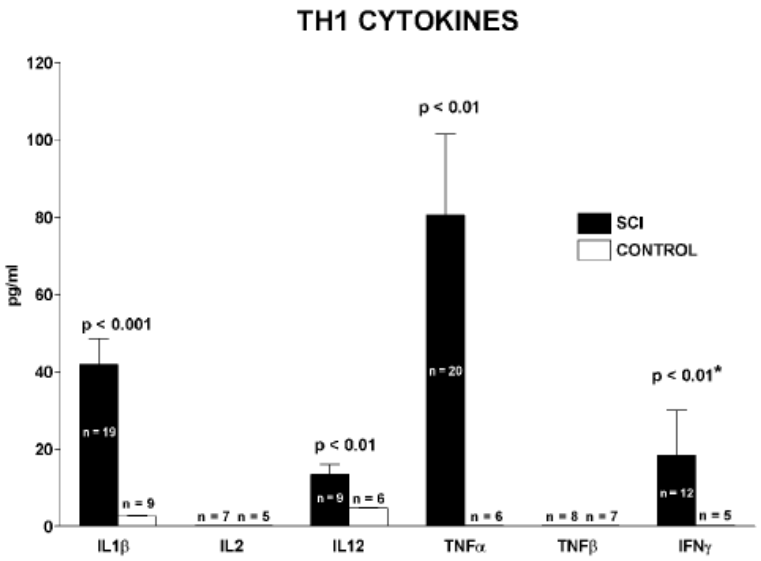


Figure 1. Mean concentrations of Th1 cytokines were compared in the seminal plasma of SCI subjects and control subjects. n = number of subjects analyzed in each group for each cytokine. * = Fisher exact test (see "Results" section).

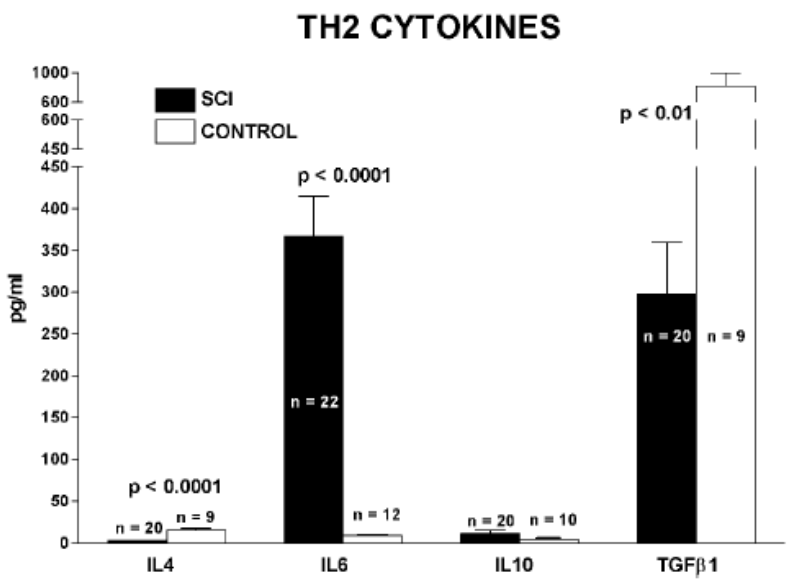
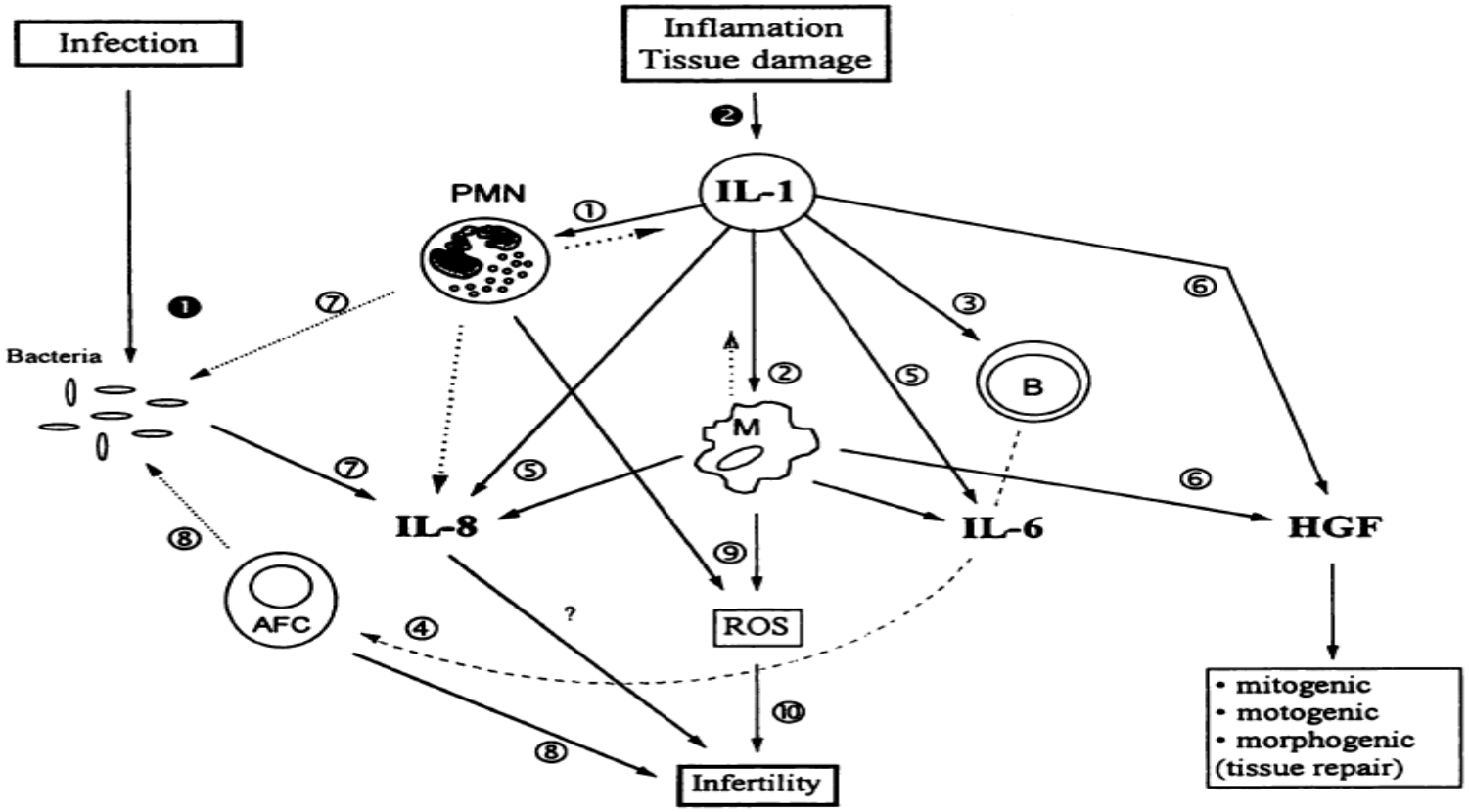


Figure 2. Mean concentrations of Th2 cytokines were compared in the seminal plasma of SCI subjects and control subjects. n = number of subjects analyzed in each group for each cytokine.

Η συμβολή του οξειδωτικού stress

Male genital tract inflammation and oxidative stress M. Fraczek and M. Kurpisz Journal of Andrology, 2006

The Relation Between Reactive Oxygen species and Cytokines in Andrological Patients With or Without Male Accessory Gland Infection C E DEPUYDT et al Journal of Andrology, 1996



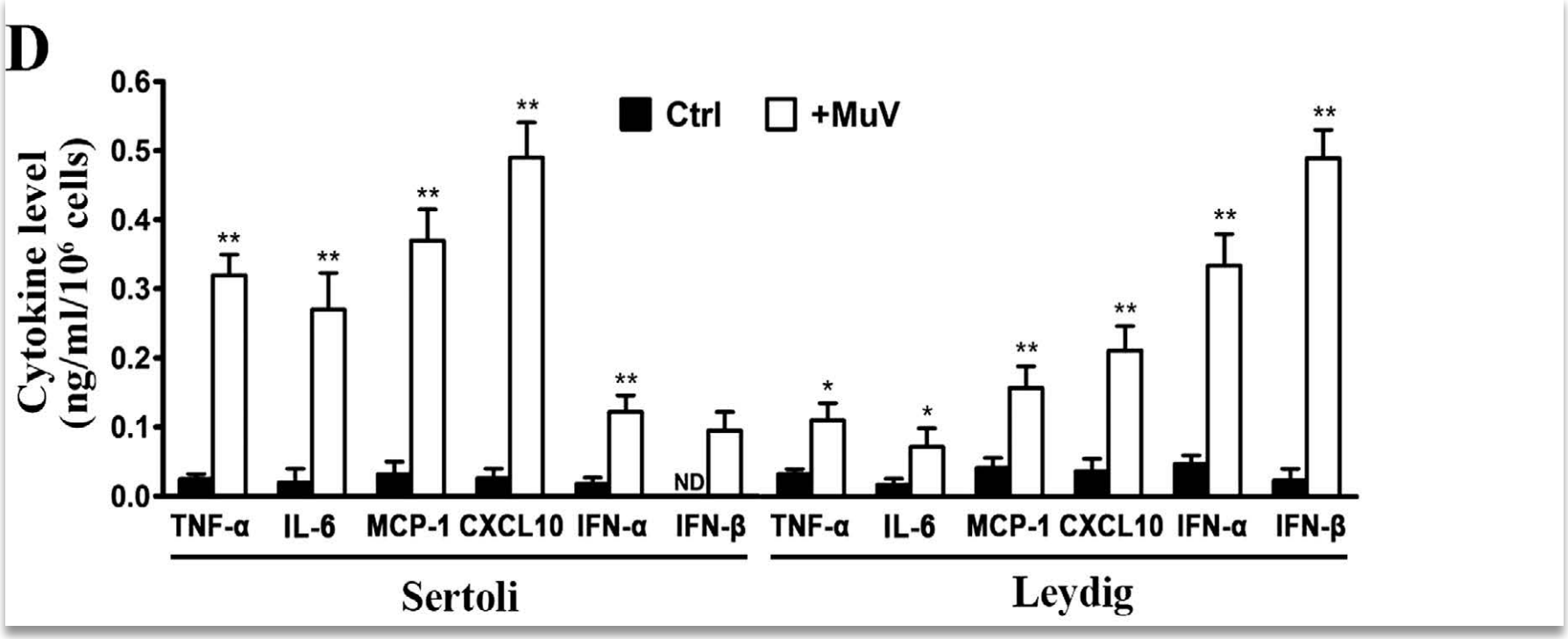
Πειραματική ανάπτυξη αυτοάνοσης ορχίτιδας σε τρωκτικό, μετά ενεργητική ανοσοποίηση με σπερματικά αντιγόνα

Quantitative and phenotypic analysis of testis-infiltrating cells

revealed an increased number of macrophages, dendritic cells and T cell subsets that include effector Th1 and Th17 cells as well as Foxp3+ regulatory T cells (T(regs)).
Immune cells secrete pro-inflammatory cytokines, TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-12, IL-17 and IL-23
germ cells expressing TNFR1, IL-6R and Fas undergo apoptosis.

Testicular autoimmunity. Autoimmun Rev. 2011

Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 on human sperm recognize bacterial endotoxins and mediate apoptosis
Youko Fujita et al. Human Reproduction, 2011



- ✓ μέσω TLR2 υποδοχέων
- ✓ 1η φορά πειραματικά η φυσική ανοσοαπάντηση σε όρχι τρωκτικού απο τον ιό της παρωτίτιδας
- ✓ Δεν υπήρξε παραγωγή κυτοκινών απο τα σπερματοκύτταρα

Mumps virus-induced innate immune responses in mouse Sertoli and Leydig cells Han Wu et al. www.nature.com/scientific reports, 2016

“Πρίν 20 χρόνια η μέτρηση των κυτοκινών στο σπερματικό υγρό δεν είχε θεωρηθεί εξέταση που θα βοηθούσε στην κλινική πράξη την υπογονιμότητα, και η γνώμη των Ανδρολόγων ήταν”

Καλυτερη η προληψη της φλεγμονης παρα η αντιμετωπιση της

Seminal cytokine concentrations (IL-1b, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility B. Dousset et al Human Reproduction,1997

Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist viewpoint FH Comhaire et al Human Reproduction Update, 1999

Η ανασυνδυασμένη ιντερλευκίνη, η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της, αλλά και η αύξηση του συνδρόμου του δυσγενετικού όρχι, (υπογοναδισμός, υπογονιμότητα, κακοήθεια), οδήγησε σε μελέτες, ώστε στις κατευθυντήριες οδηγίες του Clinical Andrology, 2010, οι IL-6, IL-8 να θεωρούνται **ευαίσθητοι δείκτες της 'σιωπηλής υπογονιμότητας'**, και να συσχετίζονται με τις παραμέτρους του ΣΠΔ

.....

Και δείκτες θεραπευτικού αποτελέσματος?

Η προσθήκη rFSH σε καλλιέργεια κυττάρων Sertoli σε άνδρες με NOA, άλλαξε ευνοϊκά το προφίλ των κυτοκινών (88 γονίδια)

A differential cytokine expression profile before and after rFSH treatment in Sertoli cell cultures of men with nonobstructive azoospermia. Heidargholizadeh S et al. Andrologia, 2016.

Unexplained infertility patients have increased serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-21, TNFα, IFNγ and increased Tfh/CD4 T cell ratio: increased Tfh and IL-21 strongly correlate with presence of autoantibodies. An LF et al. Immunol Invest. 2015

Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders.

Fraczek M, Kurpisz M. J Reprod Immunol. 2015

High differences were found among the interleukin concentrations,
the various types of infertility P<0.001
and the concentration of interleukin in control the group P<0.01.

Evaluation of Serum Levels of Pro-inflammatory Cytokines (interleukins 2, 6, 8) in Fertile and Infertile Men Ihsan Edan Abdulkareem Alsaimary

Donnish Journal of Microbiology and Biotechnology Research, 2014.

TNF-alpha : μοριακοί μηχανισμοί

Αναστολή στεροειδογένεσης

- **Ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-κβ, ο οποίος αναστέλλει την έκφραση των γονιδίων των στεροειδογενετικών ενζύμων**

Στο Leydig

- **Εμπλέκεται και ο DAX-1, (ρύθμιση στεροειδογένεσης)**

TNF-α-mediated suppression of Leydig cell steroidogenesis involves DAX-1. Sadasivam M et al Inflamm Res. 2015

Molecular Mechanism of Suppression of Testicular Steroidogenesis by Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor Alpha Cheol Yi Hong et al. Mol. Cell. Biol. April 2004

- Ο αιματοορχικός φραγμός (BTB) προστατεύει το σπερματικό επιθήλιο

- Διασπάται από τα σπερματοκύτταρα στο στάδιο VIII του σπερματικού κύκλου, για να αναπτυχθούν περαιτέρω

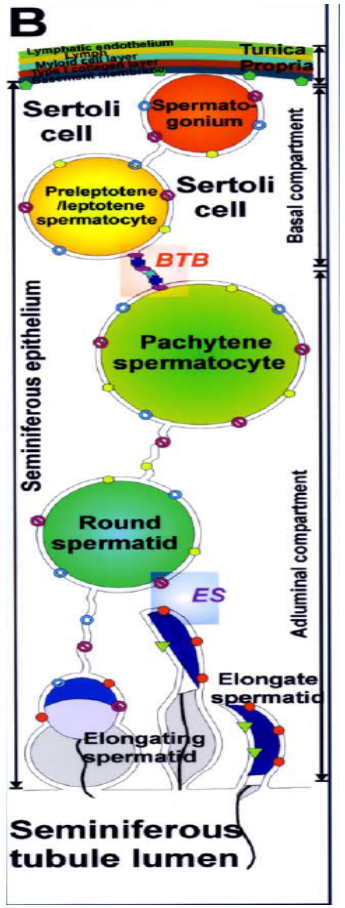
- Η επίδραση της **T & των κυτοκινών** στην κινητική, την ενδοκύτωση, την ανακύκλωση των μεμβρανικών πρωτεϊνών, είναι σημαντική στην διατήρηση της σταθερότητας του BTB

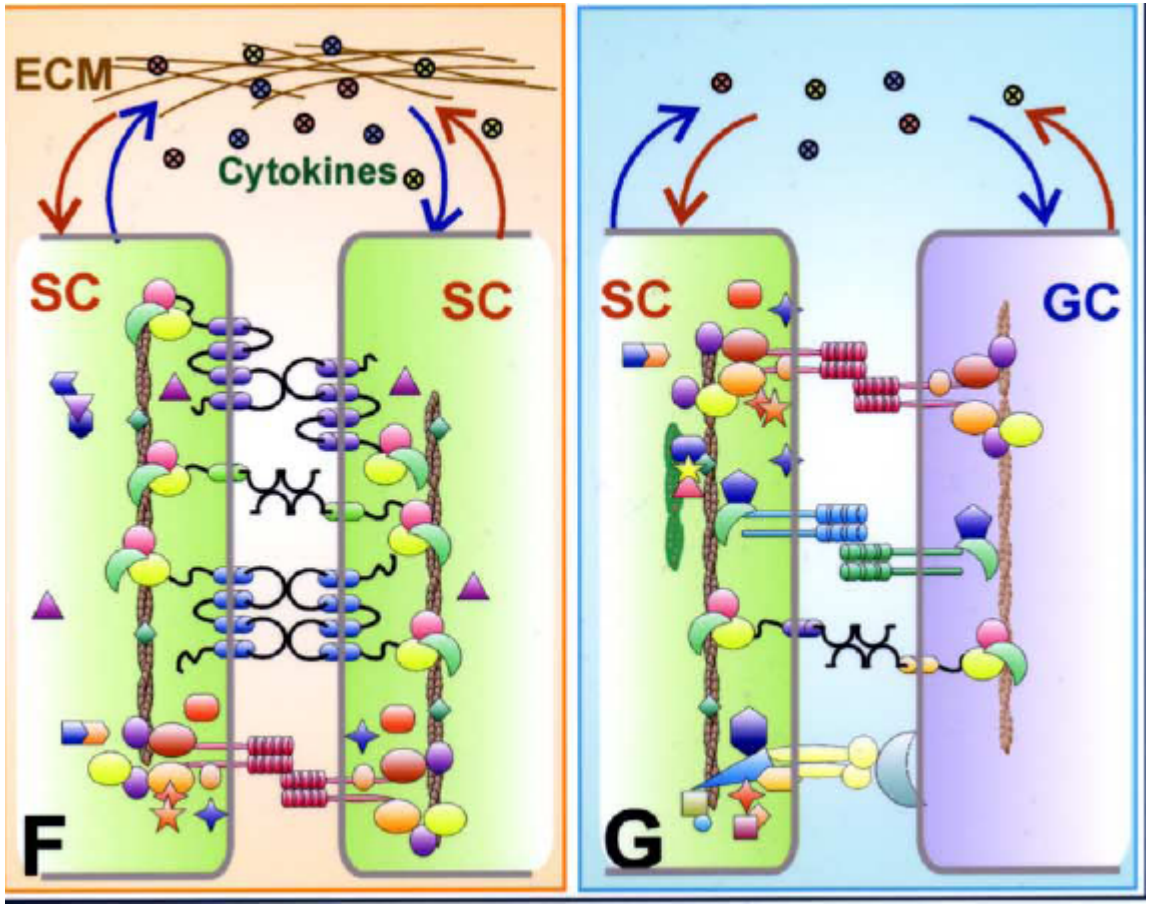
Cytokines and gap junctional communication

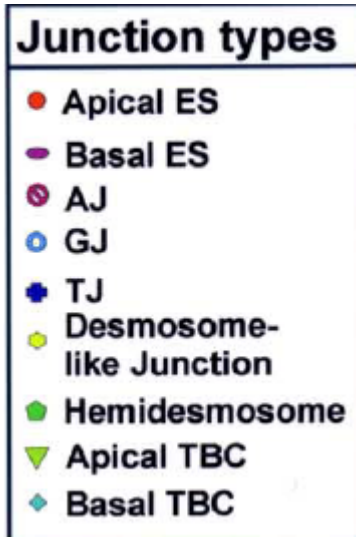
Changes in Inflammatory Cytokines Accompany Deregulation of Claudin-11, Resulting in Inter-Sertoli Tight Junctions in Varicocele Rat Testes. Oh YS et al. J Urol. 2016

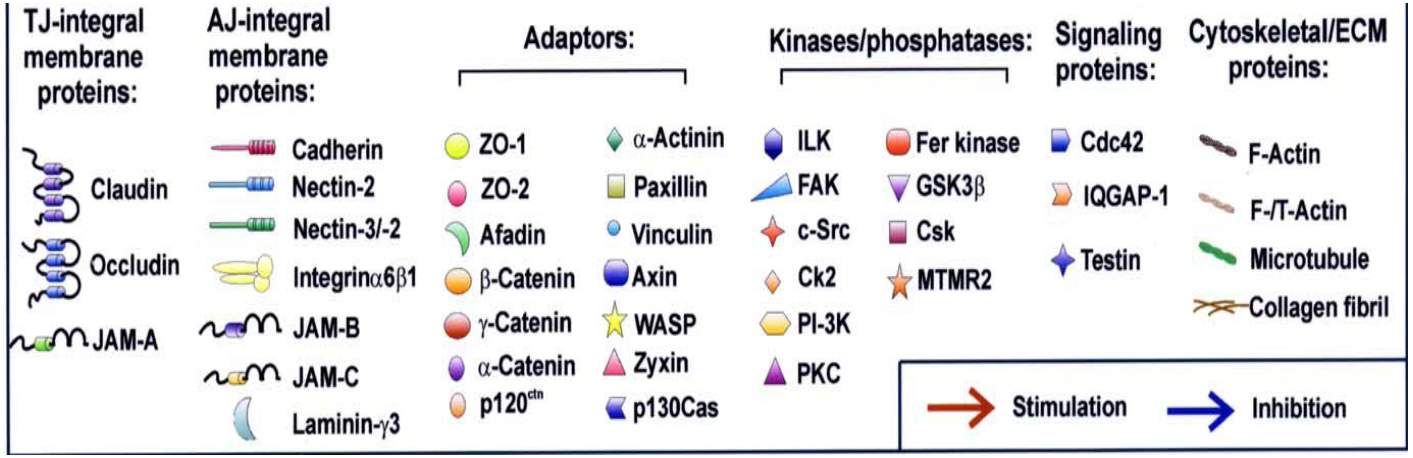
Interleukin 1alpha-induced disruption of the Sertoli cell cytoskeleton affects gap junctional communication. Chojnacka K et al Cell Signal. 2016 May

Blood-testis barrier dynamics are regulated by testosterone and cytokines via their differential effects on the kinetics of protein endocytosis and recycling in Sertoli cells Helen H. N. Yan et al FASEB J. 2008









Regulation of cell junction dynamics by cytokines in the testis – a molecular and biochemical perspective Wing-Yee Lui and C. Yan Cheng Cytokine Growth Factor Rev. 2007

Cytokines and junction restructuring during spermatogenesis—a lesson to learn from the testis Weiliang Xia et al Cytokine & Growth Factor Reviews 2005

IL-17 and male infertility

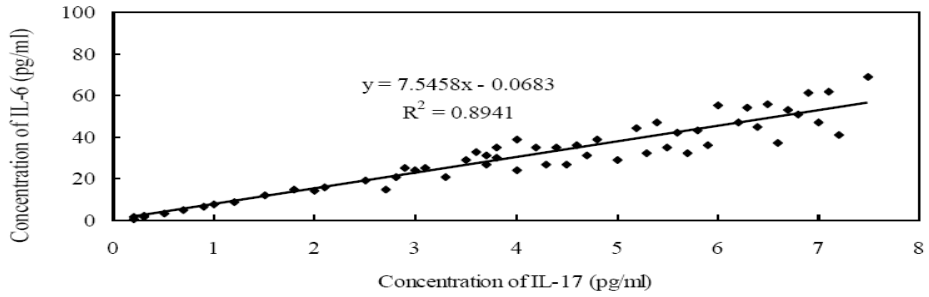


Figure 1. The correlation coefficient of IL-17 and IL-6.

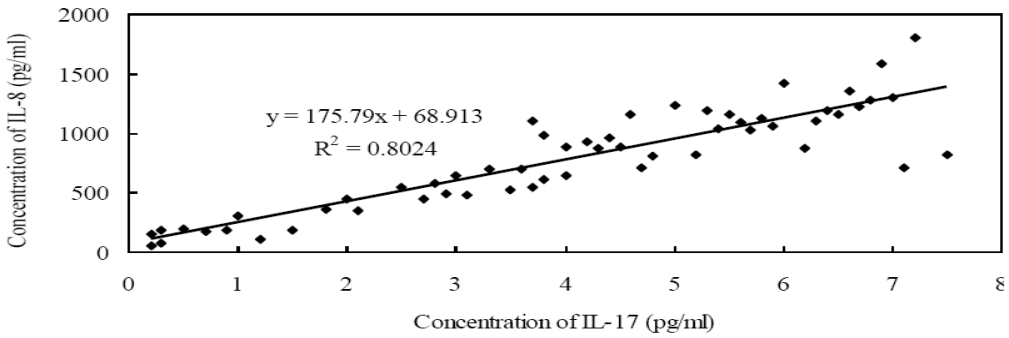


Figure 2. The correlation coefficient of IL-17 and IL-8.

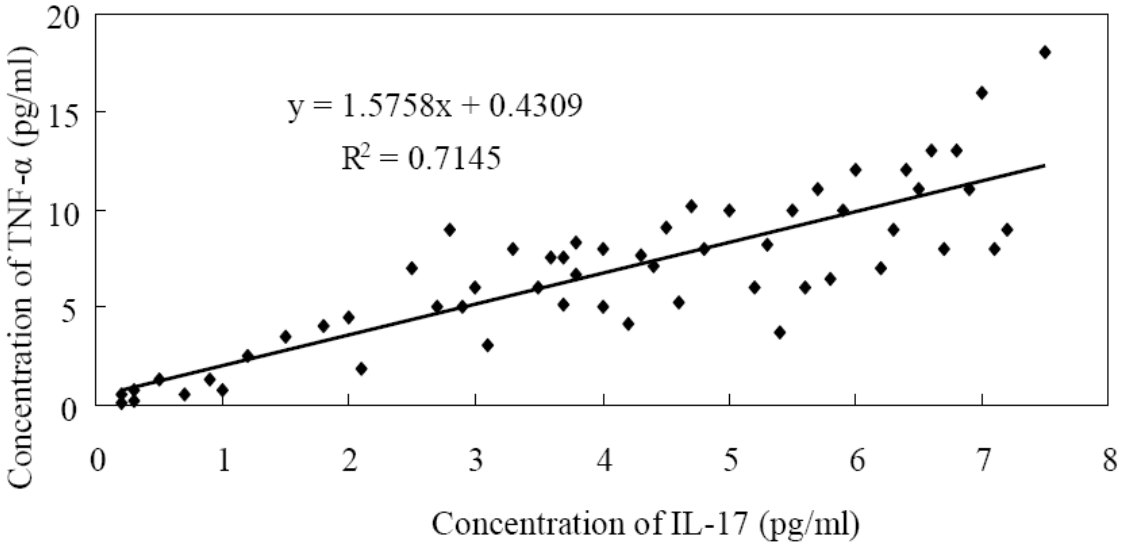


Figure 3. The correlation coefficient of IL-17 and TNF-α.

The relationship between IL-17 and male infertility: Semen analysis Li Qian et al African Journal of Microbiology Research,2012

Negative Association between Testosterone Concentration and Inflammatory Markers in Young Men: A Nested Cross-Sectional Study J Bobjer et al PLOS ONE, April 2013

- 40 subfertile hypogonadal (n = 20) or eugonadal (n = 20) men (mean age 37 years, and 20 age-matched controls
- Serum levels of testosterone, LH, estradiol, SHBG, and 21 LGSI (Low grade systemic inflammation) markers were assessed.
- **Results:** macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP1a) ,1-beta (MIP1B) and (TNFa) showed negative association to total testosterone (TT) levels.
- MIP1a and TNFa showed negative association to (cFT) levels.
- Compared to men with normal TT and cFT levels, TNFa levels were higher in men with subnormal levels of TT
- Also, MIP1a levels were higher in men with subnormal levels of TT

'Prostatitis-like symptoms' (PLS) NIH-CPSI (Chronic Prostatitis Symptom Index)

- 400 men (35.8 ± 7.2 years), males of infertile couples
- NIH-CPSI : no association with TT and semen analysis
- NIH-CPSI : positive association with current positive urine and/or seminal cultures, sIL-8 levels and CDU (colour-Doppler ultrasound) features suggestive of inflammation of the epididymis, seminal vesicles, prostate, but not of the testis.

Seminal, clinical and colour-Doppler ultrasound correlations of prostatitis-like symptoms in males of infertile couples. Lotti F et al Italy. Andrology. 2014

Cytokines in the blood and semen of infertile patients
A. Havrylyuk et al Cent Eur J Immunol 2015

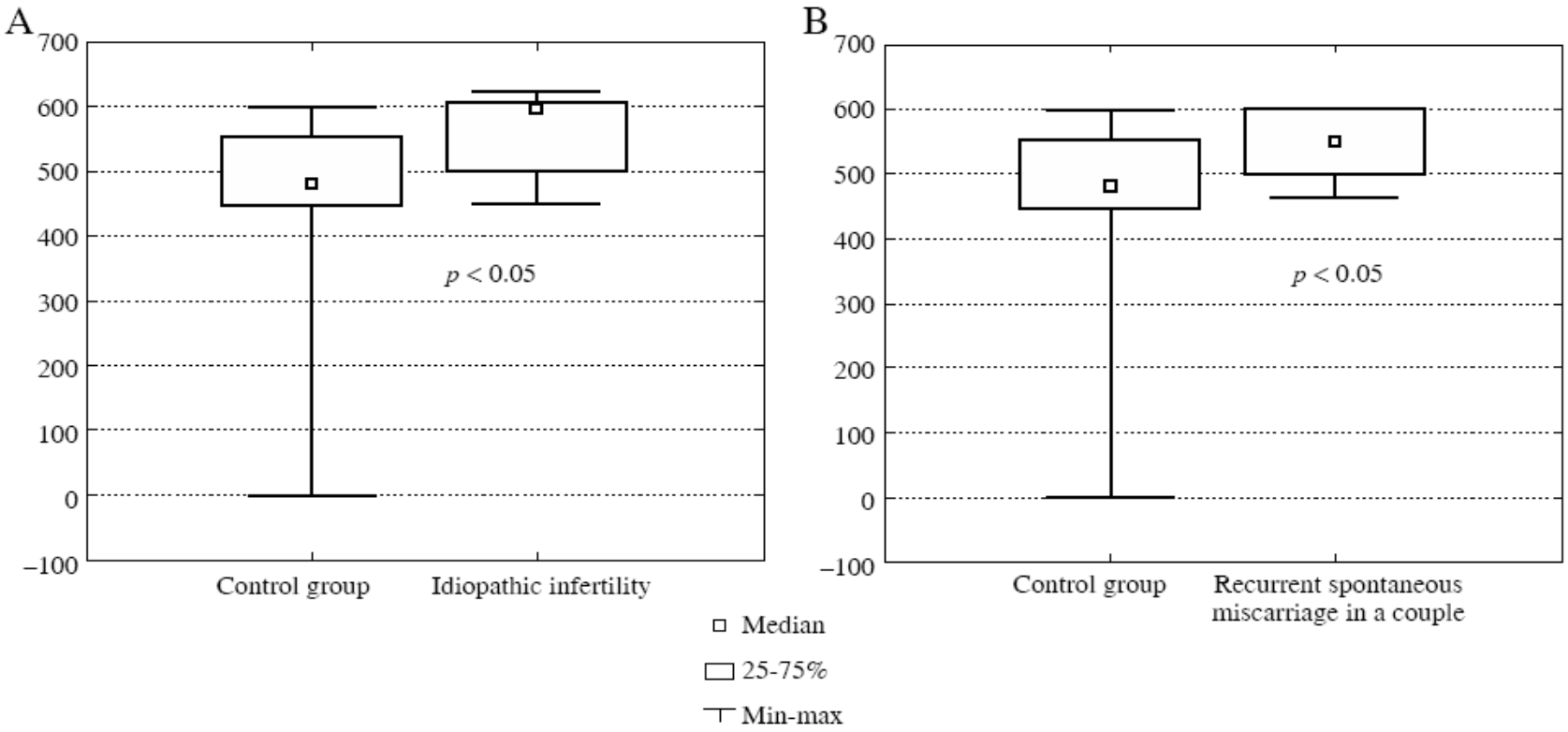


Fig. 1A-B. The TGF-β1 levels in blood samples of the control group of healthy males and a group of infertile individuals: with **A)** idiopathic infertility (no conception), **B)** partners in couples with recurrent spontaneous abortions

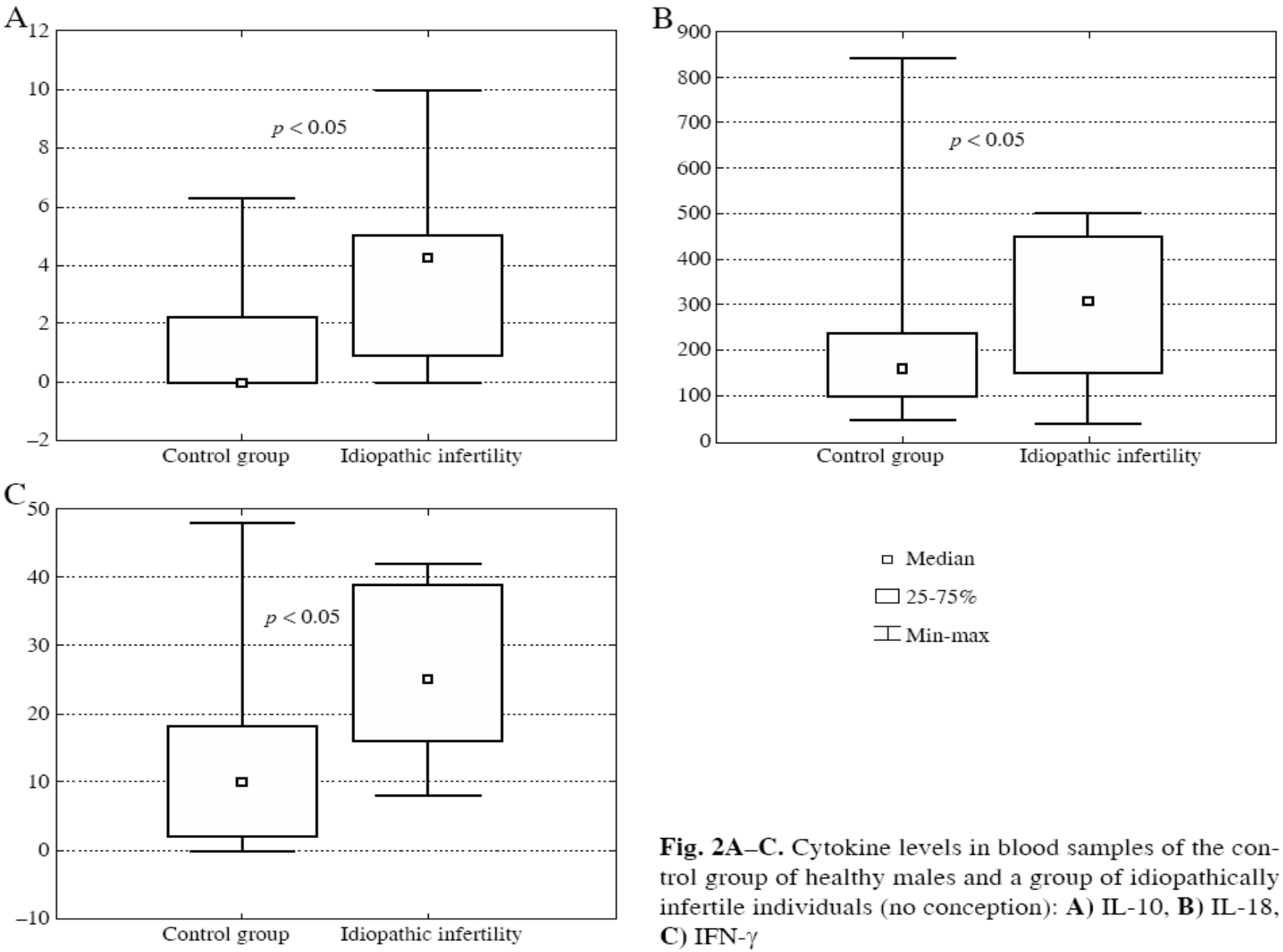


Fig. 2A–C. Cytokine levels in blood samples of the control group of healthy males and a group of idiopathically infertile individuals (no conception): **A)** IL-10, **B)** IL-18, **C)** IFN-γ

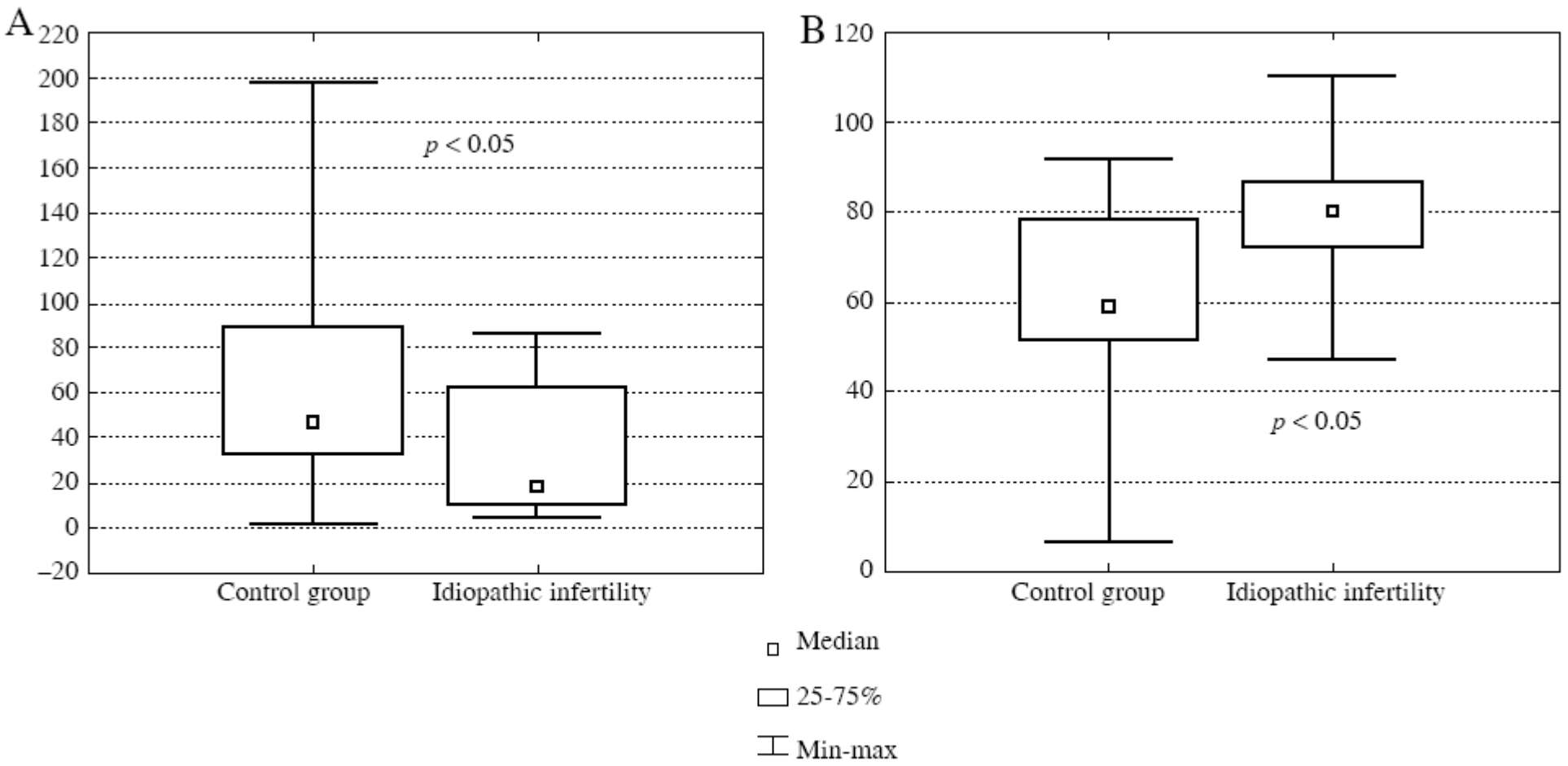


Fig. 3A, B. The cytokine levels in seminal plasma of the control group of healthy males and a group of idiopathically infertile (no conception) individuals: **A)** IL-1β, **B)** IFN-γ

Έγχυση rhIL-2 σε 2 δόσεις, σε νέους & μεγάλους άνδρες,

(διπλή- τυφλή) έδειξε ⬇ T (βασικής και κατά ώσεις) στους νέους,

και κυρίως της κατά ώσεις στην μεγάλη ηλικία,

ενώ ενίσχυσε το αρνητικό feedback της T στην LH

(κυρίως στους μεγάλους)

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ IL-2 (χρόνια συστηματική φλεγμονή) στον άξονα GnRH- LH-T

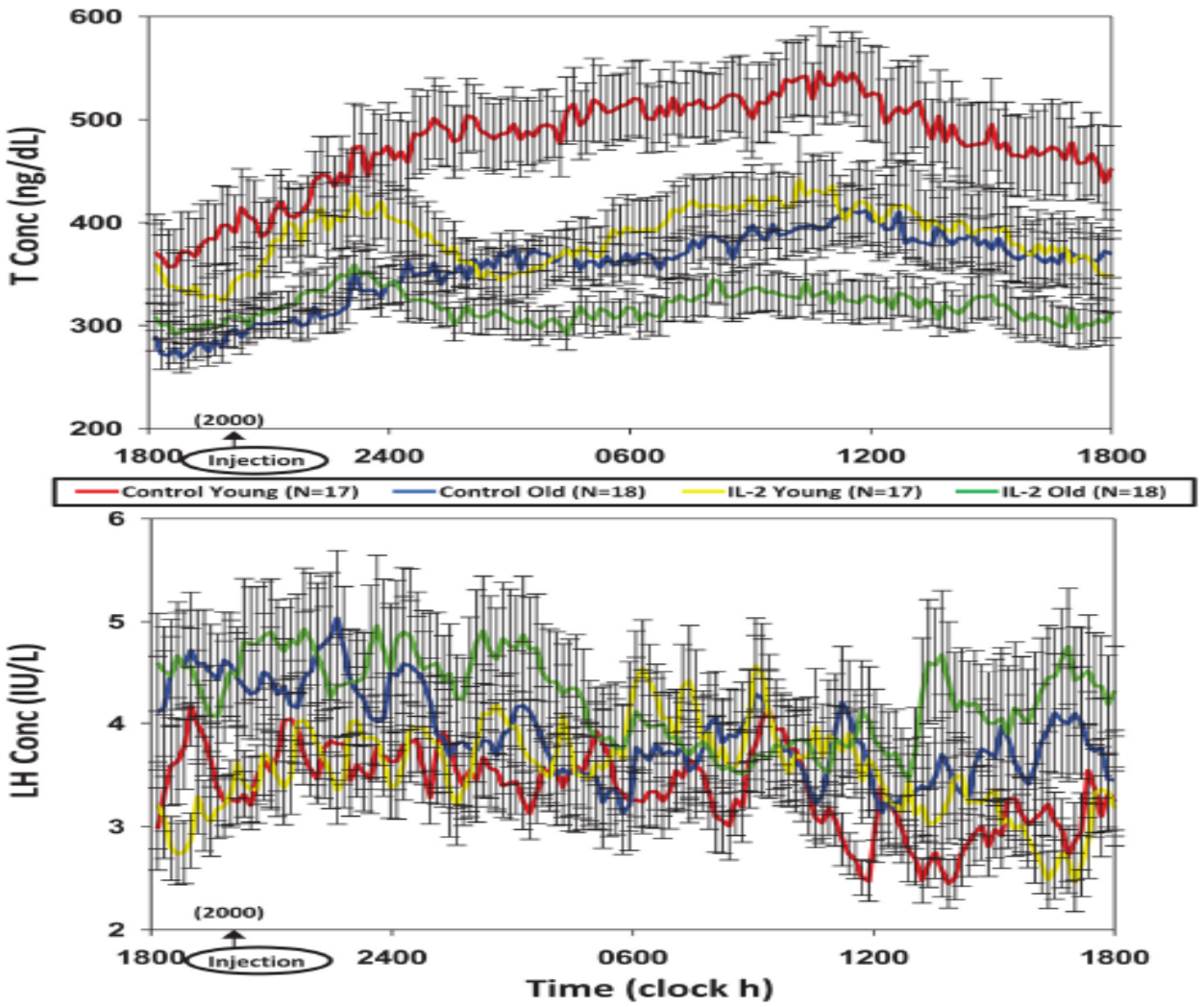
ΕΠΑΓΕΙ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟ ΣΕ ΝΕΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ??

Proinflammatory Cytokine Infusion Attenuates LH's Feedforward on Testosterone Secretion: Modulation by Age J Veldhuis et al JCEM, 2016

Age:18–30 and 60–80

Top, Mean (SEM) 24-hour T concentrations sampled every 10 minutes in healthy young (n 17) and older (n 18) men administered saline/placebo vs combined IL-2 (low and high) doses.

Bottom, Same format for 24-hour LH data.



ΜΕΓΑΛΗ ΗΛΙΚΙΑ

- Χαρακτηρίζεται από ⬆ δείκτες φλεγμονής

- Σε τρωκτικά νέας ηλικίας, η κατάλυση του δερματικού φραγμού από καταστροφή της επιδερμίδας οδήγησε σε ⬆ mRNA των προφλεγμονωδών κυτταροκινών τόσο στον υποδόριο ιστό όσο και στον ορό (συστηματική χρόνια φλεγμονή)
- Μετά επιδιόρθωση της βλάβης υπήρξε ⬇ τοπικά και στην κυκλοφορία
- Η ίδια ⬆ παρατηρήθηκε και σε μεγάλης ηλικίας (12 μηνών)
- Ρόλος των T cells

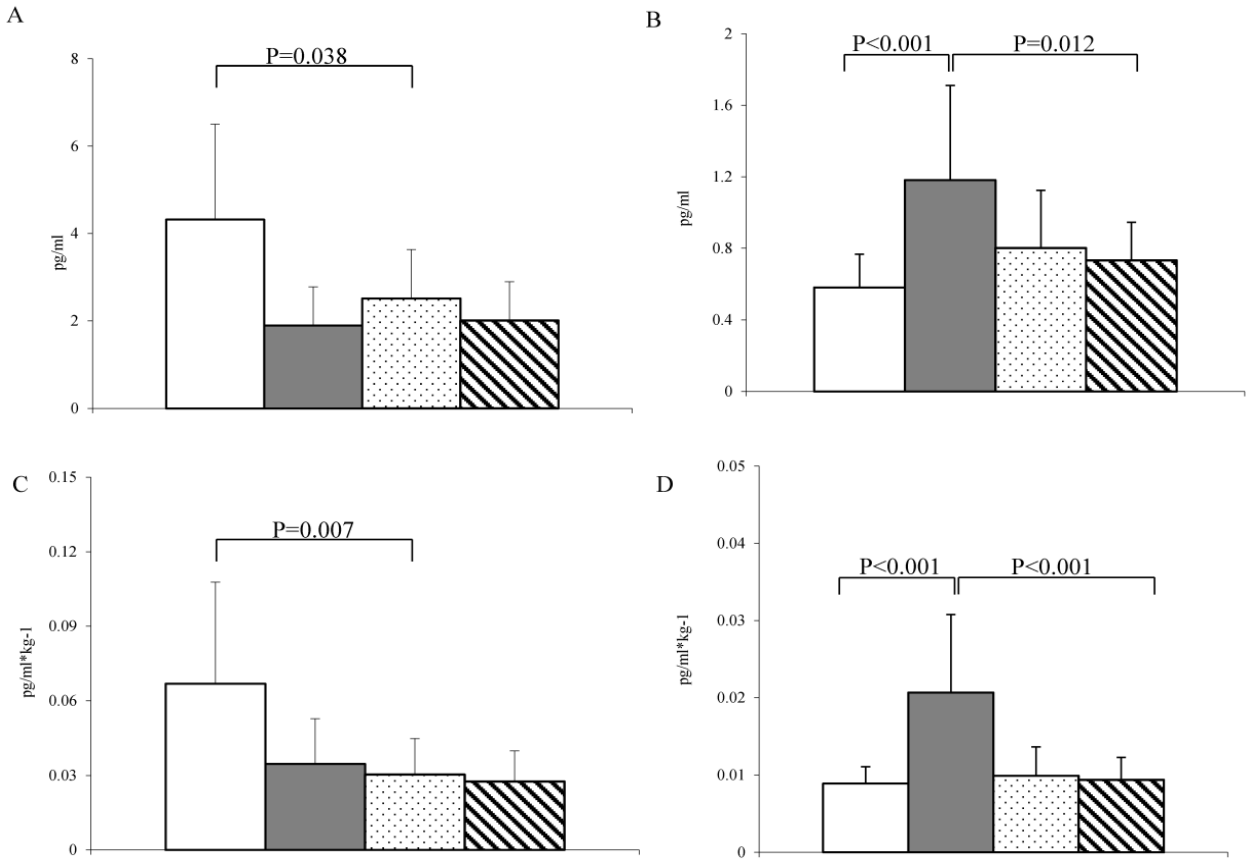
Epidermal Dysfunction Leads to an Age-Associated Increase in Levels of Serum Inflammatory Cytokines. Hu L et al.

J Invest Dermatol. 2017 Jan 20.

Ageing/Menopausal Status in Healthy Women and Ageing in Healthy Men Differently Affect Cardiometabolic Parameters

Ilaria Campesi et al

Int. J. Med. Sci. 2016



Cytokines levels. (A-C) TNF-a levels before and after body weight correction. (B-D) IL-6 levels before and after body weight correction. White bar = fertile women (n = 38); grey bar = postmenopausal women (n = 34); Dotted bar = men < 45 years old (n = 37) and stripped bar = men > 45 years old (n = 30). Data are expressed as the median ± MAD. Connectors represent statistical significance.

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

961 ♂

120 clinical vertebral, 117 hip, 577 non-spine fractures

follow-up 6.13 years

interleukin (IL)-6, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNFα), soluble receptors (SR) of IL-6 (IL-6SR) and TNF (TNFaSR1 and TNFaSR2), and IL-10

Όσοι είχαν TNFa and TNFaSR στο υψηλότερο 4μόριο είχαν 2.0–4.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για # ισχίου και ΣΣ από αυτούς στο χαμηλότερο 4μόριο

Results were similar for all non-spine fractures, but associations were smaller

Inflammatory Markers and the Risk of Hip and Vertebral Fractures in Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS)
J A Cauley, et al.

Journal of Bone and Mineral Research, 2016

ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ

- Επέρχεται νωρίτερα στούς ηλικιωμένους άνδρες από τις γυναίκες
- Αφορά την ατροφία κυρίως των μυών της πρόσθιας επιφάνειας των μηρών
- Ουσιαστικά δεν επανέρχεται
- Πολλοί παράγοντες στην νευρο-μυική σύναψη
- Οξειδωτικό stress- απόπτωση

- IGF-1, sex hormones, vitamin D, or branched chain amino acid. ↓ (αυξημένη πρωτεόλυση των μυών)

- IL-6, TNF-α, IL-5 ↑ (χρόνια φλεγμονή)

Clin Calcium. 2017 Matsui Y

K

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

- **Ο υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από ⬆ προφλεγμονωδών και ⬇ αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά υποκατάστση με Τ.**

- **Σε ♂ με Ca προστάτη με**
- **1. Androgen deprivation therapy (ADT)**
- **2. surgery and/or radiotherapy**
- **3. Controls**
- **Δεν βρέθηκε διαφορά στις κυτοκίνες , μόνο στο BMI (1, 2) & στην Τ (1)**

Circulating inflammatory cytokine expression in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy
Maggio, M et al. Journal of Andrology, 2006

The TGF-β ligand superfamily contains at least 40 members

NODAL
TGF-βs
Activins
BMPs
AMH

- Στην εμβρυική ζωή συμμετέχουν στην διαφοροποίηση- ανάπτυξη του όρχι (somatic and germ-line)

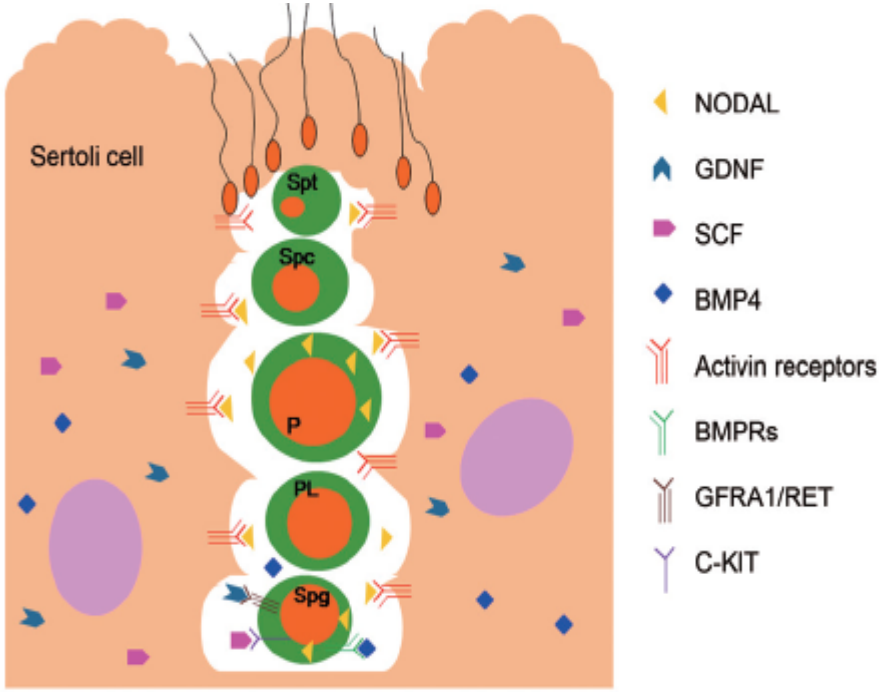
- Μετά την γέννηση στην παραγωγή κυττάρων Sertoli, στον καρκίνο και στην υπογονιμότητα

TGF-β superfamily signaling in testis formation and early male germline development. Young JC et al Semin Cell Dev Biol. 2015.

Anti-Müllerian hormone is a gonadal cytokine with two circulating forms and cryptic actions Ian S McLennan and Michael W Pankhurst Review Journal of Endocrinology, 2015

NODAL: εκκρίνεται από τα σπερματογόνια & τα σπερματοκύτταρα, βρέθηκαν 3 υποδοχείς του στο κύτταρο Sertoli , επηρεάζει μαζί με άλλους αυξητικούς παράγοντες τον ΒΤΒ

NODAL secreted by male germ cells regulates the proliferation and function of human Sertoli cells from obstructive azoospermia and nonobstructive azoospermia patients Ru-Hui Tian et al Asian Journal of Andrology 2015



Schematic diagram illustrated the cross-talk or interaction among male germ cells and Sertoli cells via NODAL signaling in human seminiferous tubules. NODAL is found to be secreted by spermatogonia and spermatocytes, which can exert its biological effect on regulating the proliferation and secretion of growth factors (e.g., GDNF, SCF, and BMP4) of human Sertoli cells. Sertoli cells can also produce other growth factors which play key roles in regulating spermatogenesis. The functional and appropriate interaction among male germ cells and Sertoli cells maintains the normal spermatogenesis. Spg: spermatogonia; PL: preleptene; P: pachytene spermatocyte; Spc: spermatocyte; Spt: spermatid.

Activins in reproductive biology and beyond
R.Wijayarathna, and D.M. de Kretser

Human Reproduction Update, 2016

- Ανήκουν στην οικογένεια των TGF-β
- Activin A, B,C (2μερή της β-υποομάδας της Inhibin
- Ενδογενείς ανασταλτές τους είναι οι 1) Inhibin, 2)Follistatin
- Ρόλος στην φλεγμονή, ίνωση, ογκογένεση/ογκοκαταστολή
- Σπερματογένεση & ανάπτυξη Sertoli

Τεστοστερόνη & παχυσαρκία είναι σταθερά σε σχέση, χωρίς όλες τις αιτίες

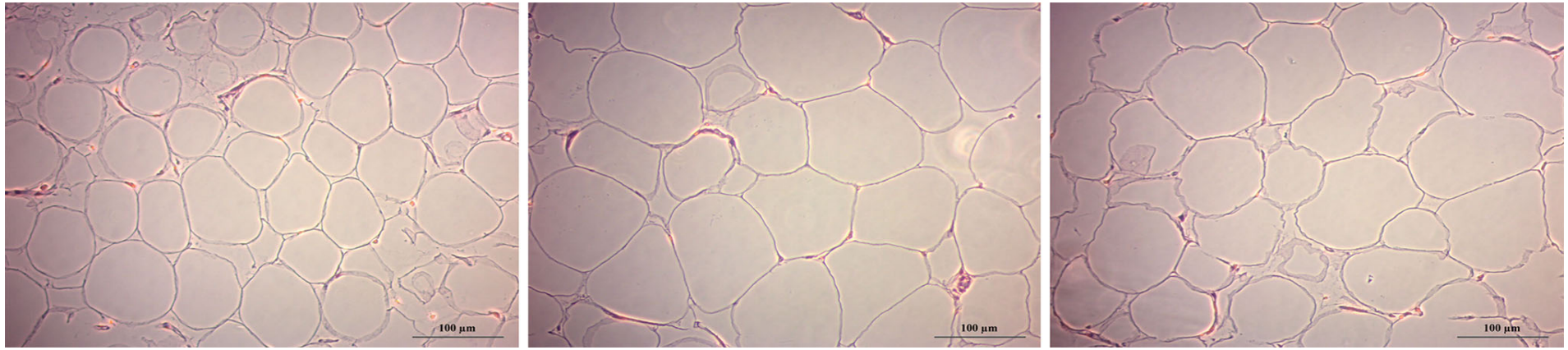
- ↓ LH pulse amplitude (αναστολή από οιστρογόνα σε Υ-Υ)
- ↑ Δραστηριότητα αρωματάσης
- ↓ SHBG σε BMI > 30
- ↓ T και σε ♂ < 40 ετών, σε σχέση με BMI και άλλες παραμέτρους του ΜΣ, (δείκτης ΜΣ?)

Adipokines (λιποκίνες)??

Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. Goncharov NP et al. Andrologia, 2009

Obesity and testicular function P.M. Mah, G.A. Wittert. Molecular and Cellular Endocrinology, Review 2010

Digital photographs of the subcutaneous adipose tissue (SAT) paraffin slides from a control and obese subject without and with type 2 diabetes, respectively.



ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΗΚΕ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΜΟΝΟ ΜΕ ΤΗΝ Τ ΚΑΙ ΟΧΙ ΤΗΝ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗ

Determinants of testosterone levels in human male obesity M Bekaert et al. Endocrine, **2015**

ADIPOKINES I

- Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΚΝΣ (ΦΛΟΙΟΣ, ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ, ΥΠΟΦΥΣΗ) ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ (ΗΠΑΡ, ΛΙΠΩΔΗΣ & ΜΥΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ, ΓΟΝΑΔΕΣ) ΣΥΝΔΕΕΙ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΜΕ ΤΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
- ΜΕ ΤΗΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ (kisspeptin)& ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (ghrelin, GLP-1)
- ΕΡΜΗΝΕΥΟΥΝ ΕΝ ΜΕΡΕΙ ΤΟΝ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟ – ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, ΣΔ2, ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΟΡΕΞΙΑ)

ADIPOKINES II

Ανάλογα με το αν αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη θεωρούνται ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ π.χ. Adiponectin,Visfatin,Omentin

Vaspin η ΒΛΑΠΤΙΚΕΣ π.χ. Resistin

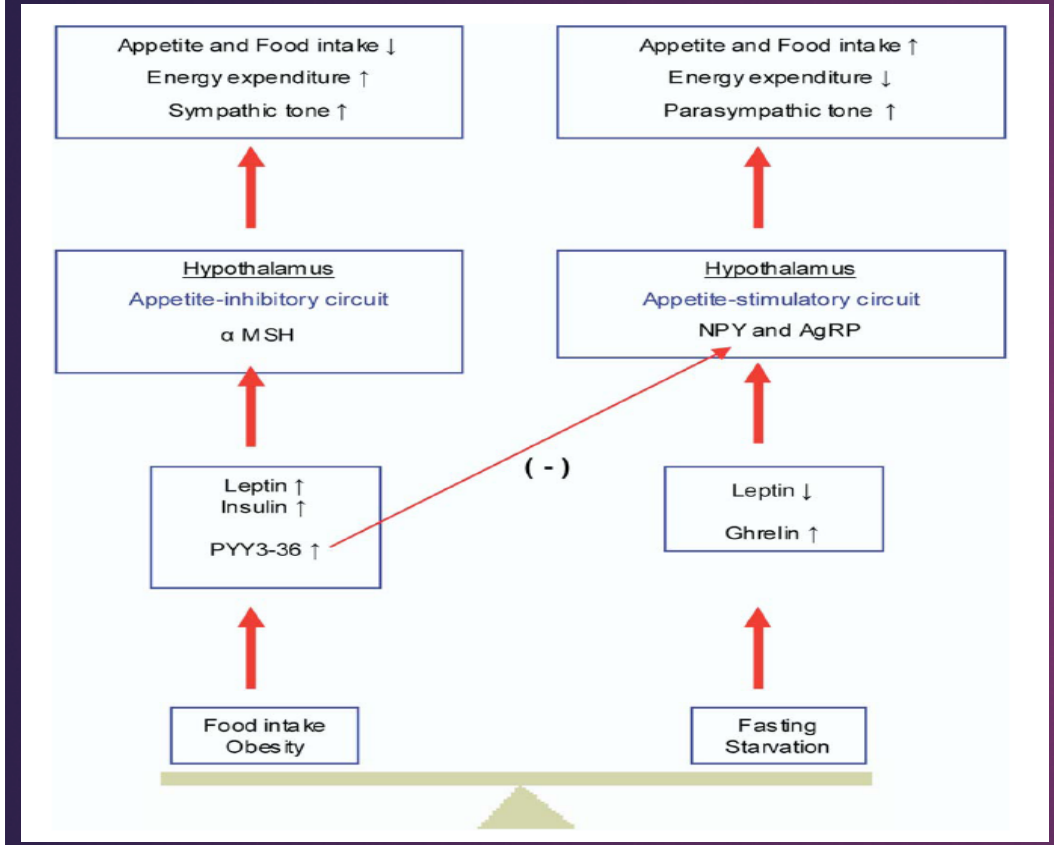
LEPTIN

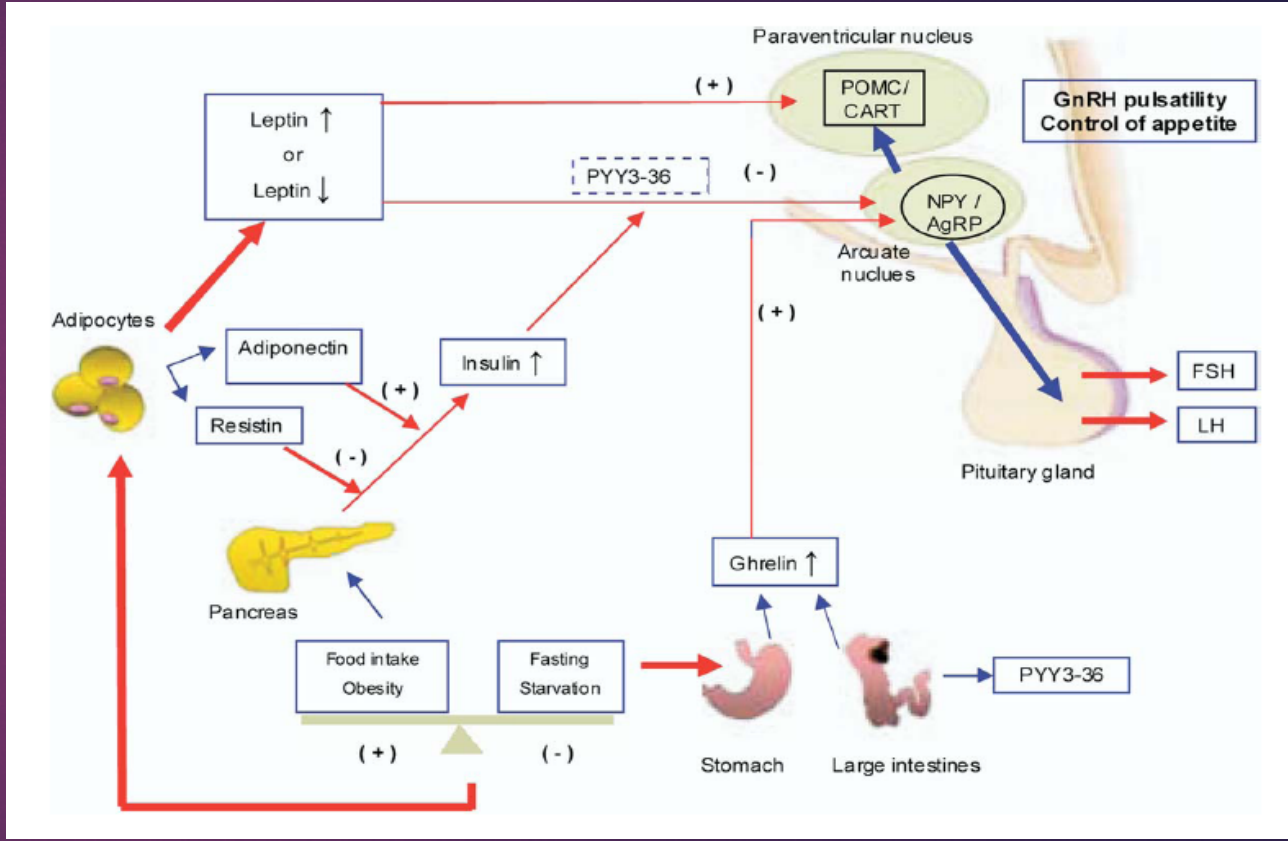
- Η ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΜΕΛΕΤΗΜΕΝΗ
- Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΓΙΝΕ ΓΝΩΣΤΗ ΚΥΡΙΩΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ (ΓΕΝΕΤΙΚΗ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ)

The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis Tsatsanis et al, Hormones, 2015

The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. Campos DB et al Int J Obes (Lond). 2008

ΤΑ 2 ΒΑΣΙΚΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ (ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΟ –ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟ) ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ & ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ





Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system
Erdal Budak et al Fertil Steril 2006

Summary of major effects of leptin and ghrelin on metabolism and reproductive events.

Substance	Expression	Reproduction	Metabolism and appetite
Leptin	Leptin ± leptin receptors: hypothalamus, pituitary, ovary, embryo, endometrium, placenta, testis	Initiates pubertal development Accelerates GnRH pulsatility Stimulates pituitary LH and FSH Aids embryo development Facilitates implantation and pregnancy Increased levels detected in endometriosis patients	Levels increase after food intake Increased levels in obesity Inhibits appetite and food intake Increases sympathetic nervous activity, metabolic rate, and energy expenditure Enhances hepatic and peripheral lipolysis Levels fall during fasting or malnutrition
Ghrelin	Ghrelin ± ghrelin receptors: hypothalamus, pituitary, ovary, embryo, endometrium, placenta, testis	Possible actions via hypothalamic and pituitary receptors Present in rat ovary during estrous cycle and pregnancy Inhibits embryo development and decreases total cell number in blastocysts Inhibitory effect on implantation Inhibits proliferation and differentiation of immature Leydig cells and spermatogenic cells	Levels increase before feeding, starvation and weight loss Stimulates appetite and food intake Inhibits energy expenditure and promotes adiposity; increases parasympathetic nervous activity Stimulates release of growth hormone Increases glucose oxidation and lipogenesis Affects cell proliferation

LEPTIN :1994

ΠΟΛΥ ΣΥΝΤΟΜΑ ΟΙ 2 ΙΣΟΜΟΡΦΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΣΕ ΟΡΧΕΙΣ ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ

⬇ ΤΗΣ HCG ΕΠΑΓΟΜΕΝΗΣ T

GHRELIN :1995

ΤΟ 2002 ΣΤΑ ΩΡΙΜΑ LEYDIG ΑΝΘΡΩΠΟΥ & ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ

ΥΠΟ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ LH? ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ? (S C F)

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY RESTORES NORMAL GHRELIN IN HYPOGONADAL MEN **JCEM,2013**

RESISTIN : 2001

LEYDIG-SERTOLI ΤΡΩΚΤΙΚΑ 2004

PEAK ΕΚΦΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΤΑΔΙΟ II-VI ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ ΕΝΩ Η ROZIGLITAZONE ⬇ ΤΗΝ ΕΝΔΟΟΡΧΙΚΗ RESISTIN

ADIPONECTIN :1995

μέχρι το 2006, δεν γνωρίζαμε για την δράση της στην αναπαραγωγή

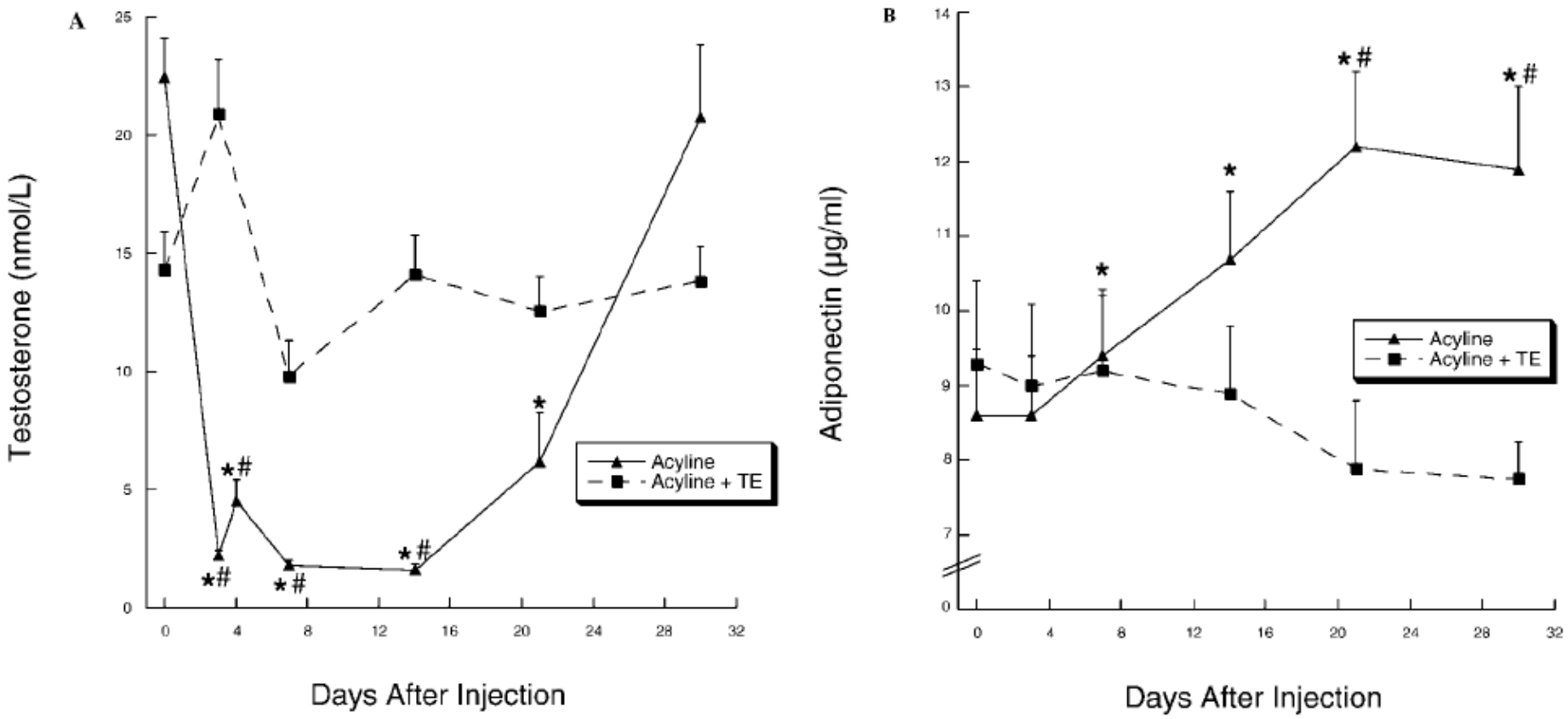
- Η λεπτίνη έχει μετρηθεί σε ♂ με NOA, OLIGOZOO, σε διάφορες μελέτες, και η συσχέτιση με την ποιότητα και ποσότητα του σπέρματος ευρέθει αρνητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική
- Έχει προταθεί σαν δυνητικός δείκτης της γονιμοποιητικής ικανότητας των ΣΠΖ
- Ωστόσο η σταθερή σχέση της είναι η (+) με το BMI, & (-) με την T

- Μετά χορήγηση 800 θερμίδων για 12 εβδομάδες σε παχύσαρκους υπήρξε εντυπωσιακή αύξηση της T & της SHBG, & βελτίωση του LAR (Leptin/Adiponectin Ratio)

Caloric restriction increases serum testosterone concentrations in obese male subjects by two distinct mechanisms. Schulte DM et al. Horm Metab Res. 2014

Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker Yi Ma et al Hum Reprod, 2011.

Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. Hanafy S et al Andrologia. 2007



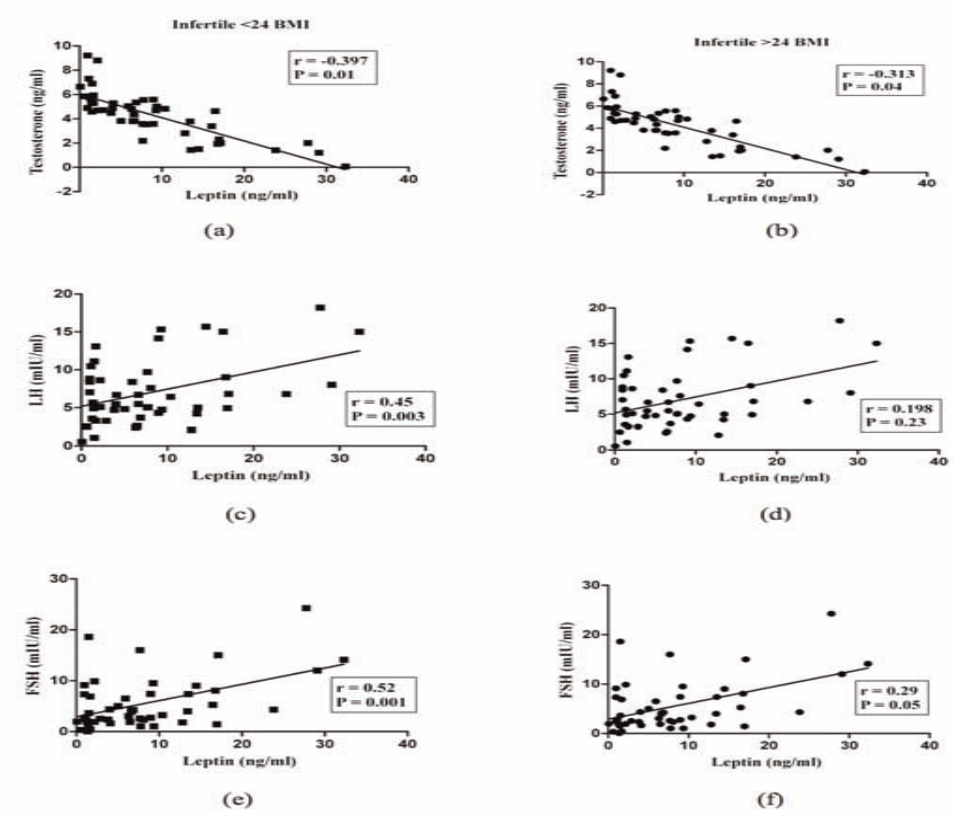
Acyline :

(GnRH) antagonist

Effect of testosterone deprivation on adiponectin over time. (A) Serum testosterone concentration (nmol/L) after administration of Acyline or Acyline plus TE 100 mg/wk IM. (B) Serum adiponectin concentration (mg/mL) after administration of Acyline or Acyline 1 TE 100 mg/wk IM. * P , .05 compared with baseline; # P , .05 compared with Acyline 1 TE.

Testosterone Administration Suppresses Adiponectin Levels in Men S T. PAGE et al.Journal of Andrology, 2005

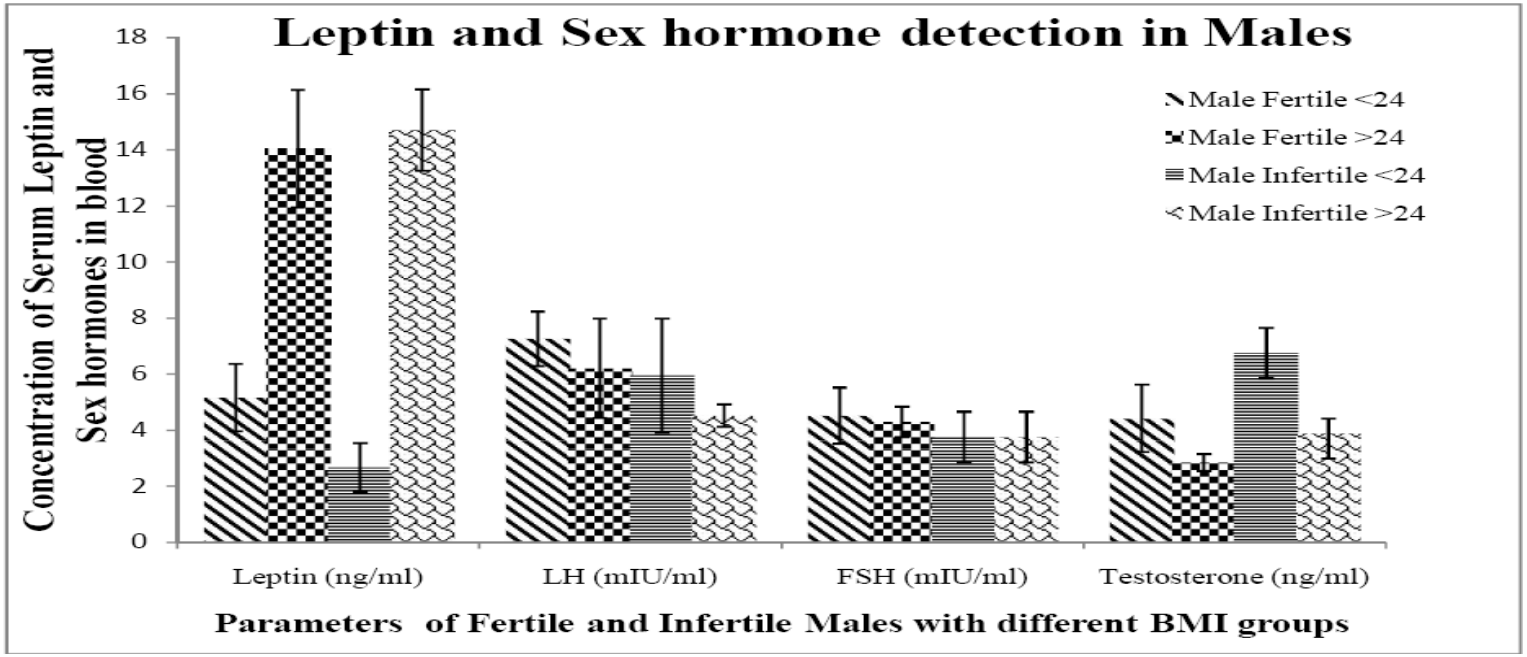
LEPTIN : ΣΤΑΘΕΡΗ (+) ΣΧΕΣΗ ΜΕ BMI > 24 ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ



- significant negative correlation between serum leptin
- (ng/ml) and testosterone (ng/ml) (a and b),
- and positive correlation between leptin and LH (mIU/ml)
- (c and d), leptin and FSH (mIL/ml)
- (e and f), in infertile males with BMI < 24 and > 24

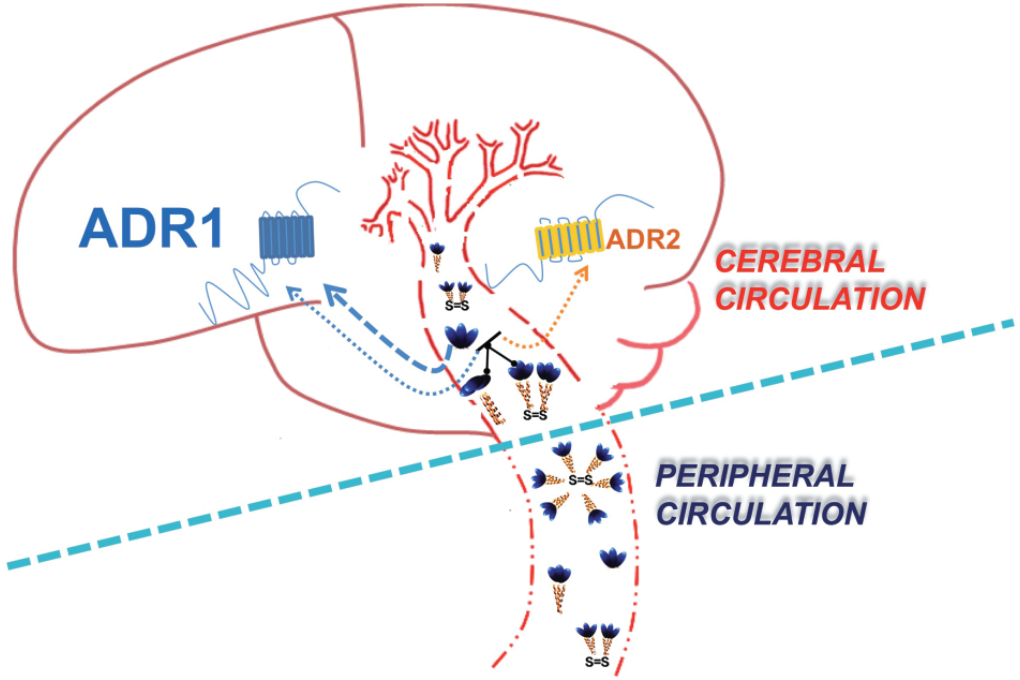
Leptin Levels in Infertile Males Sarwat Jahan et al Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2011

Changes of Serum levels of Leptin, Testosterone and Gonadotropins in Fertile and infertile men related to BMI. Results are expressed in Average ± sem P < 0.05.
Η σχέση της λεπτίνης με τις ορμόνες του φύλου διαμεσολαβείται από το BMI

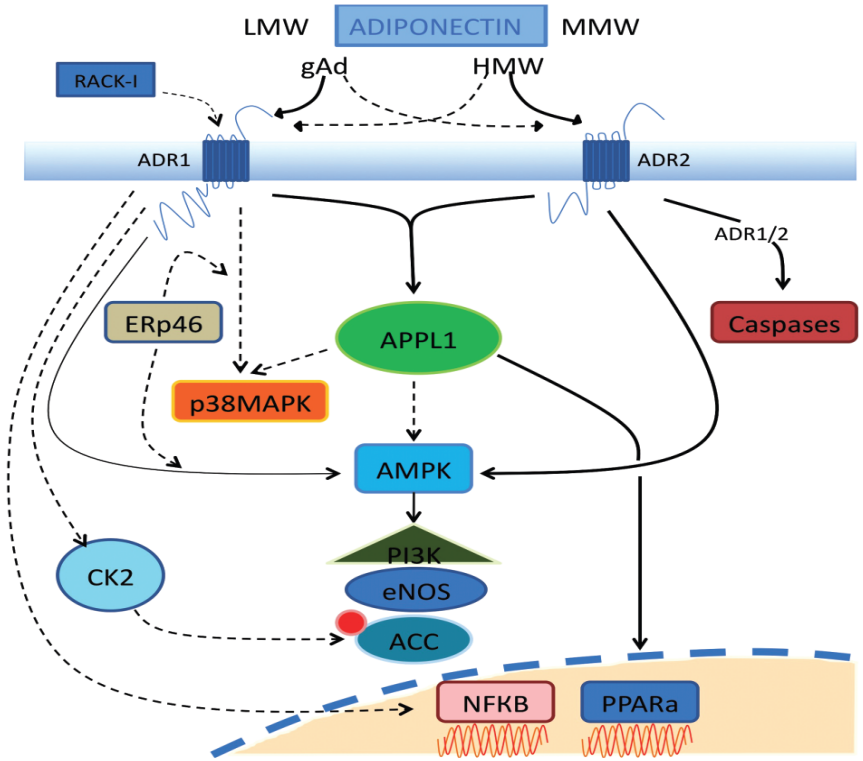


Relation of Serum Leptin with sex Hormones of obese Infertile Men and Women R. Farooq et al Journal of Applied Pharmaceutical, Science, 2013

Adiponectin receptor signalling in the brain John Thundyi et al British Journal of Pharmacology, 2012



Differences between the peripheral and cerebral circulations regarding adiponectin signalling.

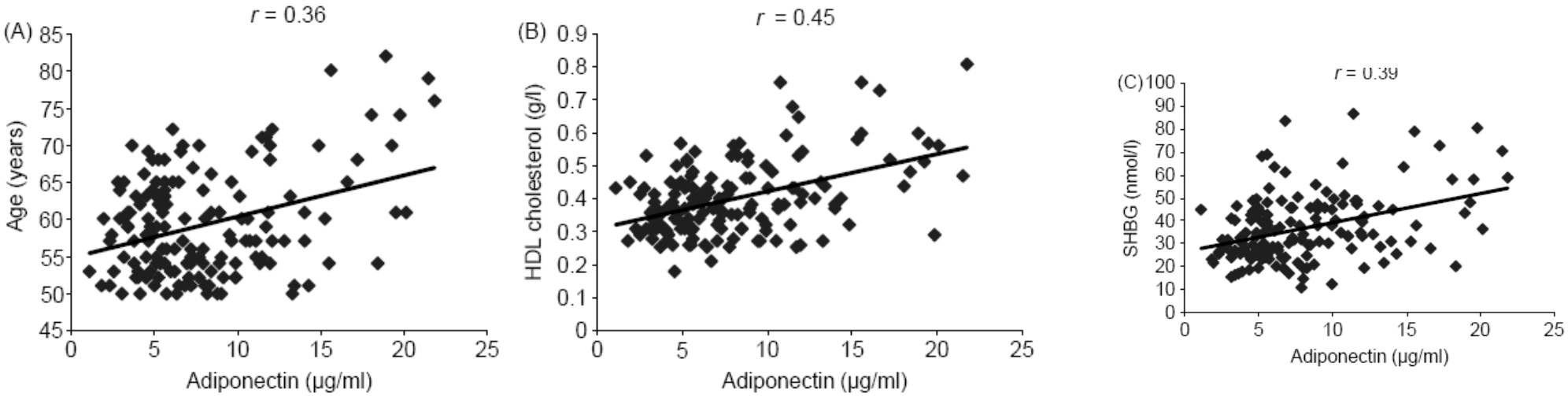


Representation of signalling transduction via adiponectin receptor activation

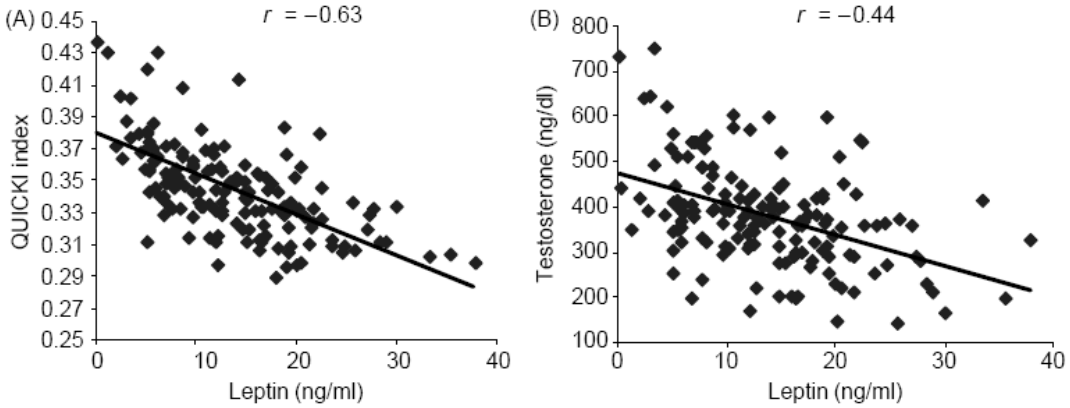
Adiponectin protects Leydig cells against proinflammatory cytokines by suppressing the nuclear factor-κB signaling pathway
Ling Wu et al. FEBS Journal, 2013

- Adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 in mouse Leydig cells.
- Proinflammatory cytokine treatment significantly down regulated mRNA and protein levels of adiponectin receptor 1 and 2

- However, adiponectin pretreatment successfully inhibited the signaling pathway mediated by proinflammatory cytokines.
- At the molecular level,
- Adeponectin achieves this by suppressing nuclear factor-κB activation through promotion of AMP-activated protein kinase phosphorylation.



Correlations between plasma adiponectin and age (A), HDL cholesterol (B) and SHBG (C).



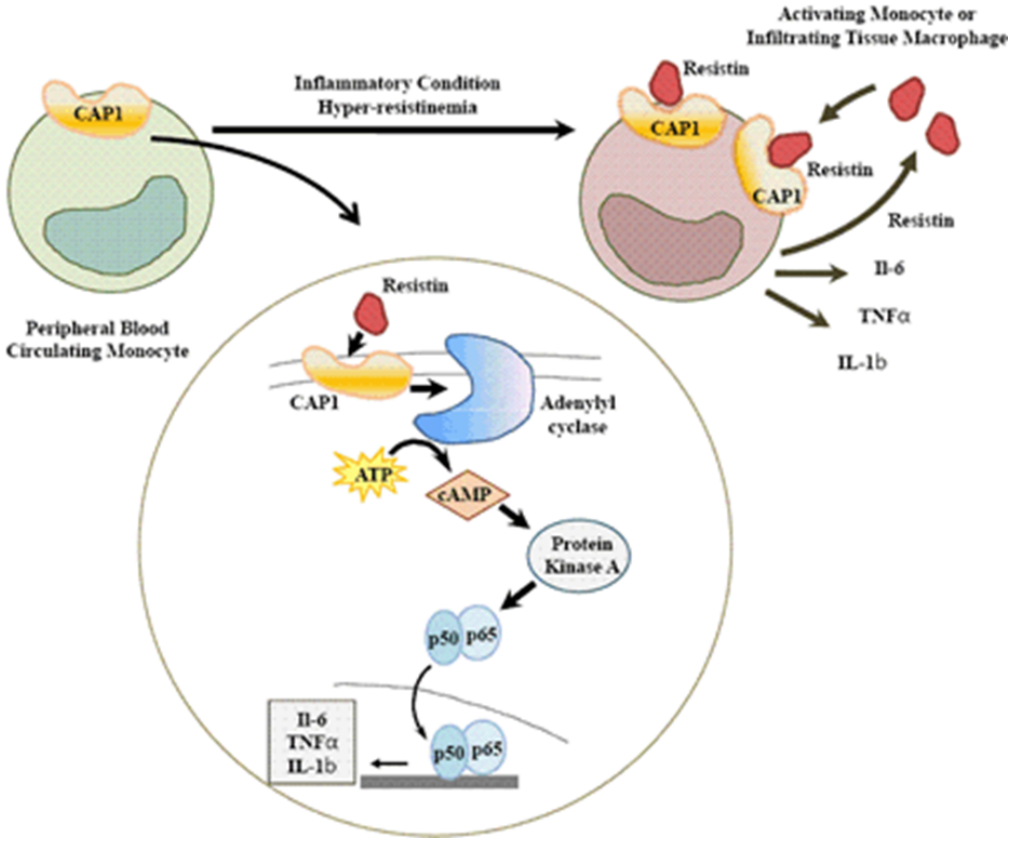
Correlations between plasma leptin and (A) QUICKI index and (B) testosterone

Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotropic axis in **healthy non-diabetic elderly men** Marie-Hèléne Gannagé-Yared et al European Journal of Endocrinology, 2006

RESISTIN

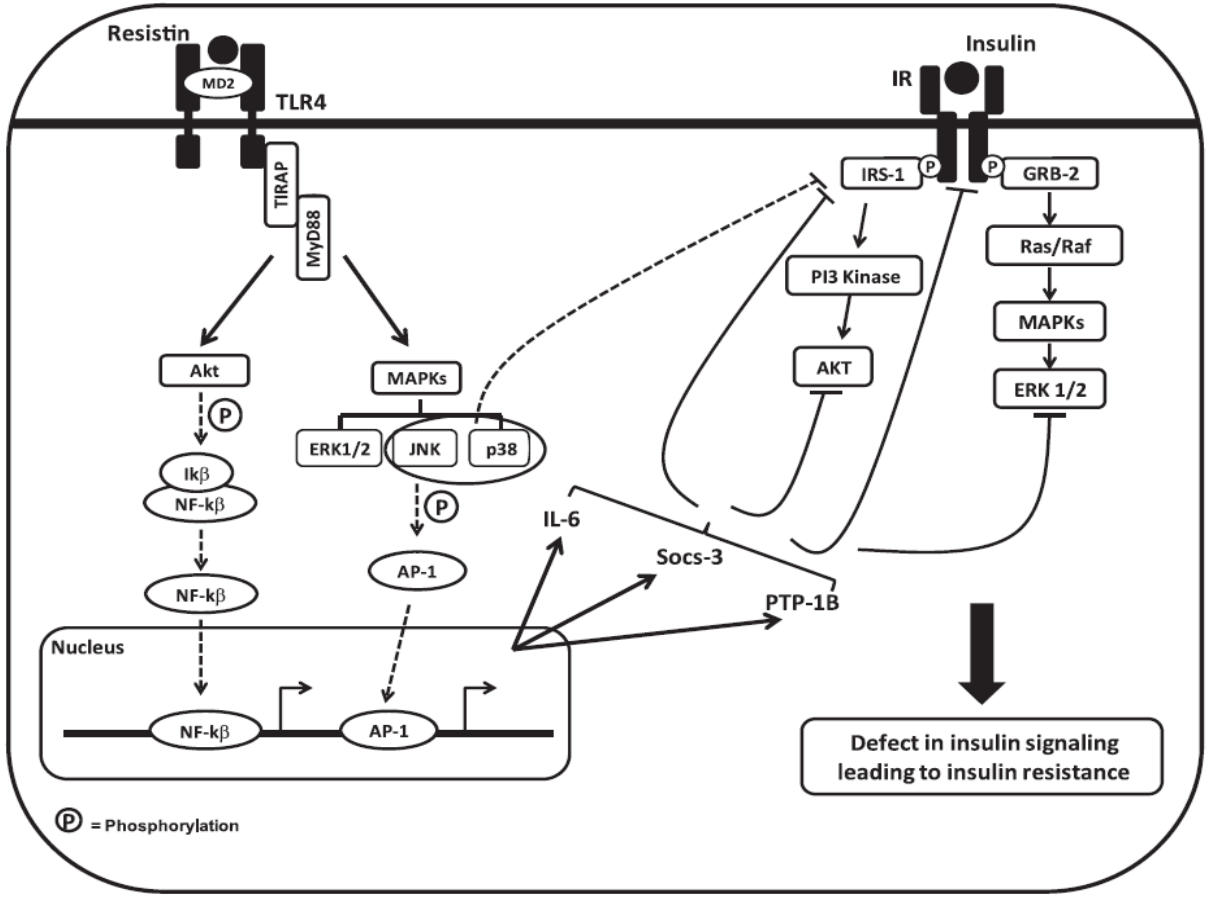
receptor

Figure 1. Schematic illustration of mechanism by which adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) serves as a receptor for human resistin and mediates intracellular signals and biological effects



Central Resistin Overexposure Induces Insulin Resistance Through Toll-Like Receptor 4 Yacir Benomar et al Diabetes 62:102–114, 2013

1η φορά έγχυση resistin & placebo στις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου, έδειξαν την σύνδεση με TLR4.



Resistin : rat hypothalamus

- Summary model. This figure summarizes the signaling pathways involved in resistin-induced insulin resistance at the neuronal levels.
- Resistin binding to TLR4 initiates TLR4 signaling pathways (Akt, ERK1/2, JNK, and p38 MAPK) through the recruitment of the adaptor molecules
- TIRAP and MyD88. Downstream signaling pathways are subsequently triggered, upregulating IL-6, SOCS-3, and PTP-1B, most likely through the
- activation of transcription factors such as nuclear factor-kB (NF-kB) and activator protein 1 (AP-1). The upregulation of SOCS-3, PTP-1B, and IL-6
- combined to the activation on JNK and p38 MAPK **predispose to the insulin resistance*.**

GRB-2, growth factor receptor-bound 2; PI3, phosphatidylinositol 3.

* Κεντρική & στην περιφέρεια (ήπαρ, μυικός& λιπώδης ιστός)

Resistin correlates with elastase and interleukin-6 in human seminal plasma. Kratzsch J et al. Reprod Biomed Online. 2008

- ΣΕ 54 ΜΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥΣ ♂
- ΚΑΙ 18 ♂ ΜΕΤΑ ΑΠΟΛΙΝΩΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΠΟΡΟΥ
- ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΤΟ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟ ΠΛΑΣΜΑ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ

- **Η ΜΟΝΗ ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΤΑΝ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ**

  (elastase and interleukin-6)
- ΚΑΙ ΟΧΙ με ποιότητα ΣΠΖ, ορμόνες, BMI, και Resistin στον ορό
- **Η ΑΠΟΛΙΝΩΣΗ ΣΠ ΔΕΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΗΚΕ ΘΕΤΙΚΑ ΜΕ RESISTIN**

Resistin in males ?

Age and considered semen variables in 110 individuals.

Variable	n	Mean (SD)
Age, y	110	33.50 (8.13)
Semen parameters	110	
Volume, mL		3.3 (1.4)
Sperm, mL × 10^6		69 (42)
Progressive motility, %		34 (14)
Normal morphology, %		24 (8)
Apoptosis, %		10 (6)
Necrosis, %		24 (13)
IL-6, pg/mL		19 (34)
TNF-α, pg/mL		48.2 (70.9)
Resistin levels		
Serum, ng/mL	36	1.08 (0.58)
Semen, ng/mL	110	2.4 (2)[a]

Note: IL-6, TNF-α, and resistin levels were determined in all semen samples. Resistin concentrations were also measured in the serum of 36 men.

[a] The mean (SD) values of resistin referring to the 36 individuals in whom the semen vs. serum comparison was performed was 2.75 (1.9) ng/mL.

- Ηλικία 22-49 ετών
- Υπογόνιμοι & άγνωστης γονιμότητας
- resistin correlated with IL-6, TNF-α, and sperm quality
- in cases of leukocytospermia and smoking habits, resistin was increased, suggesting
- that resistin may play a regulatory role in inflammation of the male reproductive system.
- Leukocytospermia (> 1000000/ml) infertile:74,5% vs fertile:38,1%

Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele E Moretti et al Fertil Steril 2014

VISFATIN – LEYDIG CELL

- Visfatin : 2005, συνδέεταιι με τον υποδοχέα της ινσουλίνης, όχι ανταγωνιστικά, ινσουλινομιμητική δράση
- Άγνωστη η επίδραση στην στεροειδογένεση
- Καλλιέργειες 3 ωρών με Visfatin με η χωρίς LH, και παρουσία ανασταλτών των στεροειδογενετικών ενζύμων έδειξαν
- **increased testicular steroidogenesis from Leydig cells *in vitro* models (rats)**
- **through variety of enzymes, but especially through Ras/Raf1 kinase enzymes.**

EFFECT OF VISFATIN ON TESTICULAR STEROIDOGENESIS IN PURIFIED LEYDIG CELLS Waqas Hameed et al. J Ayub Med Coll Abbottabad 2012

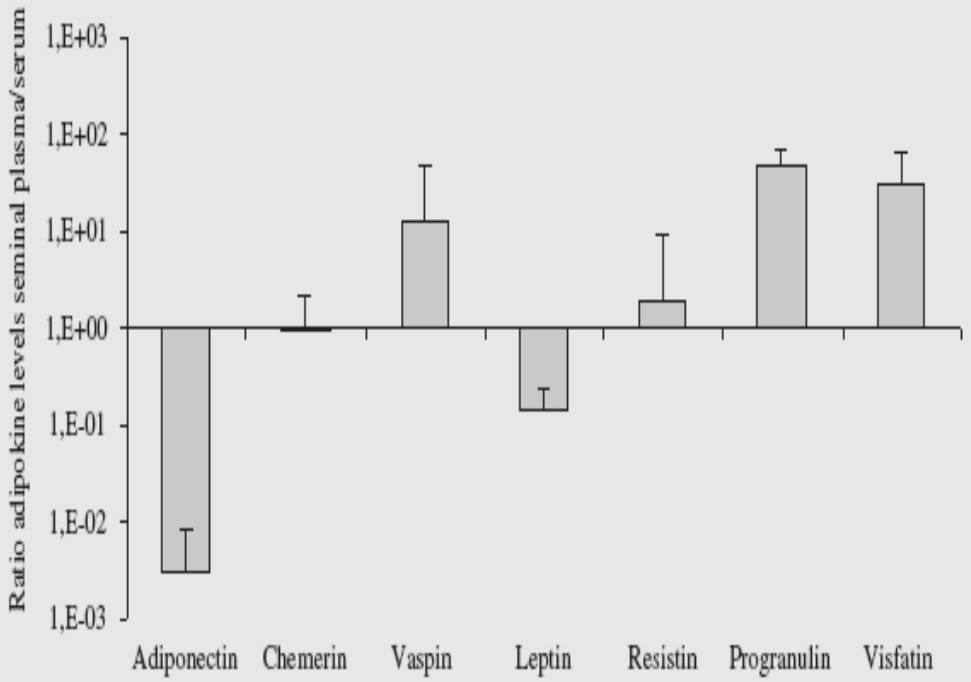
96 ♂ χωρίς προβλήματα γονιμότητας,ευρύ φάσμα ηλικίας, υπέρβαροι, παχύσαρκοι,φυσιολογικοί

- Serum: adiponectin, leptin, chemerin positive with BMI
- SP : adiponectin, leptin, progranulin

could be positive markers of semen quality,

- chemerin vaspin might indicate a reduced quality.

- **ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΟΡΟΥ/ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ**
- **ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ, ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑΣ ?**



Relative concentrations of adiponectin, chemerin, vaspin, leptin, resistin, progranulin, and visfatin in seminal plasma compared with serum (mean ± standard deviation, n = 94–96).

Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa S Thomas et al Fertil Steril, 2013

Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review J F Kawwass et al Molecular Human Reproduction, 2015

- Τα αποτελέσματα για Leptin and adiponectin, των διαφόρων ομάδων στον όρχι (σε τρωκτικά και στον άνδρα), είναι αντιφατικά, ασταθή, και δεν έχουν πάντα καλό σχεδιασμό
- Σημαντική η εμπλοκή τους στο αναπαραγωγικό σύστημα
- Μέχρι στιγμής η επίδραση στην ανδρική γονάδα φαίνεται να είναι << έμμεση>>

Implications of adiponectin in linking metabolism to testicular function. Martin LJ. Endocrine 2014
Ontogeny of leptin and its receptor expression in mouse testis during the postnatal period. Herrid M et al. Mol Reprod Dev 2008
Leptin inhibits basal but not gonadotrophin-stimulated testosterone production in the immature mouse and sheep testis. Herrid M et al. Reprod Fertil Dev 2008

White, beige, and brown adipocytes

- Η αναγνώριση του λιπώδους ιστού ως σημαντικό ενδοκρινικό όργανο
- Με διαφορετικά είδη λιποκυττάρων, και συνεχή απομόνωση κυτοκινών, σε σχέση με την χαμηλόβαθμη φλεγμονή
- Οδηγεί σε ανάπτυξη μοντέλων ανοσορύθμισης & ανοσοτροποποίησης του
- Με σκοπό την μετατροπή του σε ιστό που θα καταναλώνει περισσότερη ενέργεια
- Θεραπευτικοί στόχοι ?

Immune Modulation of Brown(ing) Adipose Tissue in Obesity Susan M. van den Berg et al Endocrine Reviews, 2017

Adipose tissue as an endocrine organ Galic S.,et al Molecular and Cellular Endocrinology, 2010

Φαίνεται ότι η ανδρική γονάδα έχει δικό της ‘αισθητήρα’ για την ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας στο μικροπεριβάλλον της και

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΘΑ ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ-ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑ

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας