

ΕΞΩ – ΟΡΧΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

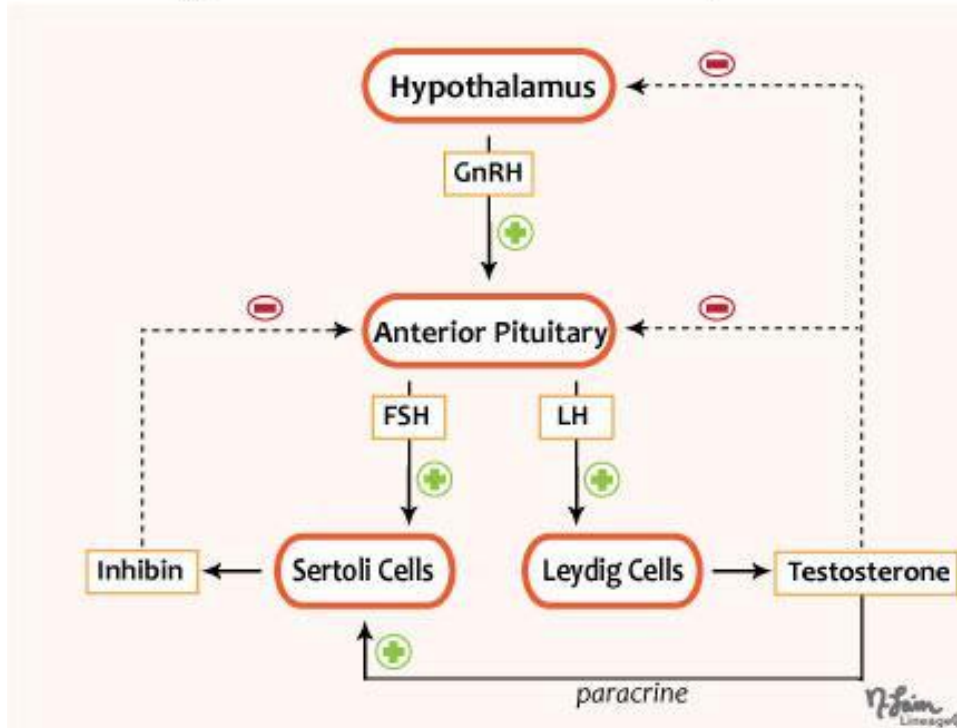
«Η κεντρική ρύθμιση του γοναδικού άξονα στον άνδρα
(Kisspeptin, GnRH, γοναδοτροπίνες, προλακτίνη)

Παναγιώτα Δριμάλα
Ενδοκρινολόγος

11^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ
10-11 ΜΑΪΟΥ 2019

ΓΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

Hypothalamus-Pituitary Axis



Υ-Υ-Γ σημαντικός ο ρόλος του για:

- την επαγωγή της σεξουαλικής ωριμότητας
- Τη σπερματογένεση
- Την ανάπτυξη των II γενών χαρακτηριστικών του φύλου

Σύνθετη διαδικασία κατά την οποία ορμονικά ερεθίσματα από τον ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ και την ΥΠΟΦΥΣΗ διεγείρουν:

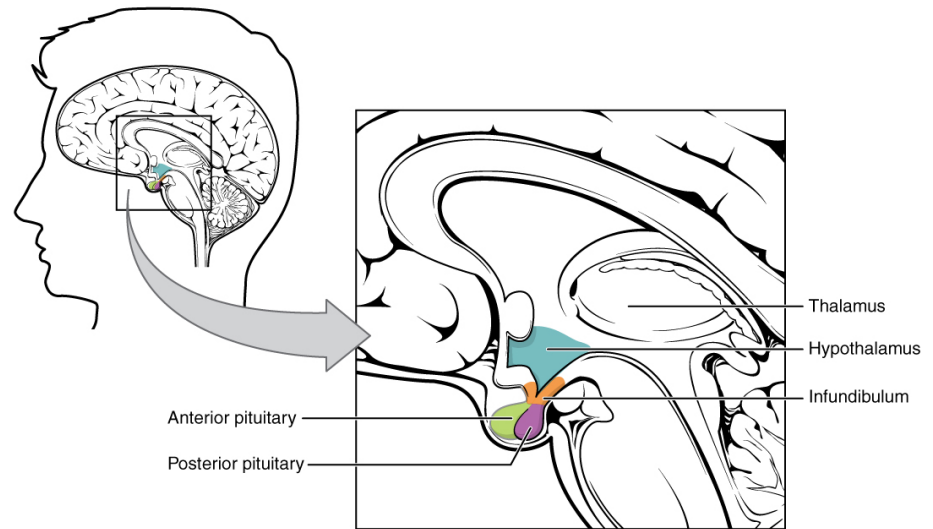
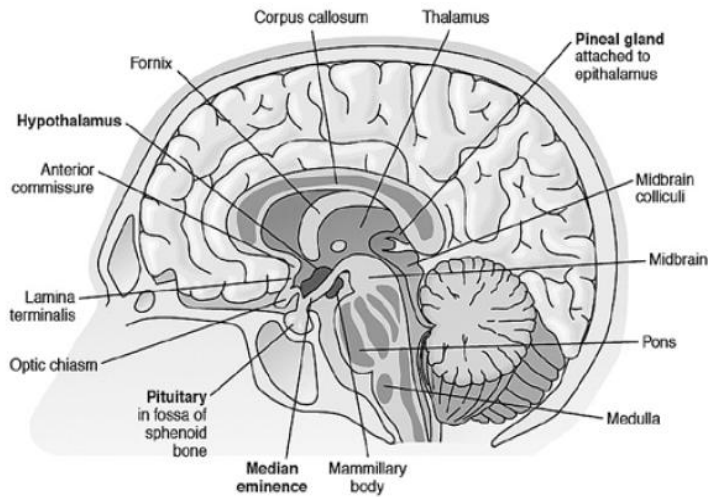
Α) την παραγωγή ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ από τους όρχεις

Β) τη ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

- Η διαδικασία ξεκινά με την παλμική έκκριση GNRH
- Η GNRH δρώντας στην ΥΠΟΦΥΣΗ διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών FSH και LH
- FSH : Sertoli επαγωγή σπερματογένεσης
- LH : Leydig παραγωγή τεστοστερόνης - σπερματογένεση

GnRH

(εκλυτική των γοναδοτροπινών ορμόνη)

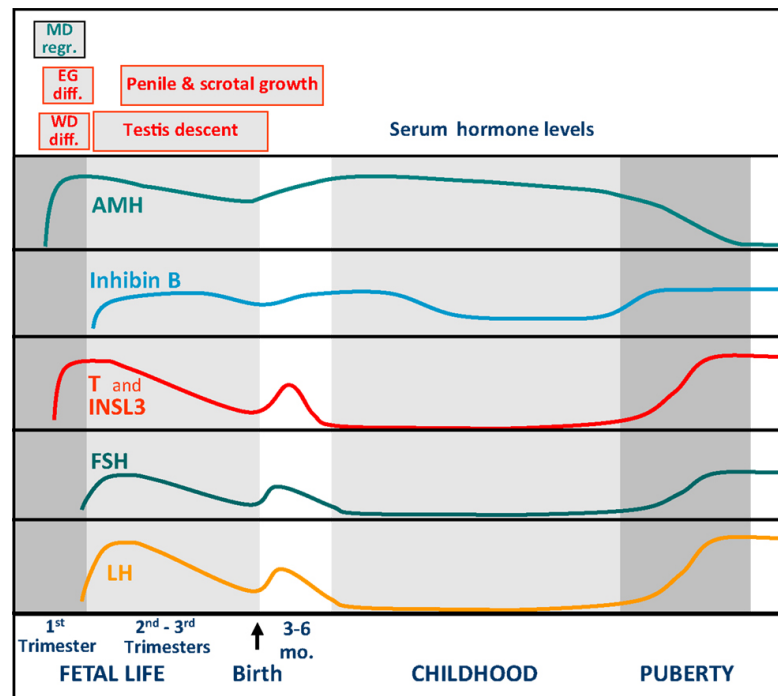


- Εκκρίνεται από υποθαλαμικούς νευρώνες που βρίσκονται κυρίως στους τοξοειδείς πυρήνες και στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου.

- 1 ο τρίμηνο κύησης: μετανάστευση νευρώνων GnRH (υπό ρυθμιστικό έλεγχο πολλών γονιδίων) από την οσφρητική πλάκα στον υποθάλαμο

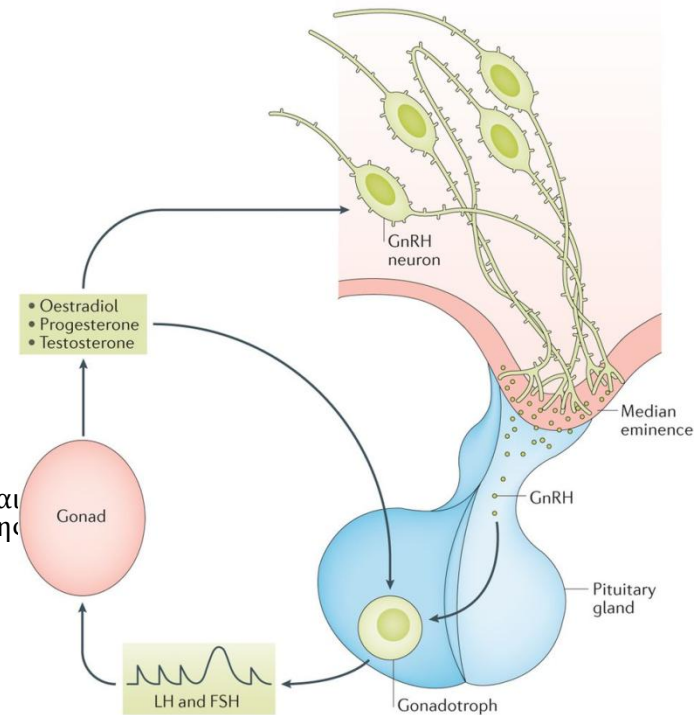
GnRH

- Στον άνθρωπο η μετανάστευση των νευρώνων ξεκινά την 6^η wk εμβρυϊκής ανάπτυξης
- Μέχρι να φθάσουν στον τελικό τους προορισμό (ARC) οι νευρώνες GnRH δεν περιέχουν εκκριτικά κοκκία
- 9^η wk κύησης : παρουσία νευρώνων GnRH στον εμβρυϊκό υποθάλαμο
- 10^η wk κύησης: παρουσία γοναδοτρόπων στην εμβρυϊκή υπόφυση
- 12^η wk κύησης: παρουσία FSH, LH στο περιφερικό αίμα
- 2^ο τρίμηνο κύησης : peak γοναδοτροπινών στην εμβρυϊκή κυκλοφορία
- Σταδιακή μείωσή τους καθώς αναπτύσσεται ο μηχανισμός της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης

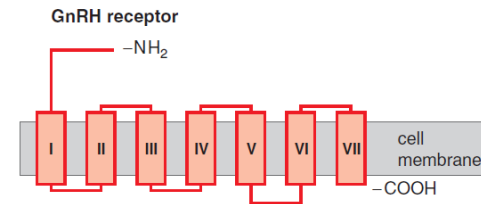
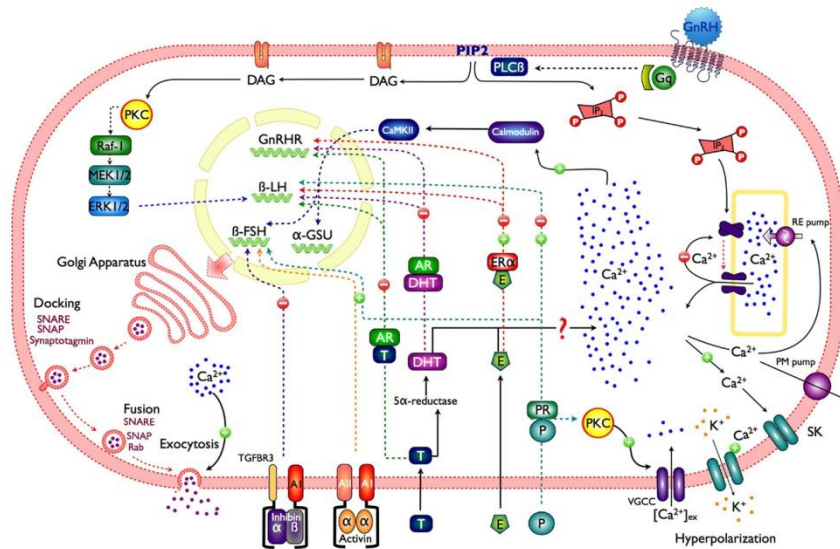


GnRH - έκκριση

- Το γονίδιο που κωδικοποιεί την GnRH βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 8.
- GnRH: Δεκαπεπτίδιο που παράγεται από την διάσπαση ενός μεγάλου μορίου 92 αμινοξέων, της προ-προ-GnRH (pre-pro-GnRH)
- Οι νευράξονες της GnRh καταλήγουν, αφού διέλθουν το μέσο έπαρμα, στο πυλαίο αγγειακό σύστημα της υπόφυσης
- Η GnRH απελευθερώνεται από τους υποθαλαμικούς νευρώνες με παλμικό τρόπο
- Χρόνος ημιζωής : 2-4 λεπτά - 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.
- Συνδέεται με τον υποδοχέα της στα γοναδοτρόπα κύτταρα
- Η επεισοδιακή (κατά ώσεις) έκκριση της GnRh ρυθμίζει τη σύνθεση και έκκριση των γοναδοτροπινών



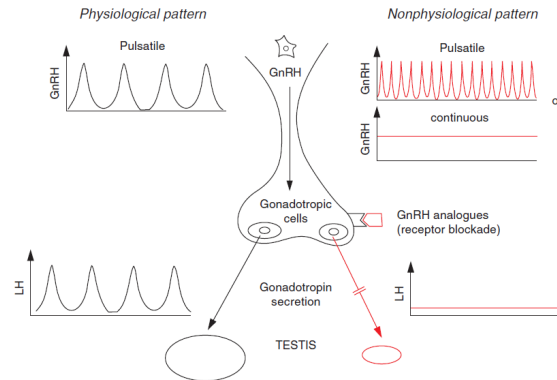
Υποδοχέας GnRH



Front. Endocrinol., 30 September 2013

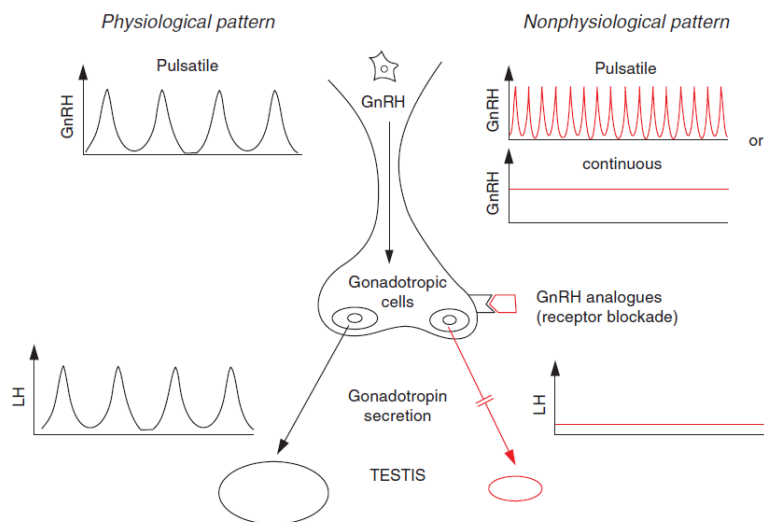
- Στη μεμβράνη των γοναδοτρόπων κυττάρων
- Ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων με G- πρωτεΐνες υποδοχέων
- Μετά τη σύνδεση της GnRH με τον υποδοχέα, το σύμπλεγμα εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα
- Ακολουθεί αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} , ενεργοποίηση των οδών της πρωτεϊνικής κινάσης με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή και έκκριση των γοναδοτροπινών
- Σημαντικό ποσοστό των συμπλεγμάτων υποδοχέα-ορμόνης διασπάται στα λυσοσώματα και οι υποδοχείς που «απελευθερώνονται» επιστρέφουν γρήγορα στη μεμβράνη.

Έκκριση GnRH



- 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
- Όσες φυσιολογικής συχνότητας (ανά 60-90 λεπτά), αλλά μικρού εύρους, δεν προκαλούν έκκριση γοναδοτροπινών, αλλά αύξηση του αριθμού των υποδοχέων στα γοναδοτρόπα κύτταρα, ώστε επόμενη μεγάλου εύρους ώση να προκαλέσει ποσοτικά μεγαλύτερη απάντηση του κυττάρου (selfpriming).
- Η συνεχής και παρατεταμένη έκθεση των γοναδοτρόπων 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 γοναδοτρόπων κυττάρων
- 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
 - βραδείες ώσεις ευνοούν την παραγωγή της β -υπομονάδας της FSH

Έκκριση GnRH



E. Nieschlag 2010

- Η έκκριση κατά ώσεις της ορμόνης είναι αποτέλεσμα της λειτουργίας του βηματοδότη της GnRH (pulse generator), ένα υποθαλαμικό δίκτυο δηλαδή, που περιλαμβάνει τους νευρώνες GnRH και άλλα προσαγωγά ερεθίσματα με αποτέλεσμα την παλμική έκκριση GnRH.
- Υπάρχει απόλυτη ταύτιση της εκκριτικής αιχμής της GnRH με την αιχμή της LH

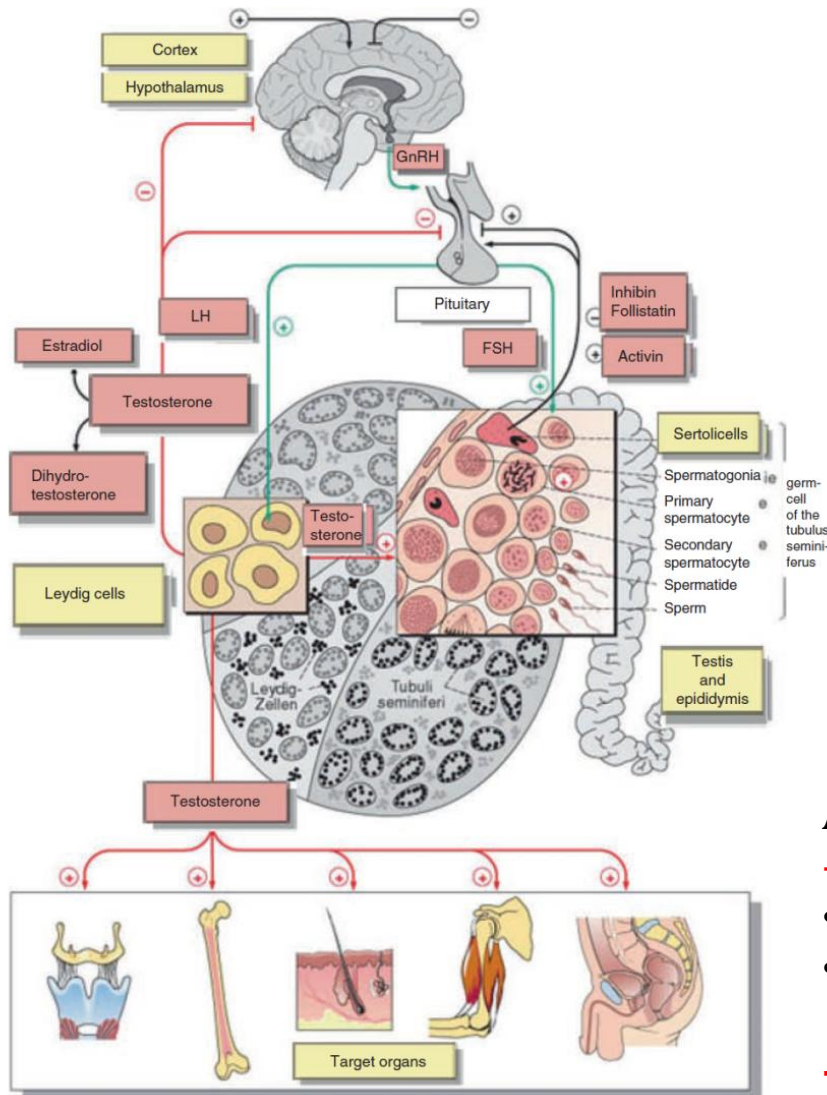
ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΕΣ

- Τα γοναδοτρόπα κύτταρα (ΠΛΥ) είναι υπεύθυνα για την σύνθεση των FSH και LH
- 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
- Οι γοναδοτροπίνες στο μεγαλύτερο ποσοστό τους συντίθενται στα ίδια κύτταρα, αλλά έχουν διαφορετικό τρόπο έκκρισης
- Η έκκριση της FSH εξαρτάται απόλυτα από τον ρυθμό σύνθεσης της β υπομονάδας (απουσία «εφεδρειών» έτοιμης ορμόνης)
- LH : αρχικά αποθηκεύεται σε ειδικά κοκκία και μετά εκκρίνεται στην κυκλοφορία

ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΕΣ

- Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ και το ΕΥΡΟΣ των εκκριτικών αιχμών της GnRH καθορίζει τον τύπο της γοναδοτροπίνης που θα εκκριθεί (FSH ή LH)
- Η επιβράδυνση των ώσεων της GnRH προκαλεί αύξηση της FSH
- Η αύξηση της συχνότητας των ώσεων της GnRH προκαλεί αύξηση της LH
- Ασκούν τη δράση τους στον όρχι μέσω ειδικών συζευγμένων με G- πρωτεΐνες υποδοχέων FSH και LH

ΓΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ



- Η LH συνδέεται στα κύτταρα Leydig του όρχι: **παραγωγή ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ** που δρα

- Συστηματικά
- Ενδο-ορχικά (100-200X > συστηματική συγκέντρωση) : ιδανικό περιβάλλον για τη ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ μέσα στα σπερματικά σωληνάρια (διεγείρει την ΩΡΙΜΑΝΣΗ των γεννητικών κυττάρων)

- Η FSH συνδέεται στα κύτταρα Sertoli (σπερματικά σωληνάρια) : **επάγει τη ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ**

Στο γεννητικό επιθήλιο μόνο τα κύτταρα Sertoli φέρουν υποδοχείς για την Τεστοστερόνη και την FSH

ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΡΥΘΜΙΣΗ με

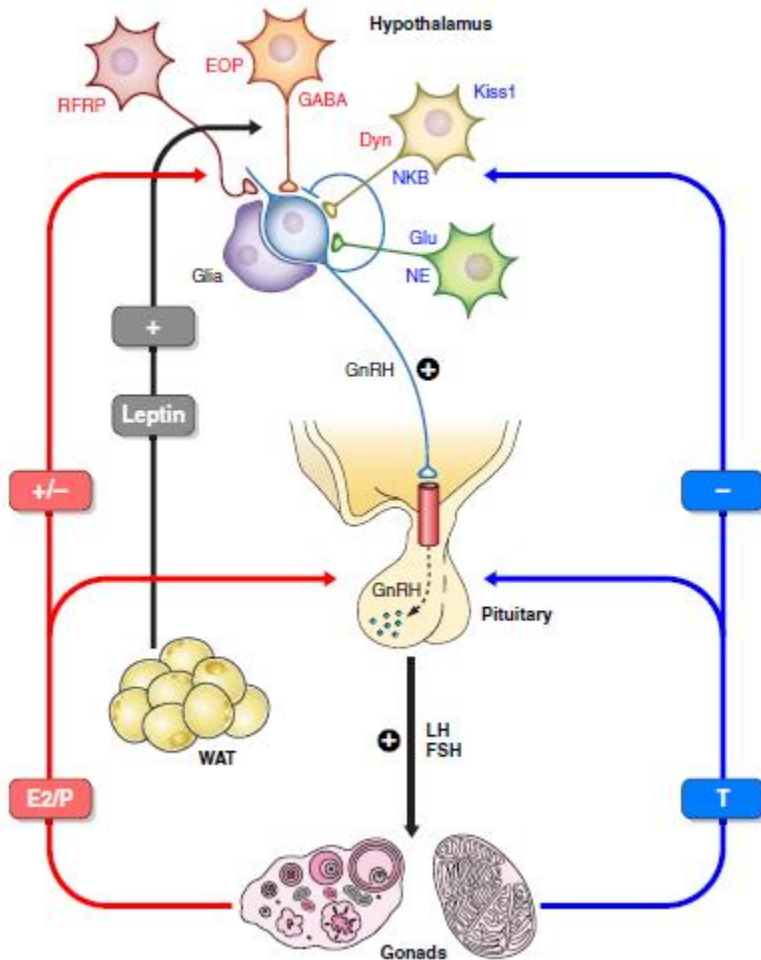
-ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ σε :

- ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ
- ΥΠΟΦΥΣΗ

Μείωση της έκκρισης των FSH/LH

- ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗ -B : αναστολή απελευθέρωσης FSH

Παράγοντες που επηρεάζουν τον άξονα Υ-Υ-Γ



• ΓΟΝΑΔΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

- Τεστοστερόνη (-)
- E2 (-) και (+)
- PG (-) και (+)

• ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

- ΛΕΠΤΙΝΗ (+)
- ΓΡΕΛΙΝΗ (-)
- ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (+)
- IGF 1 (+)

• Ερεθίσματα από νευρογλοιακά κύτταρα

(ευοδωτικά για την έναρξη της ήβης και την αναπαραγωγική λειτουργία του ενήλικα μέσω της έκκρισης GDGF (glial – derived growth factors) και γλουταμινικού οξέος

• Νευροδιαβιβαστές

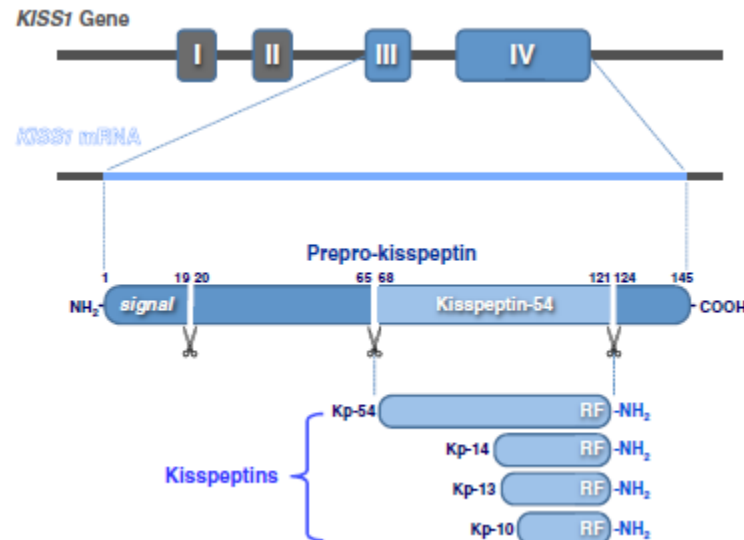
- ευοδωτικοί όπως το γλουταμινικό οξύ και η NA
- ανασταλτικοί όπως το GABA και τα ενδογενή οπιοειδή

• Το σύστημα Kisspeptin/GPR54

• Ταχυκινίνες πχ η NKB

Το σύστημα **KISS1 / Kiss1 - GPR54**

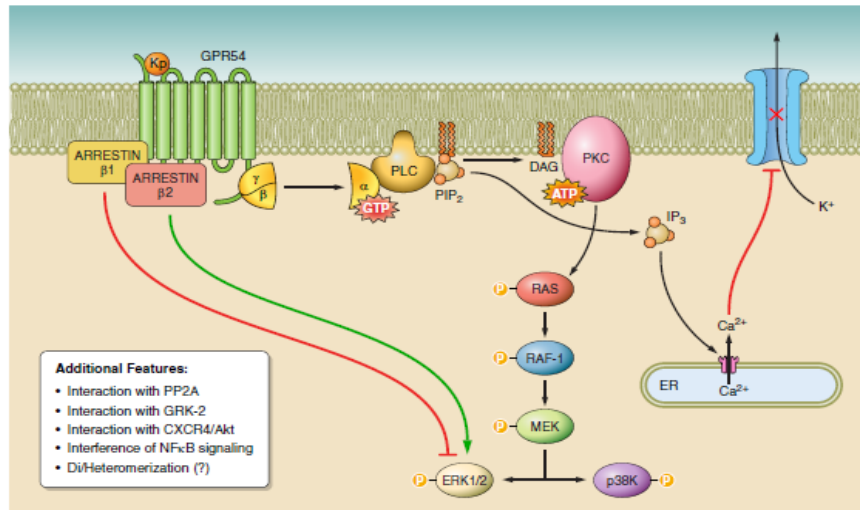
- Πρόσφατη ανακάλυψη
- 1996 : ταυτοποιήθηκε το γονίδιο KISS 1, που κωδικοποιεί την κισπεπτίνη (χρωμόσωμα 1q32.1) (πεπτίδιο- καταστολέας των μεταστάσεων στο κακόηθες μελάνωμα)
- Η (βιολογικά δραστική)κισπεπτίνη είναι ένα πεπτίδιο 54 αμινοξέων που προκύπτει από πρόδρομο μόριο 145 αμινοξέων.



ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ GPR54

1999: Αναγνωρίστηκε ως ορφανός υποδοχέας στον εγκέφαλο αρουραίου
Ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων με G- πρωτεΐνες υποδοχέων

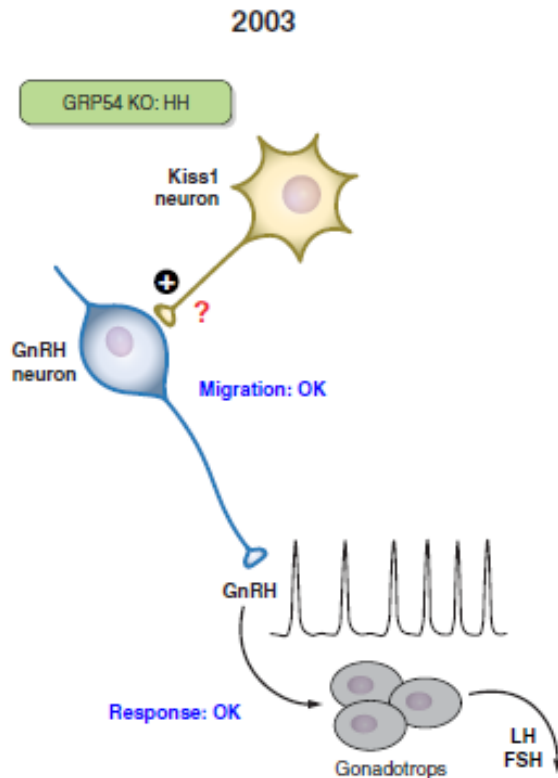
2001: ταυτοποιήθηκε ως ο υποδοχέας της κισπεπτίνης (KISS1R)



2003: 2 ανεξάρτητες δημοσιεύσεις (deRoux et al // Seminara et al)
Ανακαλύπτεται ο καθοριστικός ρόλος του συστήματος κισπεπτίνης /
GPR54
στην αναπαραγωγή ως ρυθμιστής της έκκρισης GnRH

δράσης

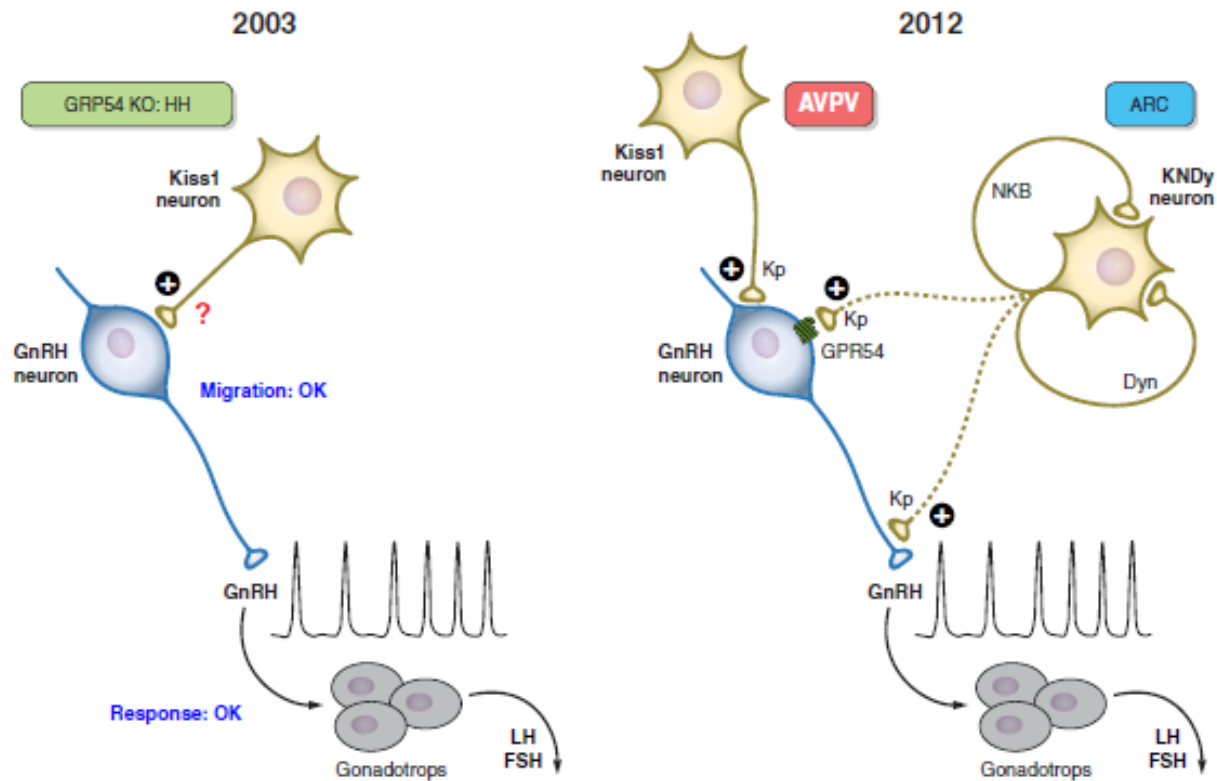
Αρχική υπόθεση



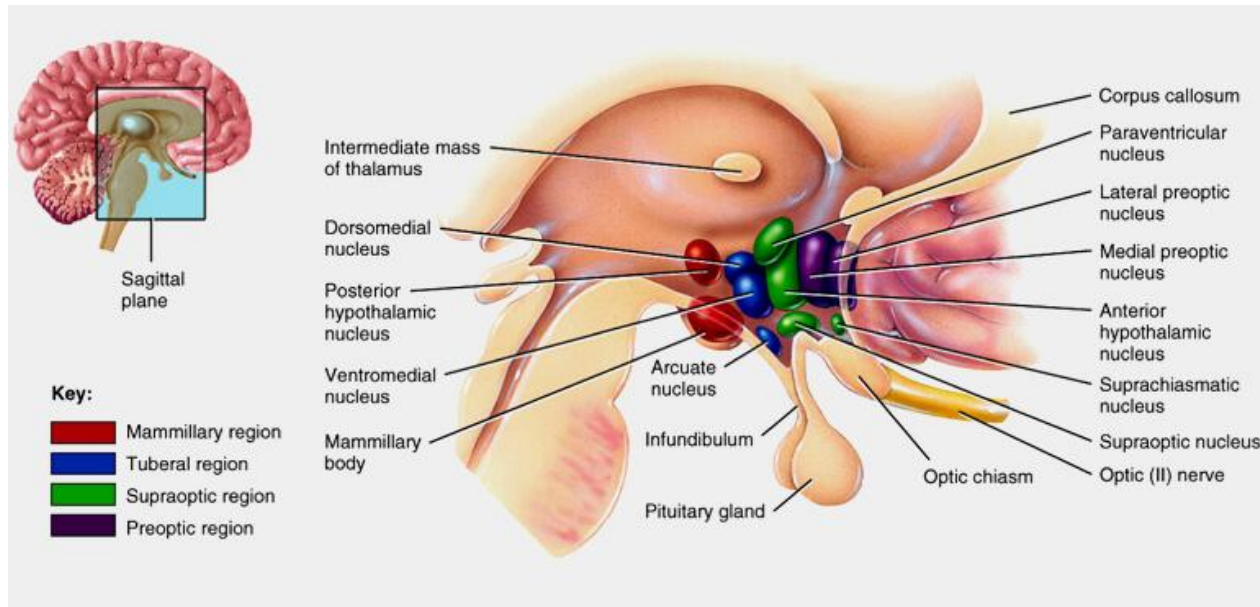
Physiol Rev 92: 1235–1316, 2012

- Μελέτες σε τρωκτικά και άνθρωπο
- Αδρανοποιητική μετάλλαξη στο γονίδιο του GPR54
- **Υπογοναδοτροπικό Υπογοναδισμό** με:
 - κφ απάντηση της υπόφυσης σε GnRH χορήγηση
 - κφ παρουσία των νευρώνων GnRH στον υποθάλαμο
- Σημασία του GPR54 στην έκκριση της GnRH
- Τότε ακόμα άγνωστα:
 - Η έκφραση του GPR54 στους νευρώνες GnRH
 - Η παρουσία νευρώνων κισπεπτίνης

Το σύστημα Kisspeptin/GPR54 – τρόπος δράσης



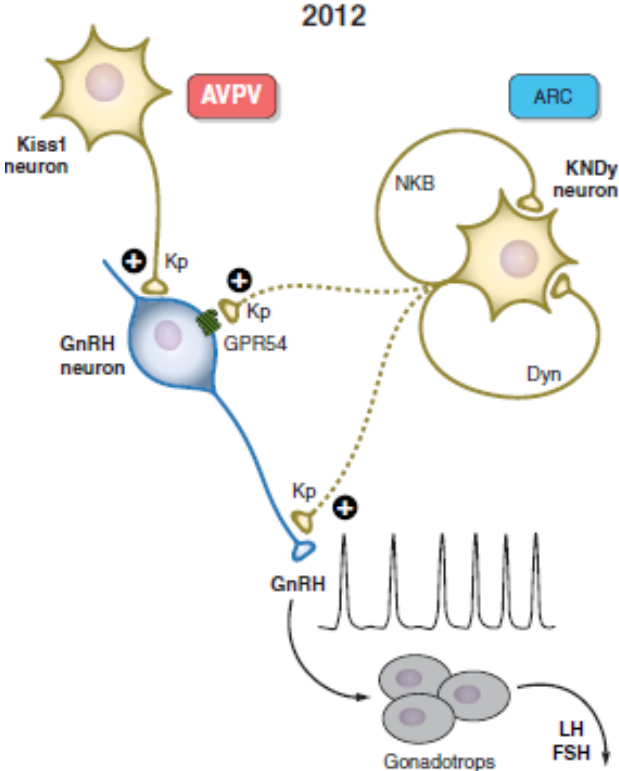
Το σύστημα Kisspeptin/GPR54



Οι νευρώνες που εκφράζουν την κισπεπτίνη βρίσκονται

- στον **ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ**
- Προσθιο- περικοιλιακός πυρήνας (AVPV) (τρωκτικά) ή Προοπτική περιοχή (POA) σε άλλα είδη
- Τοξοειδής πυρήνας (ARC) // infundibular nucleus (άνθρωπος)
- σε πλακούντα, όρχι, πάγκρεας, ήπαρ, λεπτό έντερο

1ο υποστήμα Kisspeptin/GPR54 = τριτοτος δράσης



- Διέγερση της έκκρισης GnRH μέσω της σύνδεσης της κισπεπτίνης στον υποδοχέα της (νευρώνας GnRH)
- Έκκριση της κισπεπτίνης με παλμικό τρόπο – σε αναλογία με την έκκριση της GnRH και της LH
- Σημαντικός ο ρόλος του στην έναρξη της έκκρισης των γοναδοτροπινών στην έναρξη της ήβης και της διατήρησης της φυσιολογικής λειτουργίας του άξονα Υ-Υ-Γ στην ενήλικη ζωή

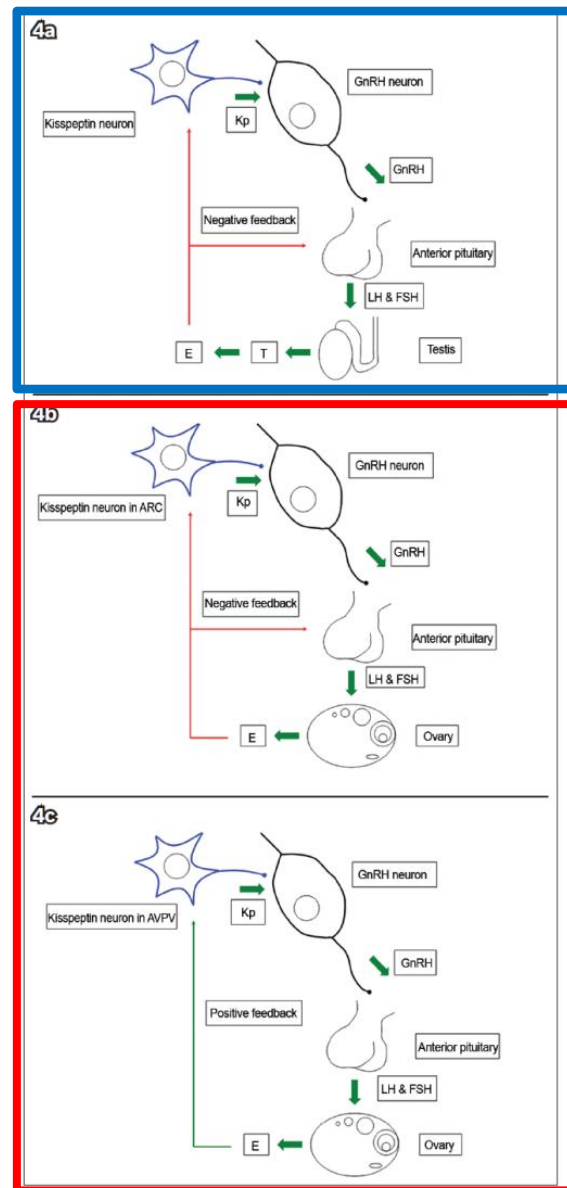
Το σύστημα Kisspeptin/GPR54 – τρόπος δράσης

- **ΝΕΥΡΩΝΕΣ GnRH**: **ΔΕΝ** εκφράζουν υποδοχείς των στεροειδών φύλου
- **ΝΕΥΡΩΝΕΣ Kisspeptin**:
 - Οι νευράξονές τους εκτείνονται από τον ARC/ Infundibular πυρήνα (KNDy) μέχρι το μέσο έπαρμα όπου βρίσκονται οι νευρώνες GnRH, και διεγείρουν την έκκρισή της (GnRH)
 - Φέρουν υποδοχείς των στεροειδών του φύλου
 - Δρουν ως ενδιάμεσοι κατά την αρνητική (♂ και ♀ ARC) ή θετική (♀ AVPV)) παλίνδρομη ρύθμιση στον άξονα Υ-Υ-Γ (φυλετικός διμορφισμός των νευρώνων Kp, ανατομικά και λειτουργικά)
 - Συμμετέχουν στο βηματοδότη GnRH (pulse generator)(ARC)

UENOYAMA *et al.*

Journal of Reproduction and Development, Vol. 62, No 6, 2016

Singapore Med J 2015; 56(12): 649-656



Νευρώνες KNDys

Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, de Oliveira CV, Jafarzadehshirazi MR, Pereira A, Iqbal J, Caraty A, Ciofi P et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology* 2007; 12:5752–5760.

- 2007 : Ανακάλυψαν ότι δύο νευροπεπτίδια, η νευροκινίνη B (NKB ή TAC3) και η δυνορφίνη A συνυπάρχουν με την κισπεπτίνη στους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα (ARC) του προβάτου.
-
- Διεγερτική δράση της NKB στην έκκριση κισπεπτίνης / GnRH
 - Ανασταλτική δράση της δυνορφίνης στην έκκριση κισπεπτίνης / GnRH
 - Οι περισσότεροι νευρώνες KNDy εκφράζουν τον υποδοχέα της NKB, τον NK3R ή TAC3R

(J. Reprod. Dev. 62: 537–545, 2016)

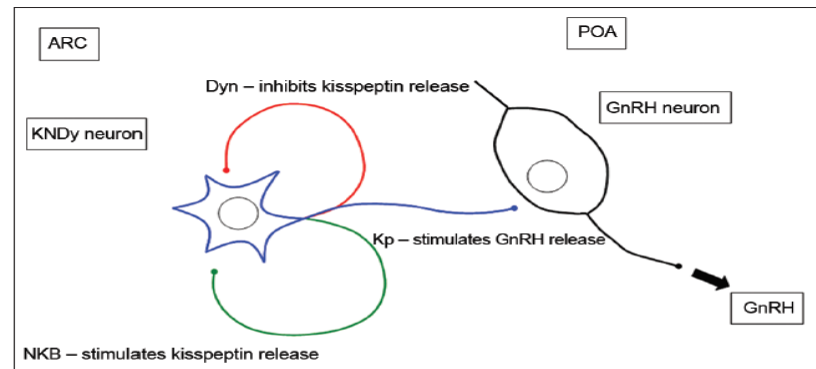
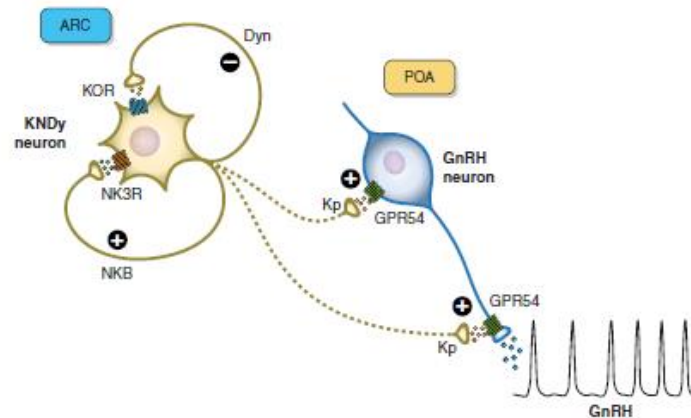


Fig. 3 Diagram shows cotransmitters of kisspeptin (Kp) signalling. Dynorphin (Dyn) inhibits and neurokinin B (NKB) stimulates Kp release by Kp/NKB/Dyn (KNDy) neurons.⁽²⁵⁾ ARC: arcuate nucleus; GnRH: gonadotrophin-releasing hormone; POA: preoptic area (Adapted from Pinilla et al)⁽²⁶⁾

Νευρώνες KNDys - GnRH pulse generator



- KNDy νευρώνας αποτελεί ενδογενές συστατικό του βηματοδότη GnRH, όπου τα δύο νευροπεπτίδια λειτουργούν δρώντας παρακρινικά και αυτοκρινικά
- Δημιουργείται έτσι ένα καινούριο μοντέλο, με βάση το οποίο οι νευρώνες KNDy παίζουν καθοριστικό ρόλο στη γένεση και την μετάδοση του ρυθμικού σήματος στους νευρώνες GnRH
- Η NK1R διεγείρει μέσω του NK3R διαλειπόντως την έκκριση κισπεπτίνης και
- Η δυνορφίνη Α τερματίζει τη λειτουργία του KNDy (εκκριτική ώση) ίσως μέσω των υποδοχέων των οπιειδών (KOR)

Τα δύο πεπτίδια (NK1R , Δυνορφίνη Α)



συντονίζουν την παλμική έκκριση της κισπεπτίνης και κατ'έπекταση της GnRH και της LH

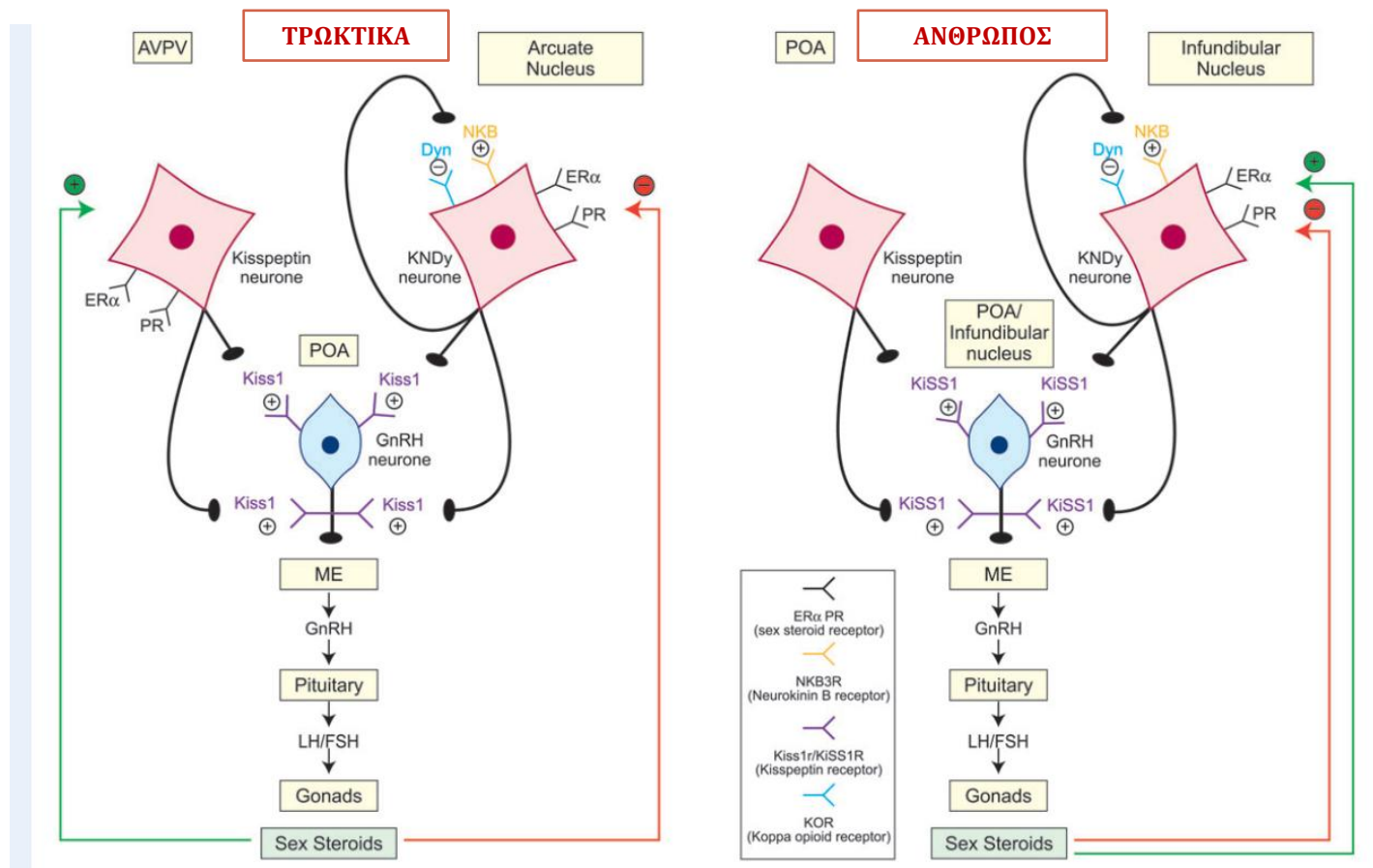
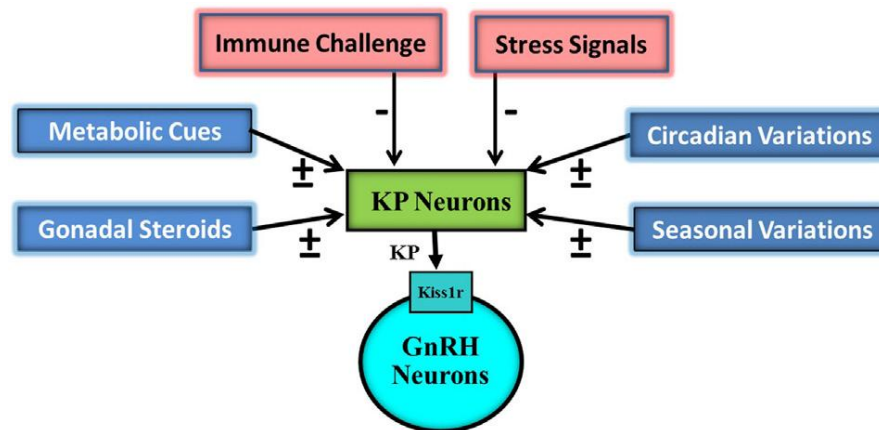


Figure 1 Schematic diagram showing the neuroanatomy of the kisspeptin-GnRH pathway and the relationship between KNDy neurones and GnRH neurones in humans and rodents. Kisspeptin signals directly to the GnRH neurones, which express kisspeptin receptor. The location of kisspeptin neurone populations within the hypothalamus is species specific, residing within the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) and the arcuate nucleus in rodents, and within the preoptic area (POA) and the infundibular nucleus in humans. Kisspeptin neurones in the infundibular (humans)/arcuate (rodents) nucleus co-express neurokinin B and dynorphin (KNDy neurones), which via neurokinin B receptor and kappa opioid peptide receptor autosynaptically regulate pulsatile kisspeptin secretion, with neurokinin B being stimulatory and dynorphin inhibitory. Negative (red) and positive (green) sex steroid feedback is mediated via distinct kisspeptin populations in rodents, via the AVPV and the arcuate nucleus, respectively. In humans KNDy neurones in the infundibular nucleus relay both negative (red) and positive (green) feedback. The role of the POA kisspeptin population in mediating sex steroid feedback in humans is incompletely explored. ME, median eminence; +, stimulatory; -, inhibitory; ERα, estrogen receptor alpha; PR, progesterone receptor; Kiss1 / KiSS1, kisspeptin; NKB, neurokinin B; Dyn, dynorphin.

Το σύστημα Kisspeptin/GPR54



- Δεδομένα από πειραματόζωα (κυρίως τρωκτικά / θηλυκά)
- Kisspeptin αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της έκκρισης των γοναδοτροπινών (μέσω της GnRH)
- Αποτελεί τον ενδιάμεσο στα ερεθίσματα (ενδοκρινικά, μεταβολικά κα) που φθάνουν στον υποθάλαμο και στη ρύθμιση της αναπαραγωγής
- Απαραίτητη για
 - την έναρξη της ήβης
 - την παλίνδρομη ρύθμιση του άξονα Υ-Υ-Γ από τα γοναδικά στεροειδή
 - τη γονιμότητα
- Ασθενείς με αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στην Kp ή τον GPR54 : ΥΥ / καθυστέρηση ήβης
- Ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις : πρόωμη ήβη

Το σύστημα Kisspeptin/GPR54

Έναρξη ήβης

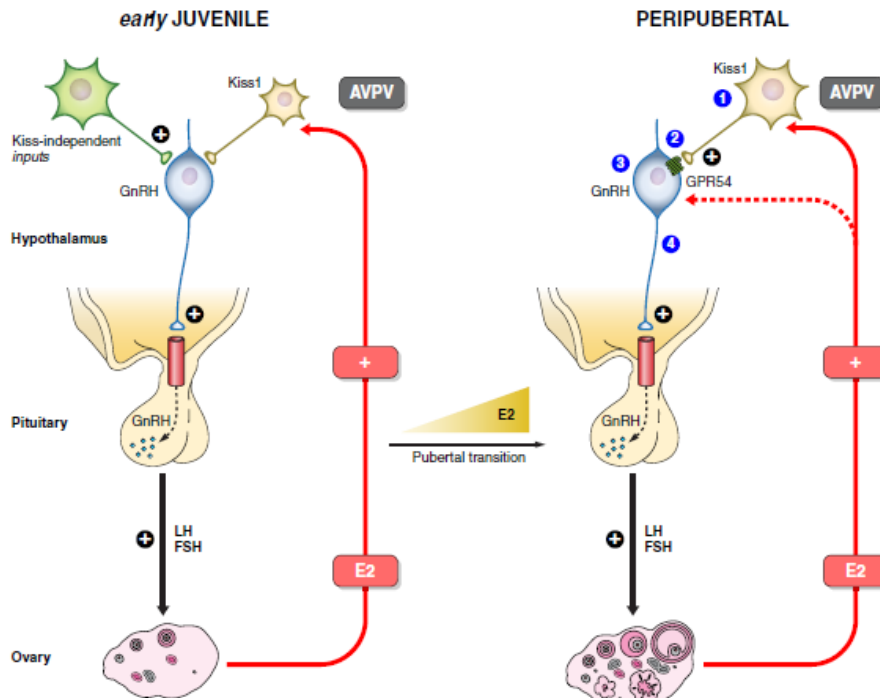


FIGURE 7. Regulatory mechanisms and maturational changes of Kiss1 system during female puberty in rodents. The maturational and functional changes of the Kiss1 system putatively involved in the onset of female puberty in rodents are schematically presented in the right panel. These likely include 1) the increase in Kiss1/kisspeptin mRNA/peptide levels at certain hypothalamic nuclei, mainly the AVPV; 2) the elevation of the number of projections/appositions between Kiss1 and GnRH neurons; and 3) the increase in the sensitivity/responsiveness to kisspeptins, together with a higher efficiency of GPR54 coupling to its signaling systems. In addition, 4) an elevation of GPR54 expression/numbers along puberty appears to take place also. Numbers in the scheme (right panel) correspond to these maturational changes. In mice, the pubertal activation of kisspeptin expression appears to require the permissive/driving effects of estrogens, as illustrated by the comparison between left and right panels, which represent the transition between early juvenile and peripubertal stages. This would suggest that the pubertal expansion of the AVPV Kiss1 neuronal population requires a certain degree of ovarian activation, and hence estrogen secretion, induced by kisspeptin-independent mechanisms. This hypothetical model would imply also that Kiss1 neurons may operate as estrogen-dependent amplifiers, rather than primary triggers, of GnRH neurosecretion at the time of puberty. Note that species and sex differences, in terms of major hypothalamic sites of expression and estrogen dependence, for the activation of Kiss1 system at puberty are likely to exist. [Modified from Roa and Tena-Sempere (377) and Tena-Sempere (453).]

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΔΡΑΣΗΣ

1. Αύξηση του ενδογενούς τόνου έκκρισης της κισπεπτίνης

Ενεργοποίηση του άξονα GnRH / FSH, LH

2. Αύξηση της ευαισθησίας των GnRH/LH στα διεγερτικά ερεθίσματα της κισπεπτίνης
3. Ενίσχυση της ανταπόκρισης του GPR54 στη διέγερση της Kp
4. Αύξηση της συγκέντρωσης των νευρώνων GnRH στους υποθαλαμικούς πυρήνες (AVPV ή ARC ανάλογα με το είδος)

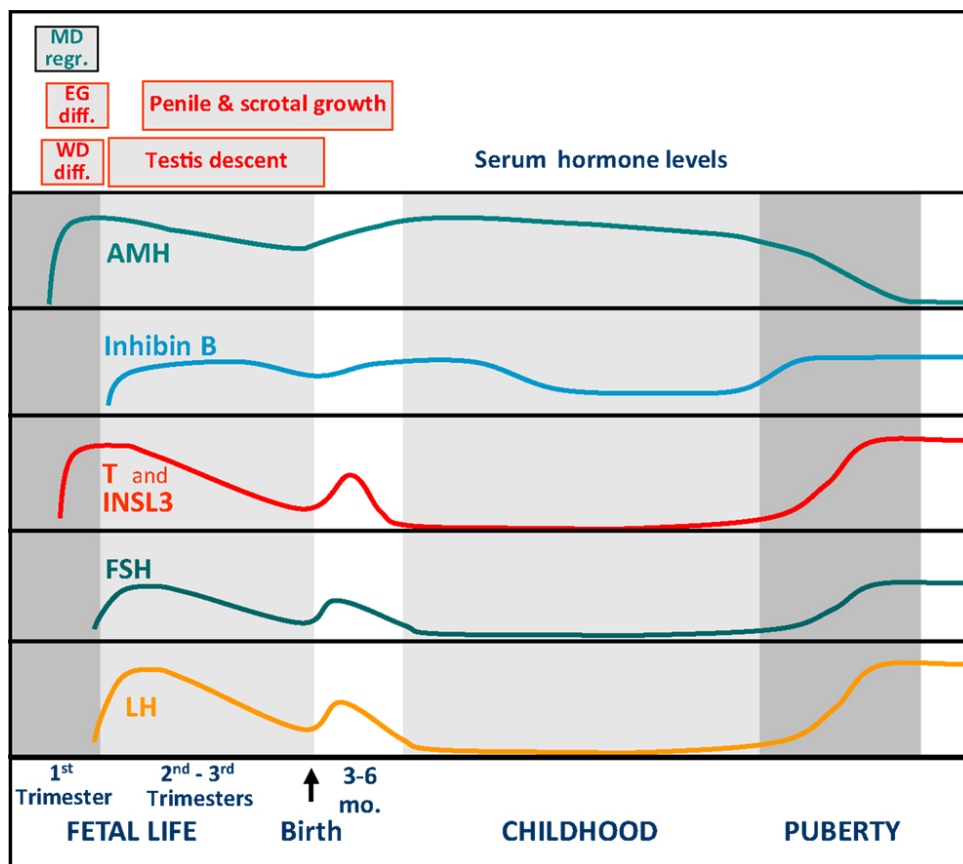
ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ GNRH

Genes involved in the control of GnRH

	Locus	Protein	Inheritance	Phenotype	References
Stimulation of GnRH synthesis or secretion					
<i>GNRHR</i>	4q13.2	GnRH receptor	Autosomal recessive	Isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>KISS3</i>	1q32.1	Kisspeptin	Autosomal recessive	Isolated hypogonadotropic hypogonadism and central precocious puberty	47, 48
<i>KISS3R</i>	19p13.2	Kisspeptin receptor	Autosomal recessive	Isolated hypogonadotropic hypogonadism and central precocious puberty	42, 43, 49
<i>TAC3</i>	12q13.3	Neurokinin B	Autosomal recessive	Isolated hypogonadotropic hypogonadism	44
<i>TACR3</i>	4q24	Neurokinin B receptor	Autosomal recessive	Isolated hypogonadotropic hypogonadism	44
<i>GNRH3</i>	8p21.2	GnRH	Autosomal recessive	Isolated hypogonadotropic hypogonadism	50, 51
Inhibition of GnRH synthesis or secretion					
<i>MKRN3</i>	15q11-13	Makorin ring finger protein 3	Paternally inherited	Central precocious puberty	52
GnRH migration					
<i>KAL3</i>	Xp22.31	Anosmin-1	X-linked	Kallmann's syndrome	35, 46
<i>FGFR3</i>	8p11.2	Fibroblast growth factor receptor 1	Autosomal dominant	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>FGF3</i>	10q24.32	Fibroblast growth factor 8	Autosomal dominant	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>PROK3</i>	3p13	Prokineticin 2	Autosomal recessive	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>PROKR3</i>	20p12.3	Prokineticin receptor 2	Autosomal recessive	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>CHD3</i>	8p12.1	Chromodomain helicase DNA binding protein 7	Autosomal recessive	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>SEMA3A</i>	7q12.1	Semaphorin-3A	Autosomal dominant	Kallmann's syndrome	35, 46
<i>WDR33</i>	10q26.12	WD repeat-containing protein 11	Autosomal recessive	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>HS3ST3</i>	2q21	Heparan sulphate 6-O-sulphotransferase 1	Autosomal dominant	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	35, 46
<i>FGF33, IL33RD, DUSP3, SPRY3, and FLRT3</i>	-	Genes encoding components of fibroblast growth factor pathway	Autosomal dominant	Kallmann's syndrome or isolated hypogonadotropic hypogonadism	53

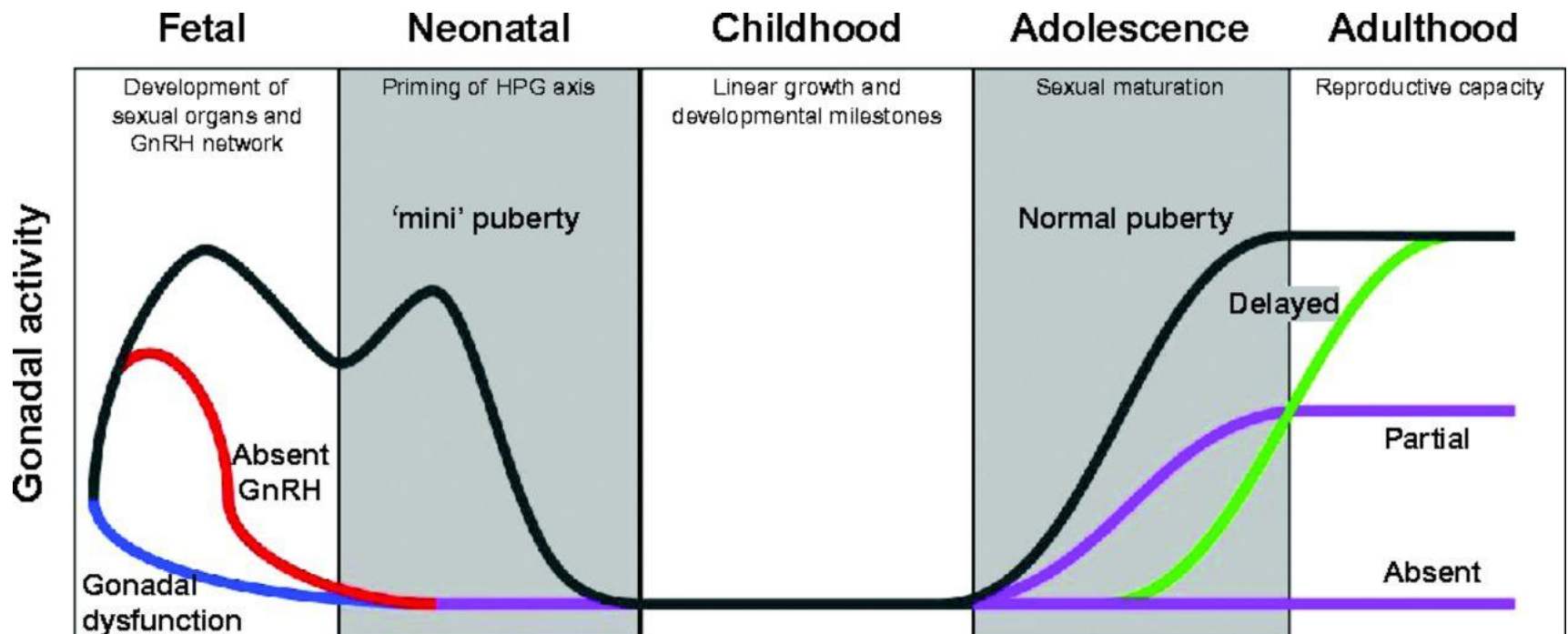
Γοναδοτροπίνες – Μεταβολές κατά τη διάρκεια της ζωής

- 12^η wk κύησης: παρουσία FSH, LH στο περιφερικό αίμα
- 2^ο τρίμηνο κύησης : peak γοναδοτροπινών στην εμβρυϊκή κυκλοφορία
- Σταδιακή μείωσή τους καθώς αναπτύσσεται ο μηχανισμός της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης



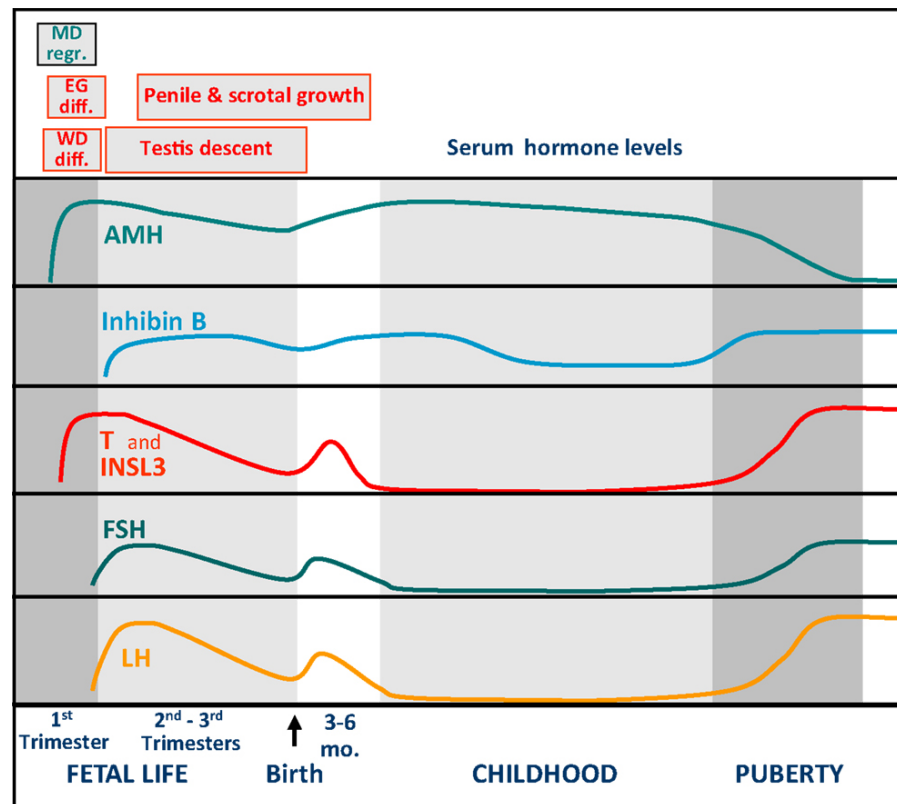
Mini puberty of infancy

- Αυθόρμητη, παροδική ενεργοποίηση του άξονα Υ-Υ-Γ κατά τη νεογνική περίοδο
- Εντός λεπτών από γέννηση: έκκριση GnRH -μεγάλη αύξηση LH, εντός ωρών σημαντική αύξηση τεστοστερόνης
- **Έως 2 μηνών: peak τεστοστερόνης** 100-410 ng/dL, Δ4-A, 17OH PG
- Έως 6 μηνών: Μείωση LH, τεστοστερόνης σε χαμηλά επίπεδα παιδικής ηλικίας
- FSH: ακολουθεί LH σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα



Παιδική ηλικία: ορμονική σιγή

- Περίοδος σχετικής αναπαραγωγικής ηρεμίας
- Πτώση επιπέδων γοναδοτροπινών
- Ανεξάρτητη αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης από στεροειδή φύλου
- Ενεργητική καταστολή παλμικής έκκρισης GnRH από παράγοντες ΚΝΣ



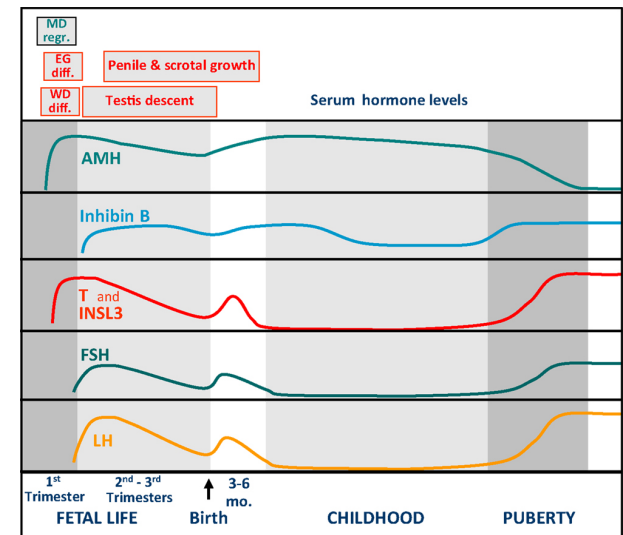
ΕΦΗΒΕΙΑ

- Πριν την έναρξη της ήβης η GnRH εκκρίνεται με παλμικό τρόπο αλλά, με χαμηλό εύρος και συχνότητα
- Ο υποθαλαμικός βηματοδότης GnRH (pulse generator) – κατεσταλμένος από ανασταλτικά ερεθίσματα που εμποδίζουν την απελευθέρωση της GnRH αλλά όχι τη σύνθεσή της

- Ενεργοποίησης της εκκριτικής δραστηριότητας του υποθαλάμου
- Προοδευτική αύξηση του εύρους, χωρίς αρχικά αλλαγή της συχνότητας, των ώσεων της GnRH, ιδιαίτερα μάλιστα στη διάρκεια του ύπνου
- Διέγερση γοναδοτρόπων κυττάρων υπόφυσης να αυξήσουν την παραγωγή LH & FSH
- Αρχικά : έκκριση LH μόνο τη νύχτα - αύξηση της τεστοστερόνης στον ορό
- Με την πρόοδο της εφηβείας, η έκκριση της LH σταδιακά αυξάνεται και πραγματοποιείται τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και της νύχτας
- Παλίνδρομη ρύθμιση έκκρισης γοναδοτροπινών

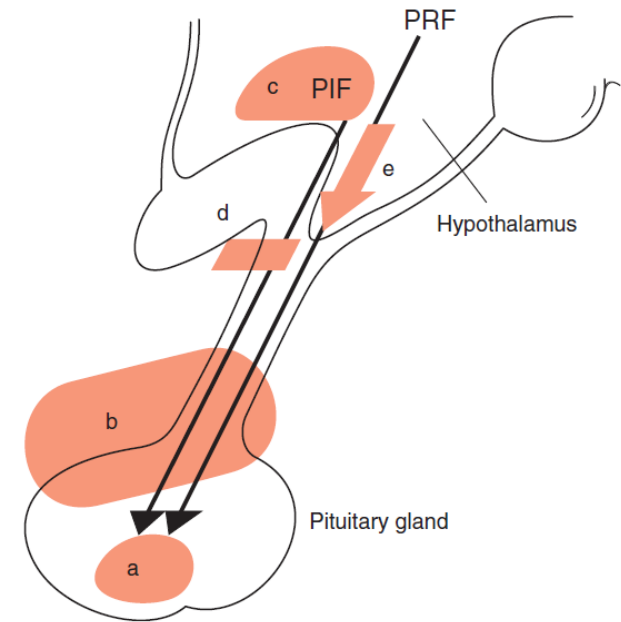
Γοναδικά στεροειδή & SHBG

- Αύξηση τεστοστερόνης (αρχικά τη νύχτα)
- Μείωση SHBG, αύξηση ελεύθερης τεστοστερόνης
- Αύξηση οιστραδιόλης (μικρή ποσότητα από όρχεις, μεγαλύτερη από περιφερική μετατροπή τεστοστερόνης



Άξονας Υ-Υ-Γ και Προλακτίνη

- Προλακτίνη : πεπτιδική ορμόνη από τον ΠΛΥ
- Χωρίς γνωστή φυσιολογική δράση στον άνδρα
- Η έκκρισή της ρυθμίζεται από την έκκριση ντοπαμίνης από τον υποθάλαμο
 - Νευρώνες DA (ARC υποθαλάμου (TIDA)(Tuberoinfundibular Dopamine)
 - Εκκρίνουν DA στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα
 - Η DA συνδέεται με τους υποδοχείς της D2 στα λακτοτρόφα κύτταρα του ΠΛΥ
 - Καταστολή της παραγωγής και έκκρισης PRL



E. Nieschlag 2010

Άξονας Υ-Υ-Γ και Προλακτίνη

- Η υπερπρολακτιναιμία (συνήθως λόγω αδενώματος ή φαρμάκων) επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα με τους εξής τρόπους:
 1. Καταστολή της παλμικής έκκρισης της GnRH στον **υποθάλαμο**
Επακόλουθη καταστολή έκκρισης LH, FSH - Δευτεροπαθής Υπογοναδισμός
 2. Διακοπή της ροής των ερεθισμάτων της GnRH προς τα γοναδοτρόπα κύτταρα (υπερεφιπιακή επέκταση αδενώματος)
 3. Καταστροφή των γοναδοτρόπων κυττάρων λόγω μακροπρολακτινωμάτων

Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction

Jose Donato Jr.¹, Renata Frazão²

Arch Endocrinol Metab. 2016;60/6

Table 1. Summary of the studies that investigated the interaction between prolactin and kisspeptin

Reference	Species	Comments
Presence of prolactin receptors in <i>Kiss1</i>-expressing neurons		
Kokay and cols., 2011	Rat	86% of <i>Kiss1</i> -expressing neurons in the AVPV co-express PRLRs mRNA in OVX+E2 treated females 79% and 45% of <i>Kiss1</i> -expressing neurons in the ARH of OVX or OVX+E treated animals, respectively, co-express PRLRs mRNA
Li and cols., 2011	Sheep	60% of ARH kisspeptin immunoreactive neurons co-express PRLRs in OVX females
	Human	Not described
Evidence of responsiveness to prolactin		
Brown and cols., 2014	Mouse	65% of kisspeptin immunoreactive neurons in the AVPV and 35% of kisspeptin neurons in the PeN express prolactin-induced pSTAT5 in mice in diestrus
Araujo-Lopes and cols., 2014	Rat	70-80% of ARH kisspeptin immunoreactive neurons express pSTAT5 after prolactin icv infusion (0.5 µg/2 µL) in virgin OVX or lactating animals
Sjöholm and cols., 2011	Rat	65-75% of ARH kisspeptin neurons of primiparous rats co-express pSTAT5 after icv prolactin infusion (2.5 or 100 ng/rat)
Li and cols., 2011	Sheep	No co-expression between <i>Kiss1</i> mRNA and prolactin-induced pSTAT5 (icv, 20 µg/hr/1 week) in the ARH of OVX+E2 females
	Human	Not described
Effects of prolactin on <i>Kiss1</i> expression		
Sonigo and cols., 2012	Mouse	Chronic infusion of prolactin (7 µg/24 hr/28 days) significantly decreases hypothalamic <i>Kiss1</i> mRNA and kisspeptin immunoreactivity in the AVPV and ARH
Brown and cols., 2014	Mouse	3 sc doses of prolactin (100 µg/200 µg) cause a suppression of <i>Kiss1</i> mRNA in the ARH of OVX mice
Araujo-Lopes and cols., 2014	Rat	Icv (4 µg/µL) or sc (0.5 mg/0.2 mL) prolactin injection causes a significant reduction of <i>Kiss1</i> mRNA in the ARH of OVX rats
Li and cols., 2011	Sheep	Icv prolactin infusion (20 µg/hr/1 week) does not significantly change <i>Kiss1</i> mRNA expression in the ARH of OVX+E2 females
	Human	Not described
Effects of kisspeptin on prolactin secretion		
Szawka and cols., 2010	Rat/cell culture	Kisspeptin-10 icv infusion (3 nmol) increases serum prolactin release in OVX+E2 and proestrus females, but had no effect in OVX females, diestrus females or males Kisspeptin-10 does not alter prolactin secretion in anterior pituitary cell culture
Hashizume and cols., 2010	Goat	Intravenous administration of kisspeptin-10 (5 mg/kg) does not alter basal serum prolactin levels
Kadokawa and cols., 2008	Bovine/cell culture	Kisspeptin-10 (1 µM or 10 µM) increases media prolactin concentration of anterior pituitary cells, extracted from 8-month-old castrated male calves
Ramaswamy and cols., 2009	Monkey	Intravenous infusion of kisspeptin-10 (10 or 30 µg) induces no change in prolactin serum concentration in male <i>Macaca mulatta</i>
Jayasena and cols., 2014	Human	Acute or twice-daily for 1 week sc administration of kisspeptin-54 (6.4 nmol/kg) induced no effect on serum prolactin levels in healthy women

Προλακτίνη - βιολογική δράση στον υποθάλαμο

- Δράση της PRL σε ομάδες υποθαλαμικών κυττάρων σχετίζεται με:
 1. Την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στους νευρώνες DA (TIDA)
 2. Τη μητρική συμπεριφορά
 3. Το μεταβολισμό (αύξηση της πρόσληψης τροφής)
 4. Τη γονιμότητα (αναπαραγωγική λειτουργία)

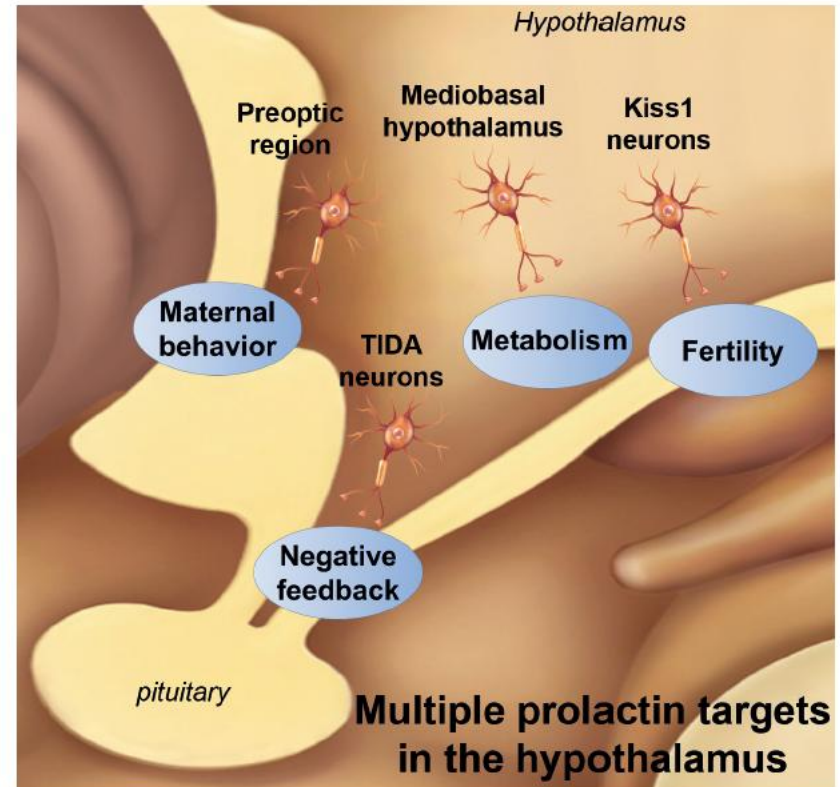


Figure 1. Scheme that summarizes different biological functions regulated by prolactin through its action on defined hypothalamic neuronal populations.

Άξονας Υ-Υ-Γ

Προλακτίνη // Κισπεπτίνη

- Ελάχιστοι νευρώνες GnRH εκφράζουν υποδοχείς PRL
- Πρόσφατα δεδομένα : η PRL επιδρά στον Υ-Υ-Γ άξονα μέσω των νευρώνων Kr, οι οποίοι εκφράζουν υποδοχείς PRL
- Η PRL δρα απευθείας στους νευρώνες Kr επάγοντας καταστολή της παραγωγής και της έκκρισής της (Kr) και κατ'έκταση της GnRH και των γοναδοτροπινών

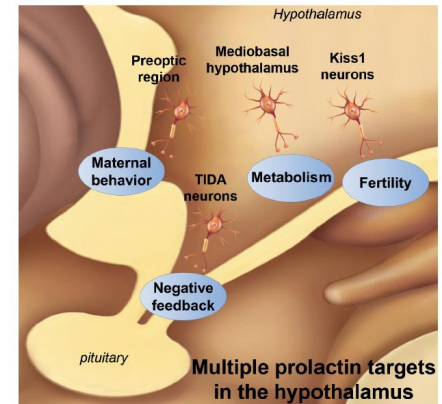


Figure 1. Scheme that summarizes different biological functions regulated by prolactin through its action on defined hypothalamic neuronal populations.

Η ανασταλτική δράση της PRL στην έκκριση των γοναδοτροπινών γίνεται μέσω αναστολής της έκκρισης της κισπεπτίνης

Η επίδραση των λοιπών ορμονικών συστημάτων στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα (θυρεοειδικές ορμόνες , επινεφριδιακός άξονας, ορμόνες γαστρεντερικού)

