

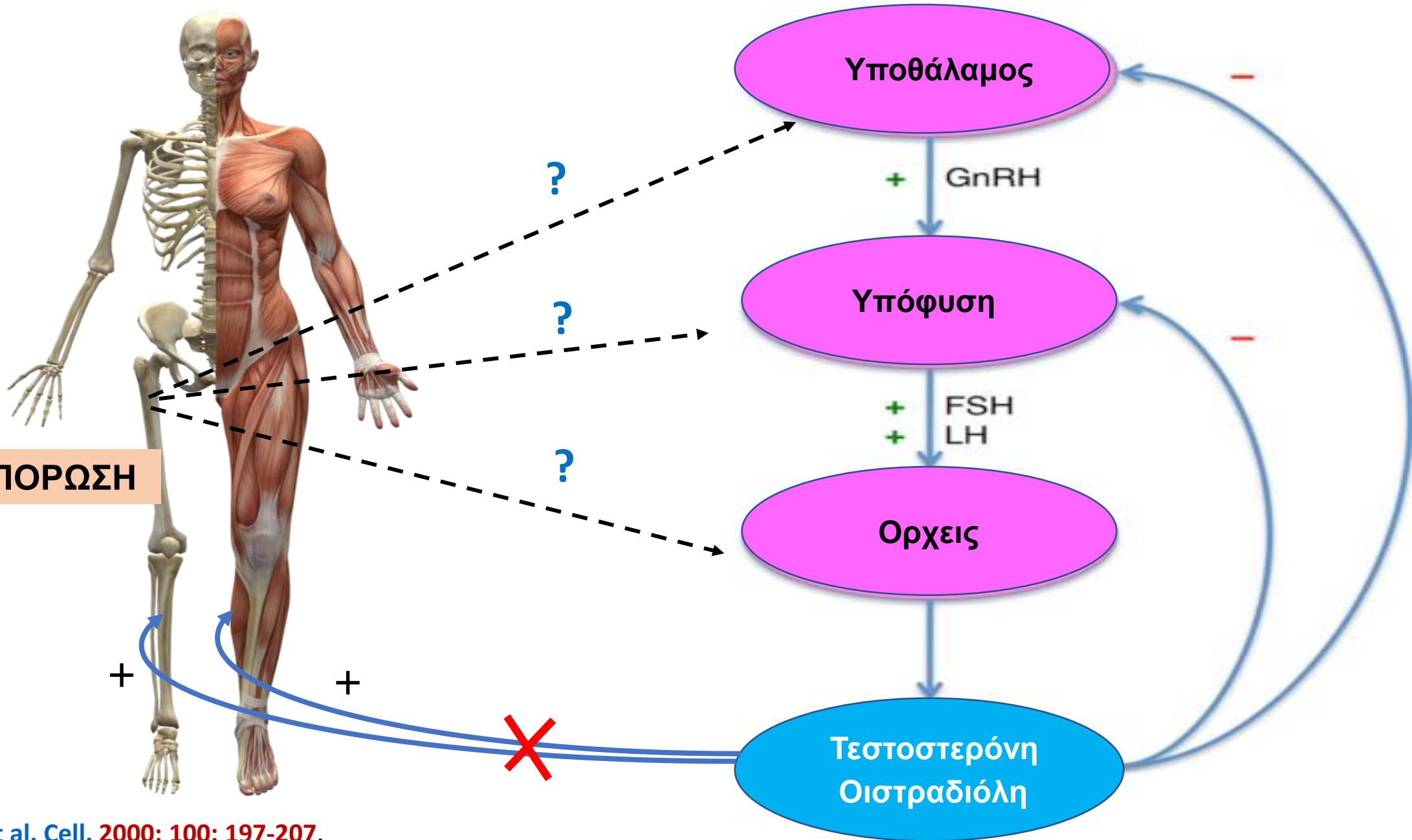
11ο Πανελλήνιο Συνέδριό
Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας
10 και 11 Μαΐου 2019
Αθήνα

Γοναδικός άξονας- Οστά. Μια σχέση αμφίδρομη

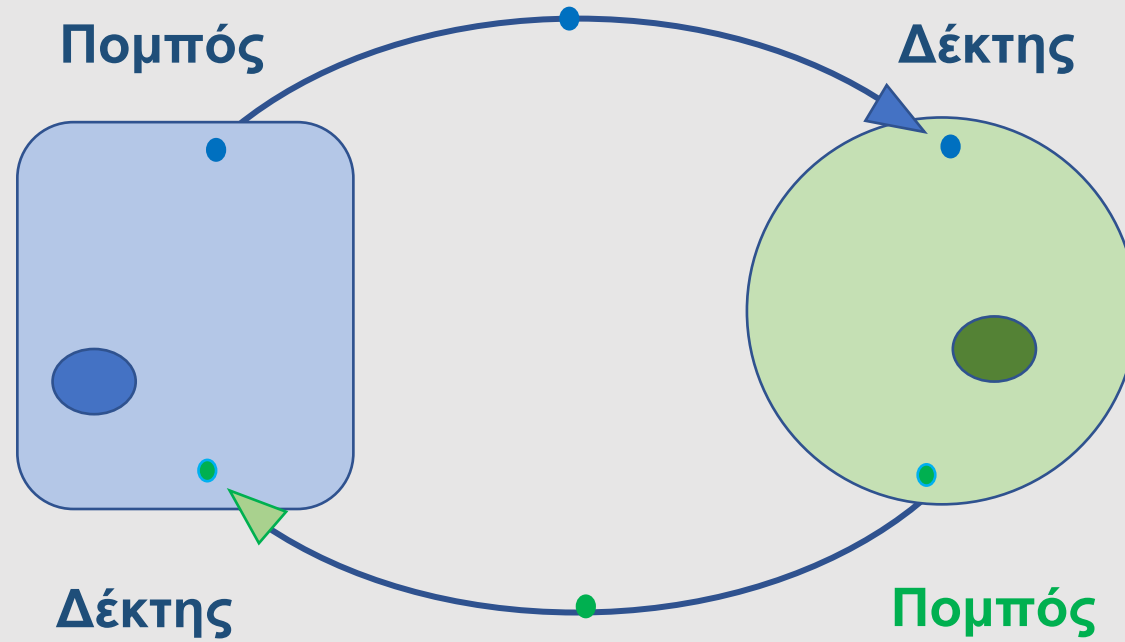
Γεώργιος Ν. Κουκούλης
Ενδοκρινολόγος

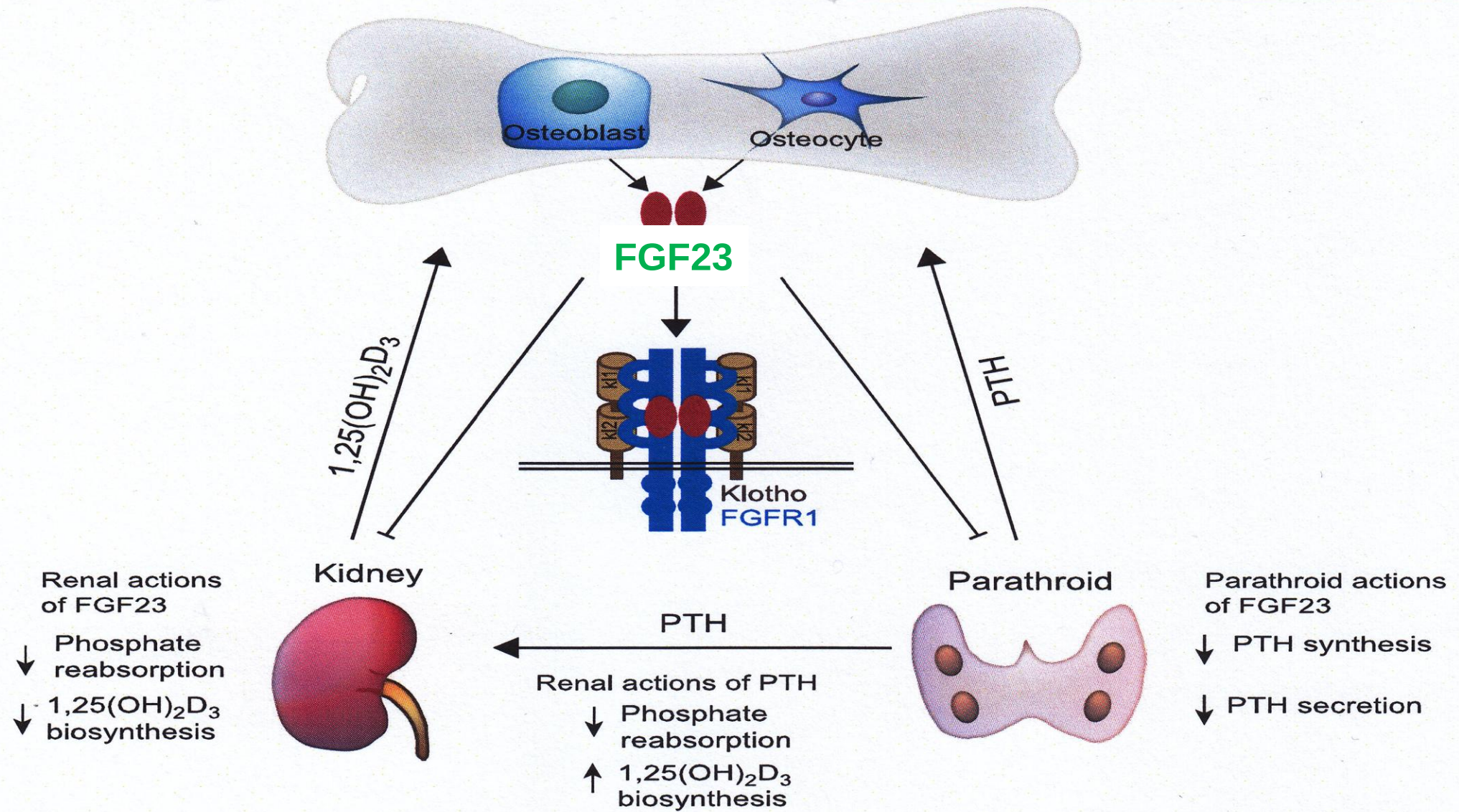
- **Κλασσική προσέγγιση σχέσης γοναδικού άξονα και οστών**
- **Αμφισβήτηση της μονόδρομης σχέσης γοναδικού άξονα – οστών με βάση νέα δεδομένα σε πειραματόζωα**
- **Τεκμηρίωση της επίδρασης του οστικού μεταβολισμού στη λειτουργία των όρχεων. Ανάδειξη άξονα οστών - όρχεων**
- **Επιβεβαίωση του άξονα στον άνδρα**
- **Αναφορά στην ευρύτερη επίδραση του οστικού μεταβολισμού στα διάφορα συστήματα**

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

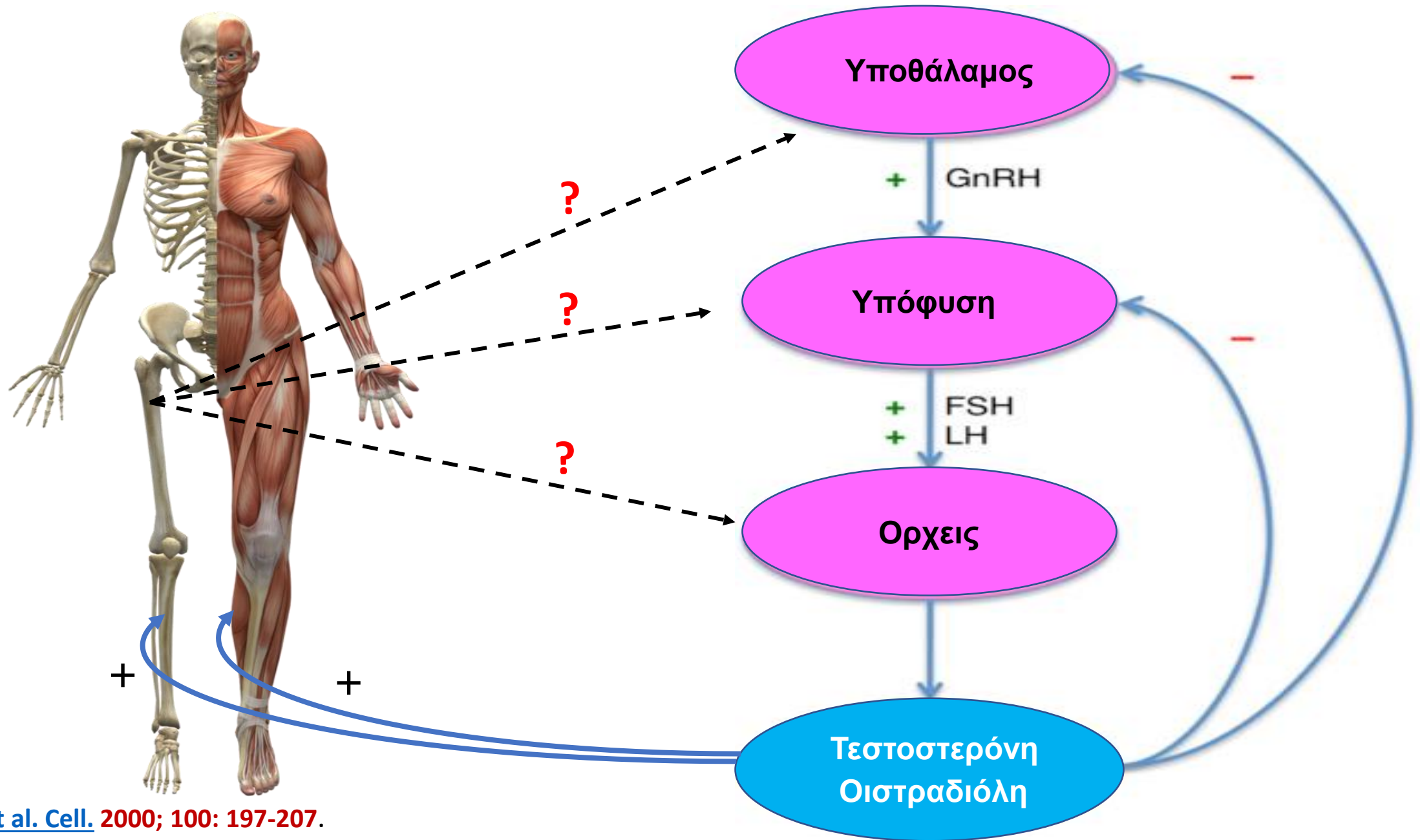


ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗΣ

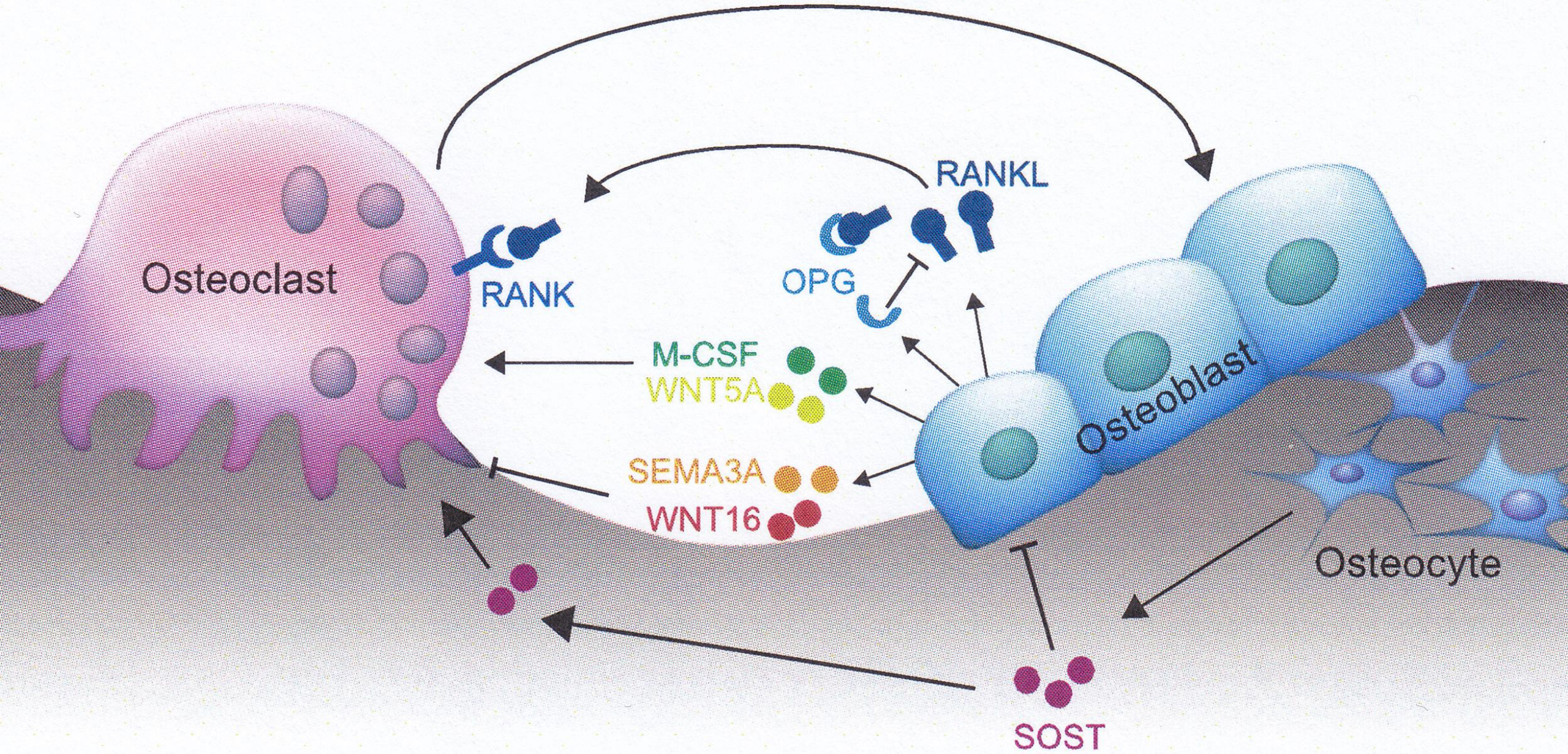


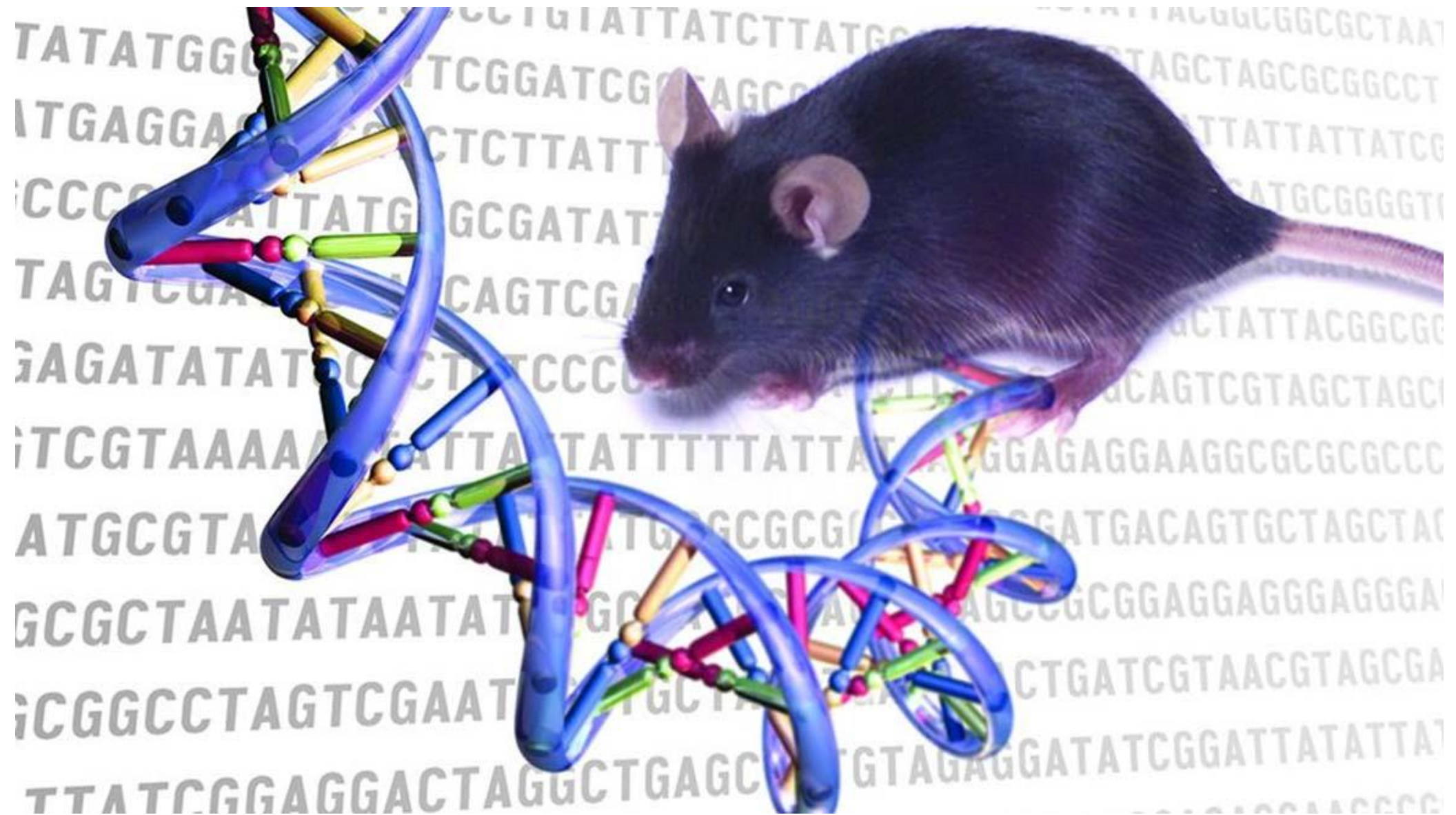


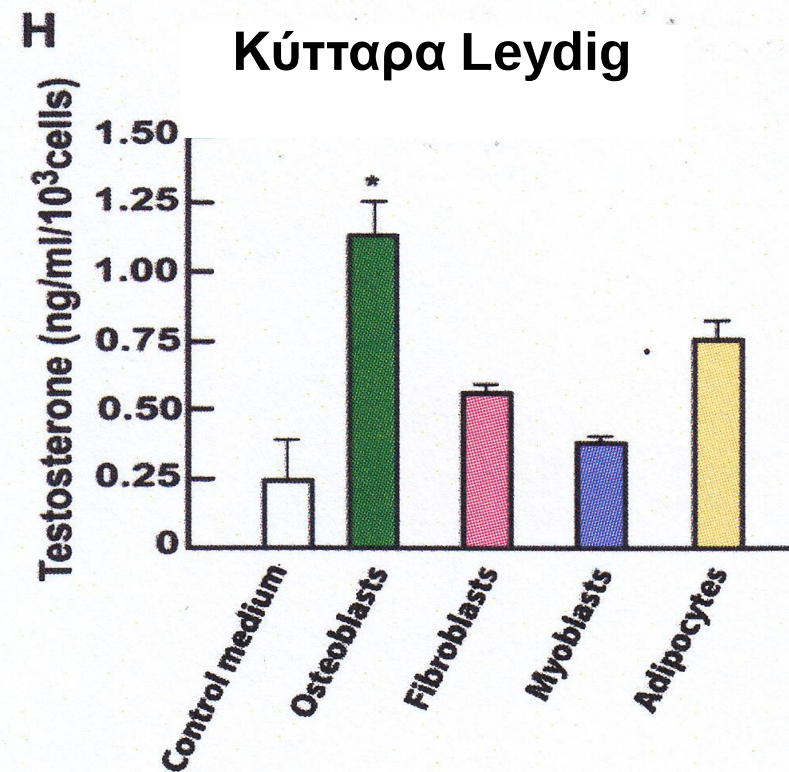
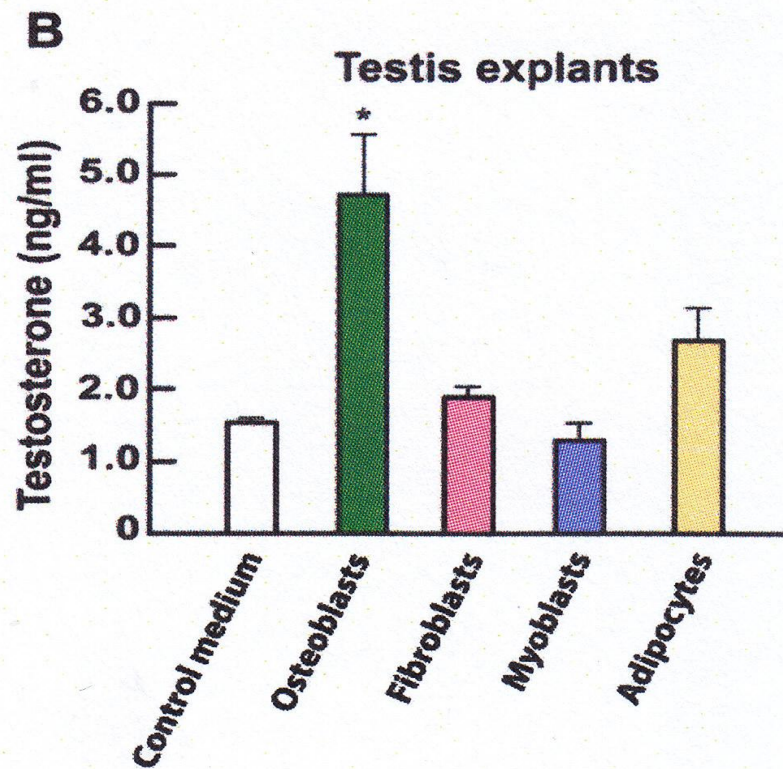
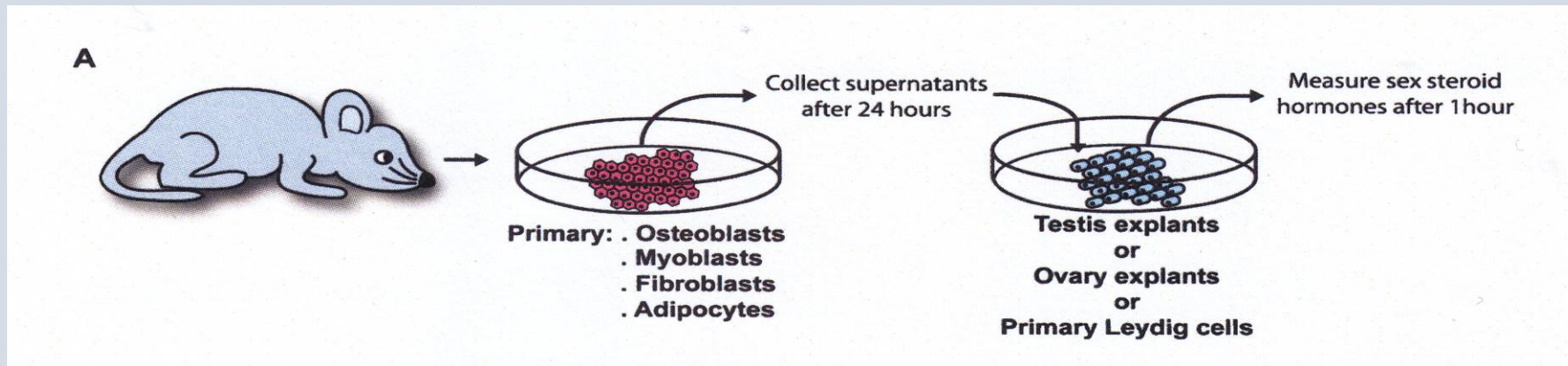
Υπόθεση : η οστική μάζα, ο μεταβολισμός και η αναπαραγωγή αλληλοεπηρεάζονται



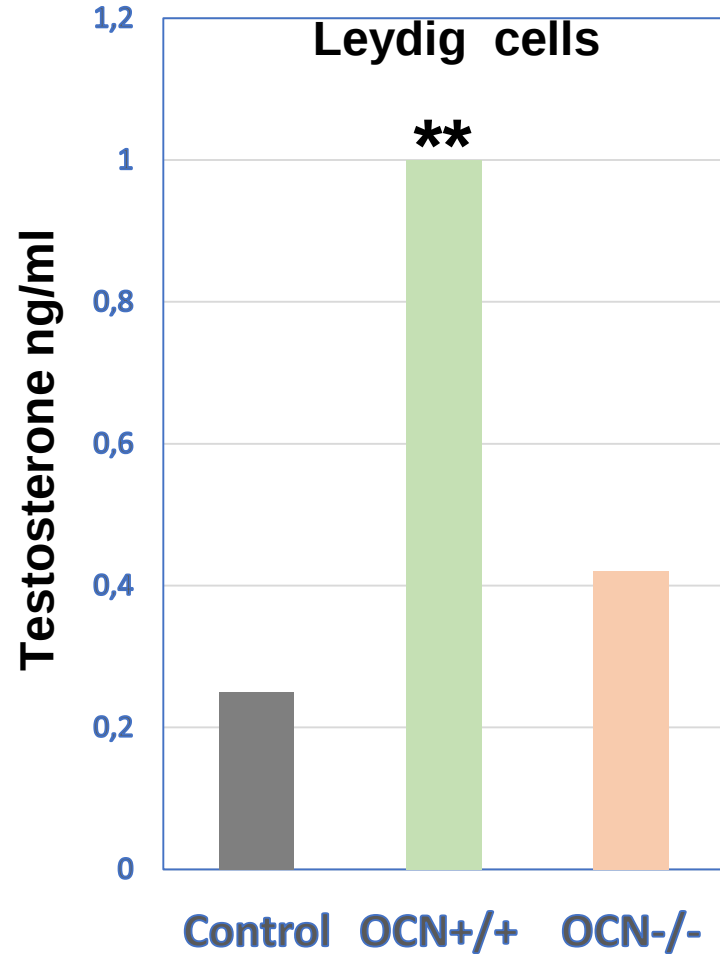
BMP6/CTHRC1/EFNB2/S1P
WNT10B/SEMA4D/CT-1



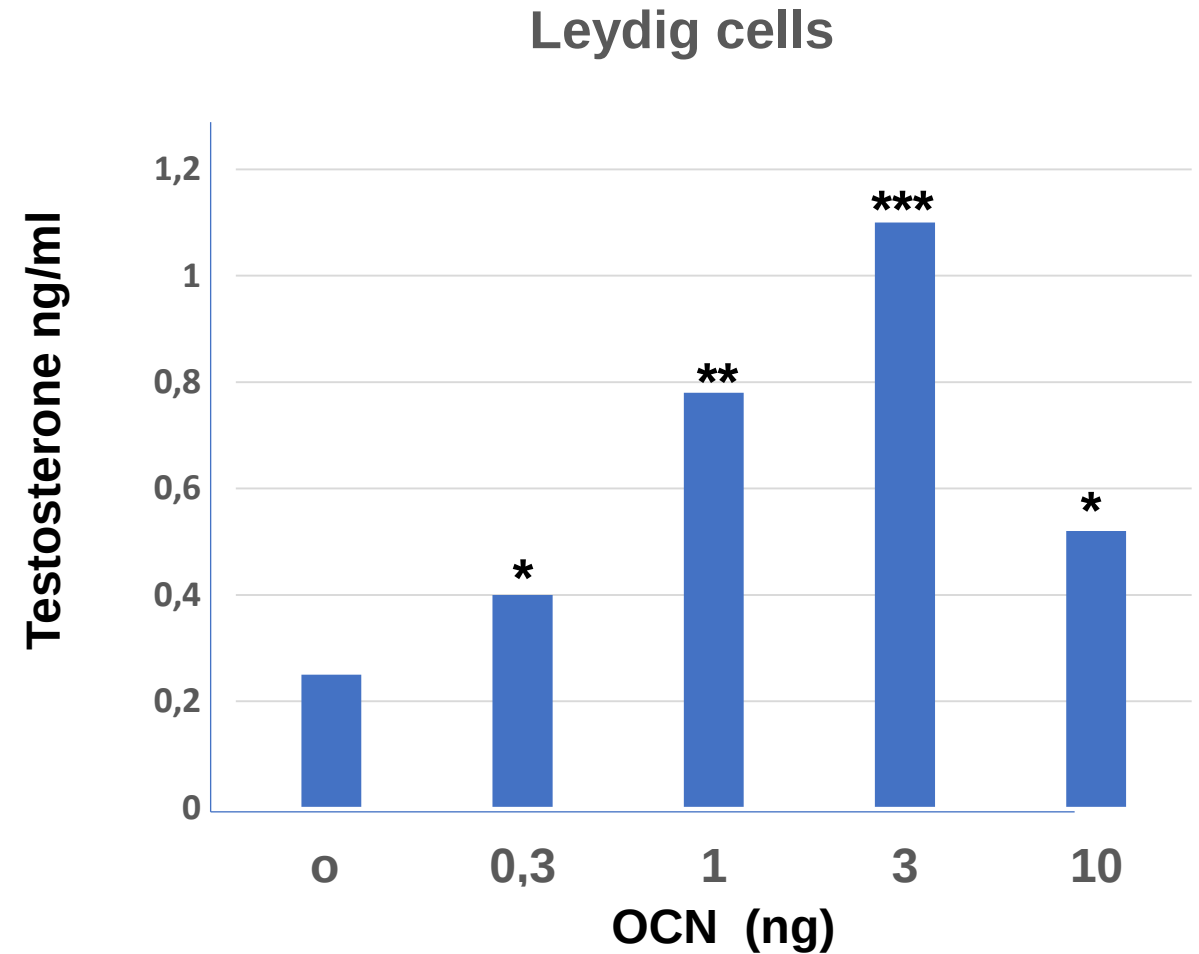




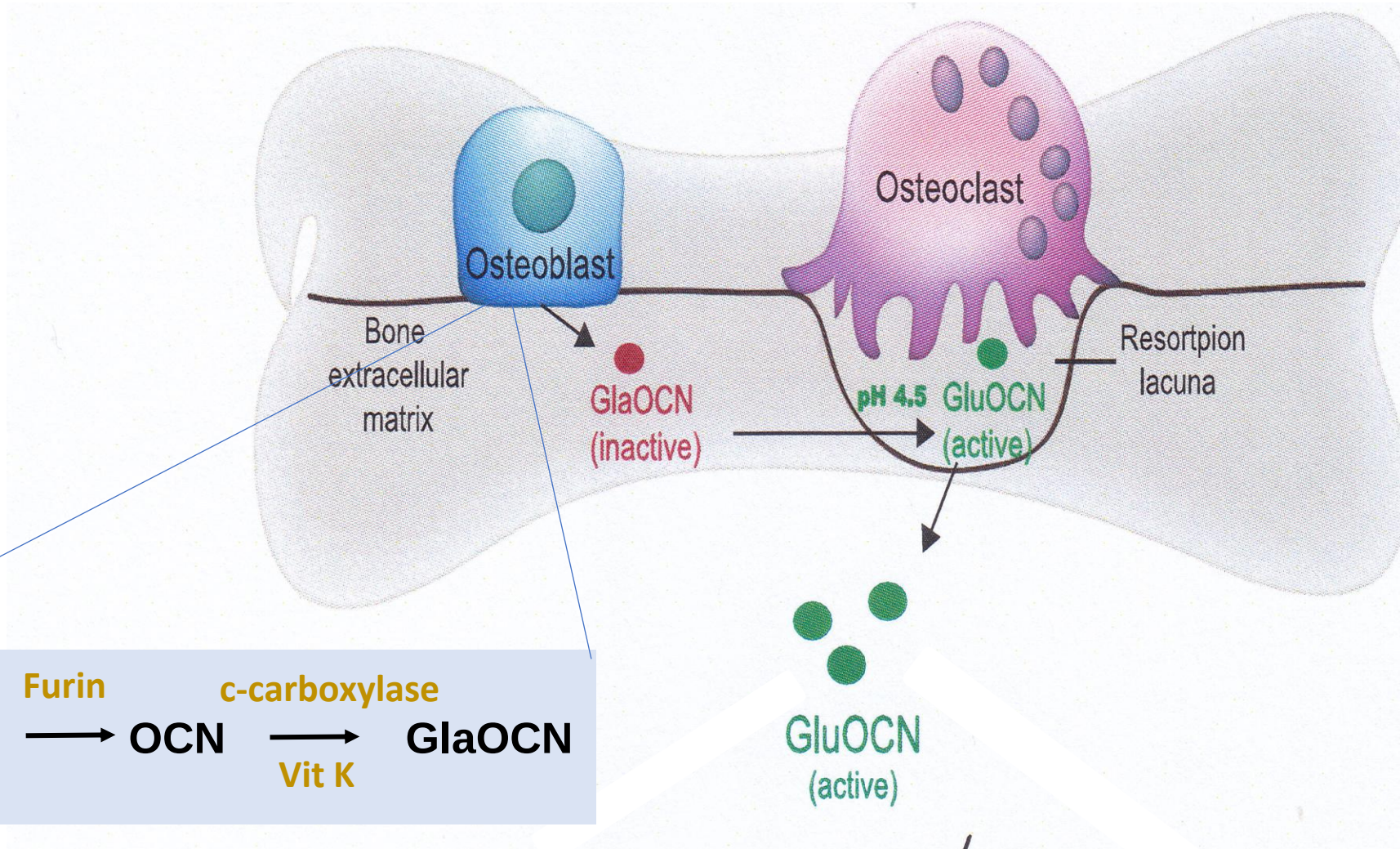
Επίδραση στην έκκριση τεστοστερόνης
από υπερκείμενα καλλιιεργειών
οστεοβλαστών

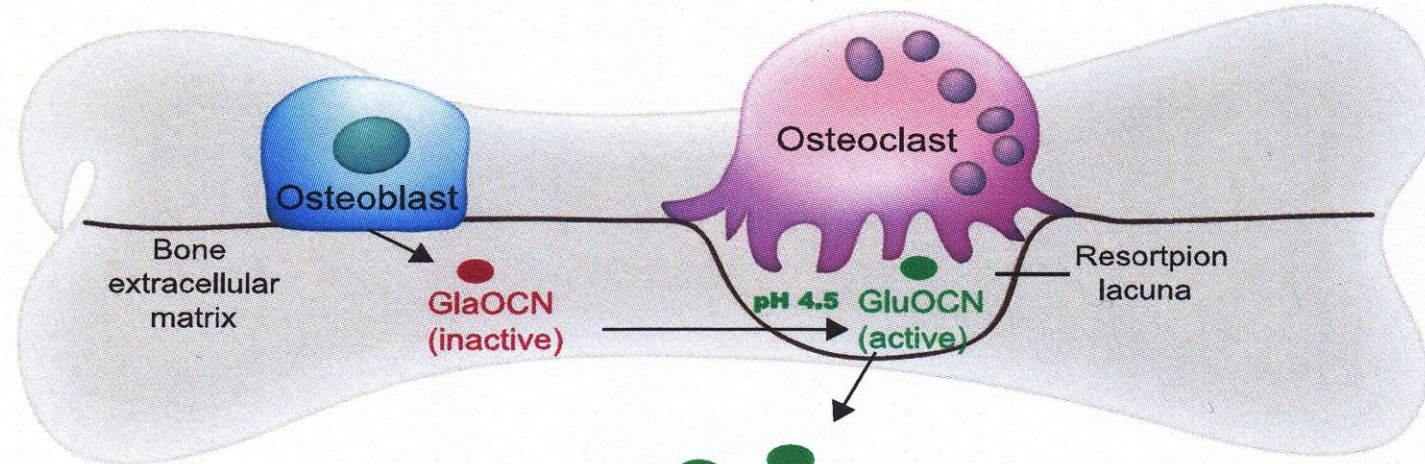


Δοσο-εξαρτώμενη αύξηση της τεστοστερόνης
υπό την επίδραση οστεοκαλσίνης

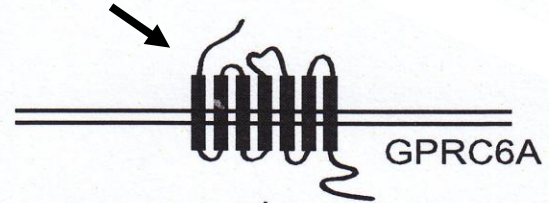


Φυσιολογία του μορίου της Οστεοκαλσίνης





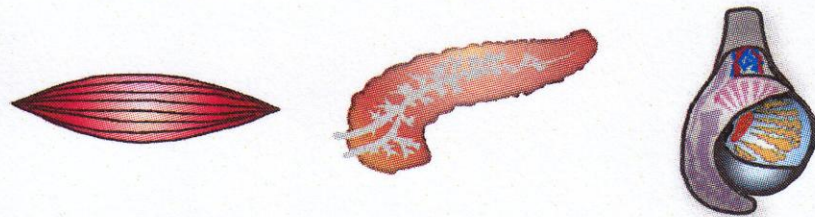
GluOCN
(active)



Muscle

Pancreas

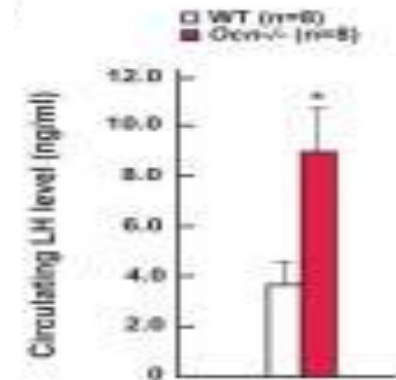
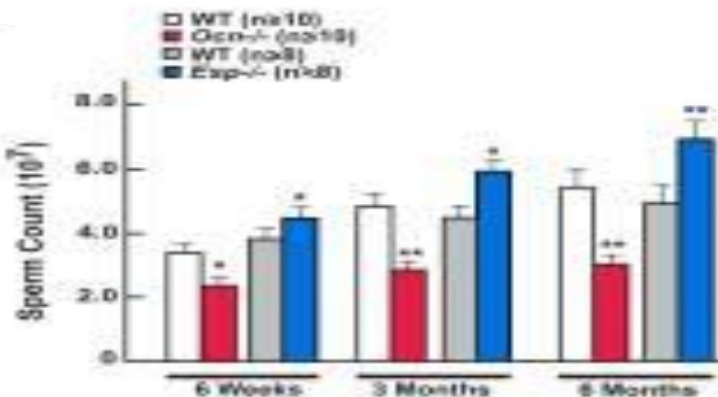
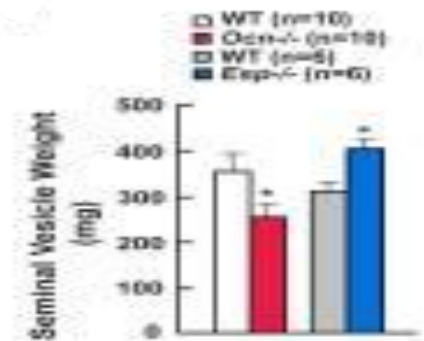
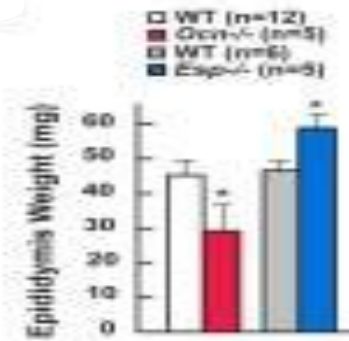
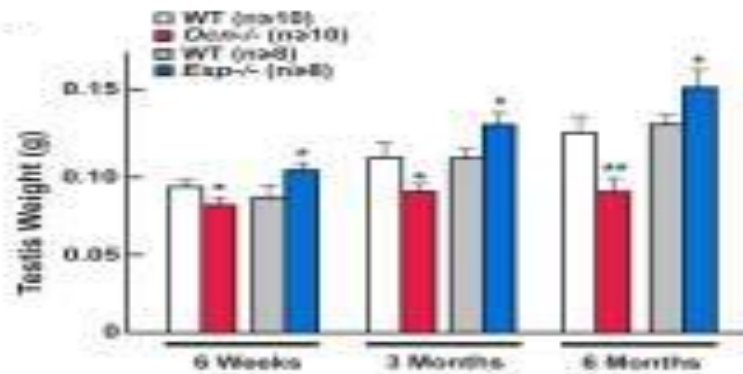
Testis



Η οστεοκαλσίνη ασκεί ευνοϊκή δράση στην ορχική λειτουργία

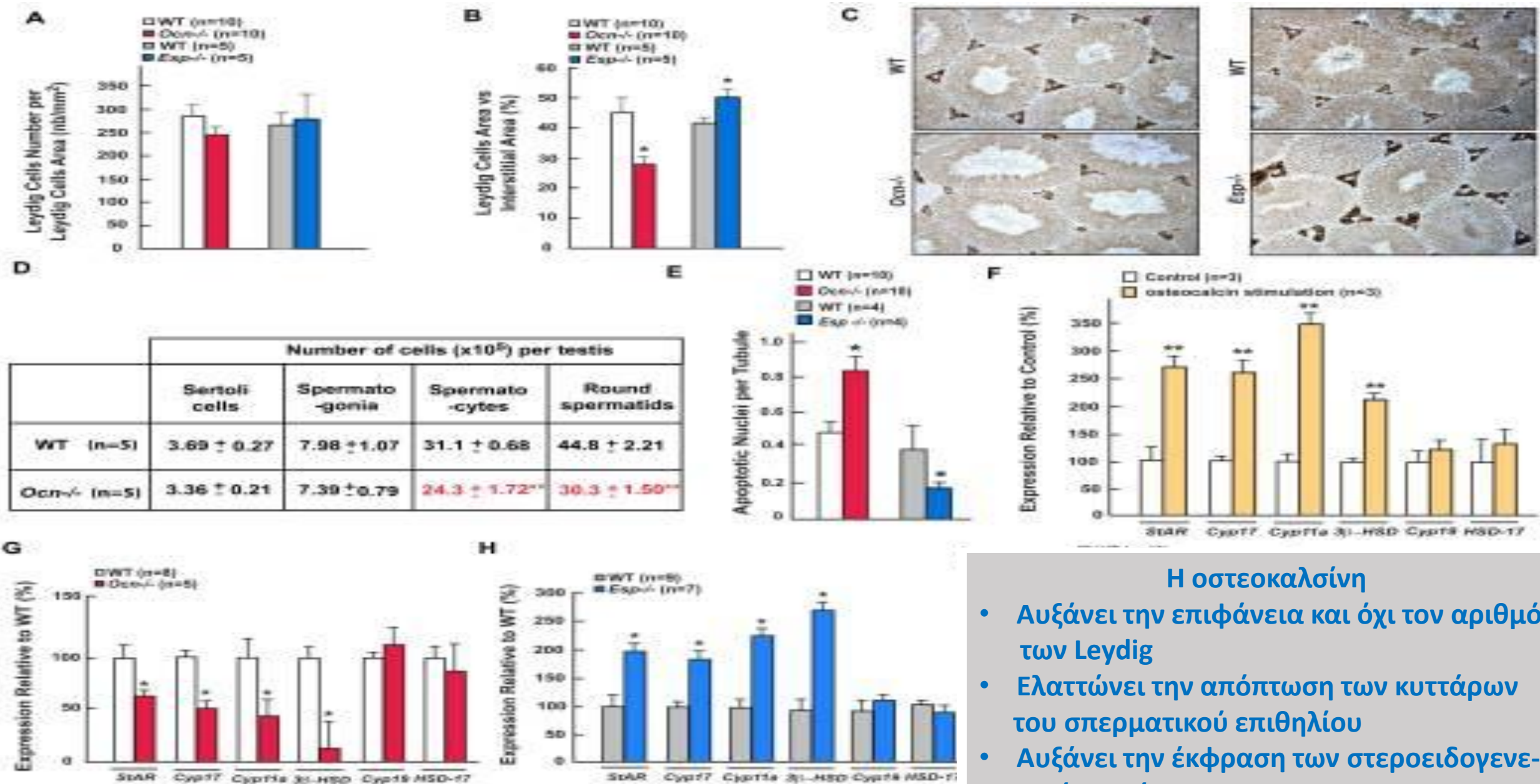
Μελέτη σε ποντίκια

απάλειψη του γονιδίου της οστεοκαλσίνης ($OCN^{-/-}$) = Ελάττωση οστεοκαλσίνης
υπερέκφραση ($ESP^{-/-}$) = Αύξηση οστεοκαλσίνης



Oury, F. et al. Cell 144, 796–809, 2011.

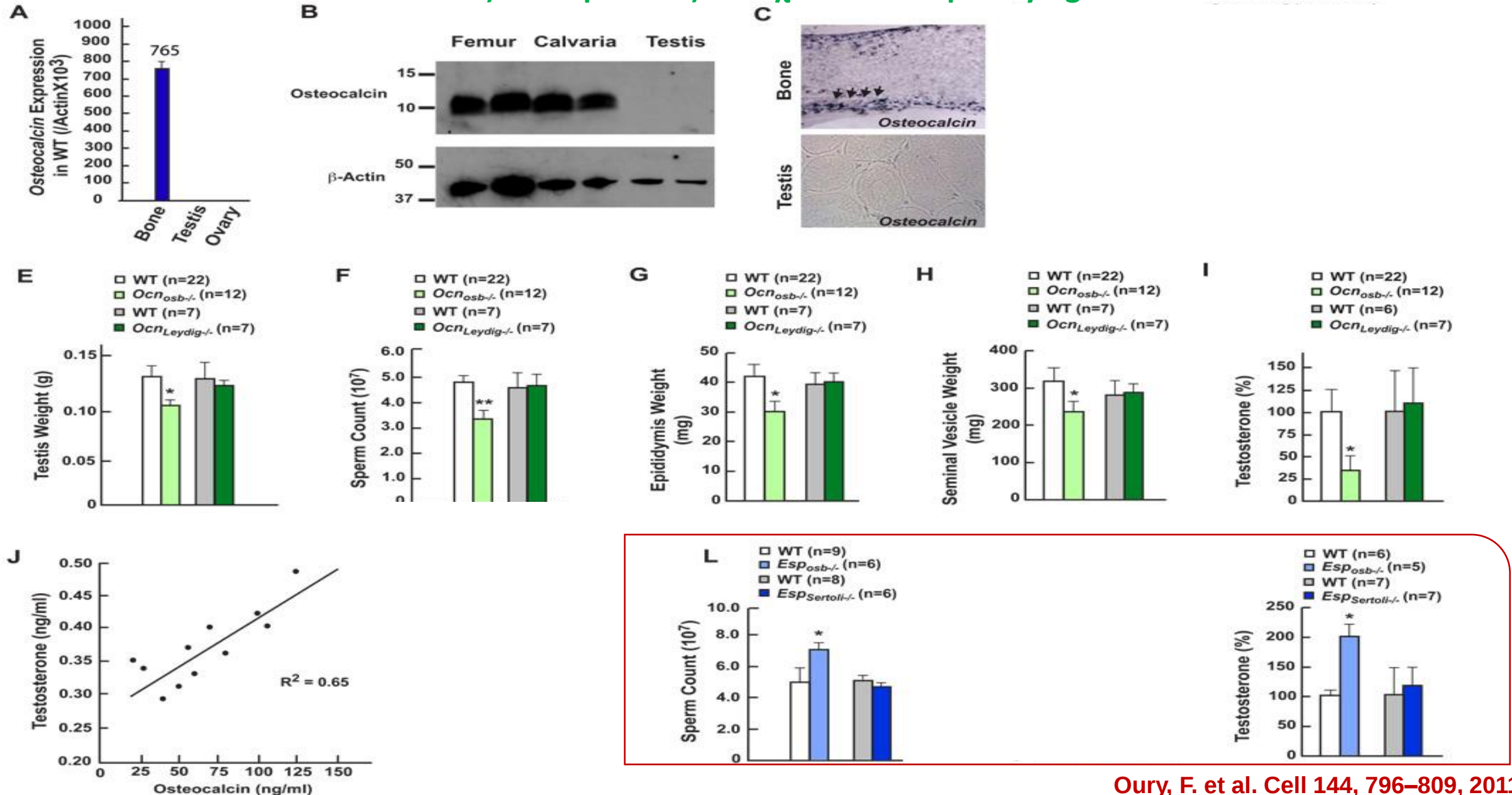
Δράσεις της οστεοκαλσίνης σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο στα κύτταρα Leydig



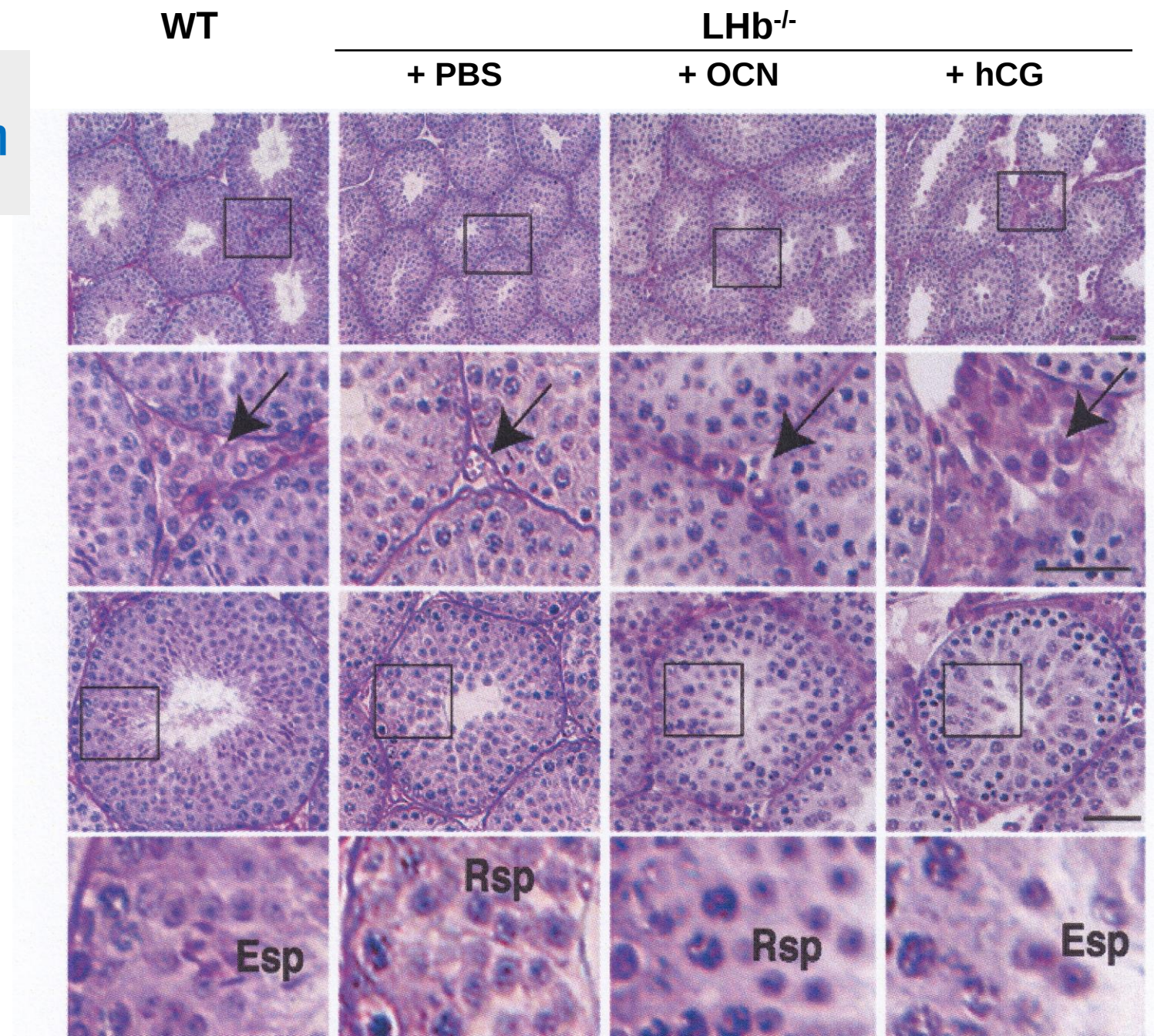
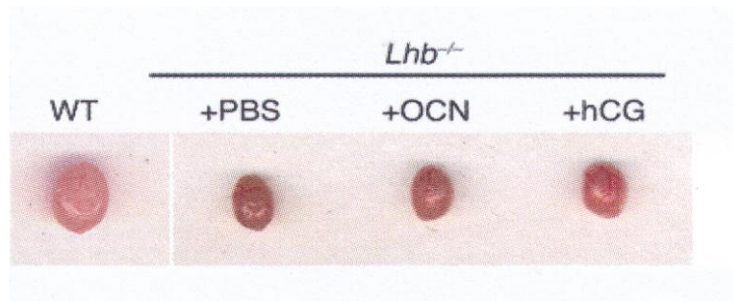
Η οστεοκαλσίνη

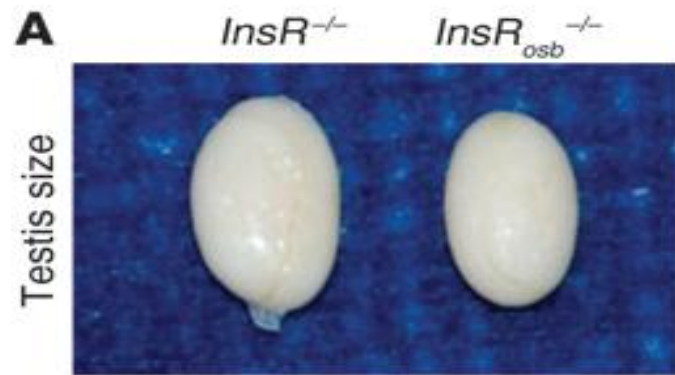
- Αυξάνει την επιφάνεια και όχι τον αριθμό των Leydig
- Ελαττώνει την απόπτωση των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου
- Αυξάνει την έκφραση των στεροειδογενετικών ενζύμων

Η οστεοκαλσίνη προάγει την γονιμότητα του άρρενος μέσω της έκφρασης της στους οστεοβλάστες και όχι στα κύτταρα Leydig

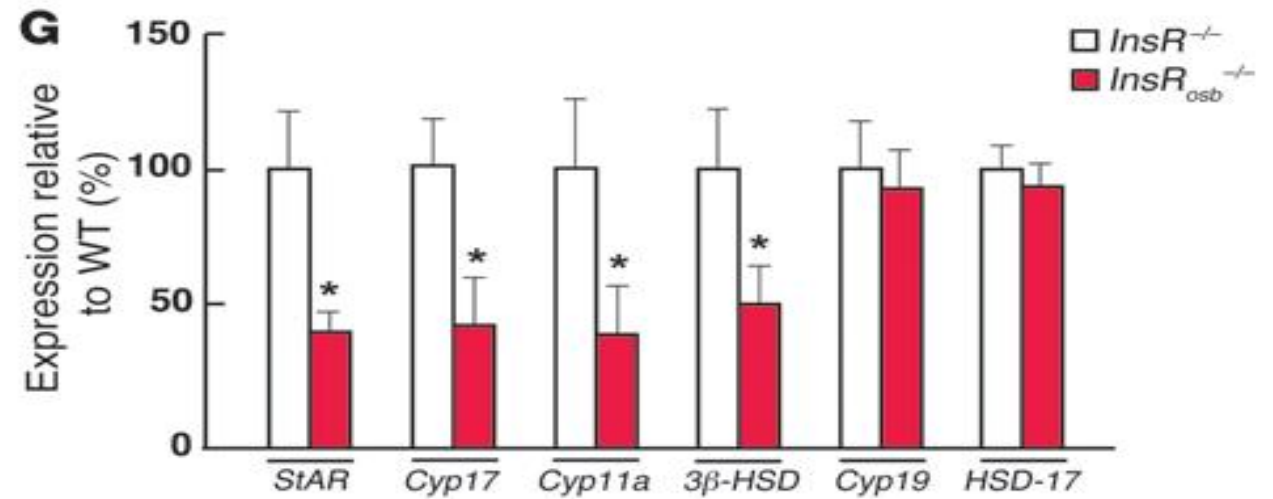
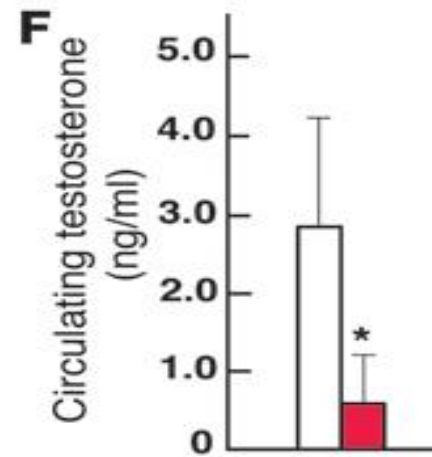
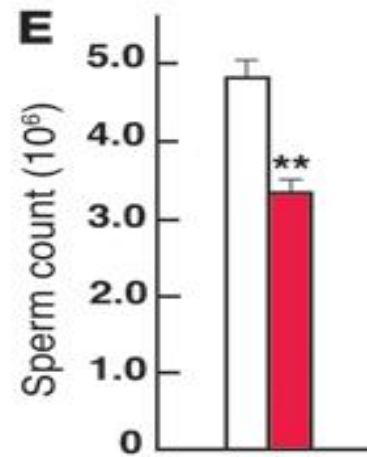


Η δράση της LH είναι αναγκαία για την ευνοϊκή επίδραση της OCN στη σπερματογένεση





Η δράση της ινσουλίνης στους οστεοβλάστες προάγει την παραγωγή τεστοστερόνης και την σπερματογένεση



Άρρενα διαγονιδιακά ποντίκια με απουσία του υποδοχέα ινσουλίνης στους Οστεοβλάστες

Σε σύγκριση με φυσιολογικά ποντίκια παρουσιάζουν:

- Χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης
- Αυξημένα επίπεδα LH
- Μικρότερο όγκο και βάρος όρχεων
- Ελαττωμένο βάρος επιδιδυμίδων και σπερματοδόχων κύστεων
- Χαμηλότερο αριθμό σπερματοζωαρίων
- Ελαττωμένη έκφραση στεροειδογενετικών ενζύμων στα κύτταρα Leydig

Εικόνα παρόμοια με εκείνη αρρένων ποντικών με απάλειψη του γονιδίου της οστεοκαλσίνης ή του υποδοχέα της

Άρρενα διαγονιδιακά ποντίκια με συνδυασμένη μετάλλαξη:

α) του υποδοχέα ινσουλίνης στους οστεοβλάστες και

β) του γονιδίου της οστεοκαλσίνης ή του υποδοχέα της (GPRC6A)

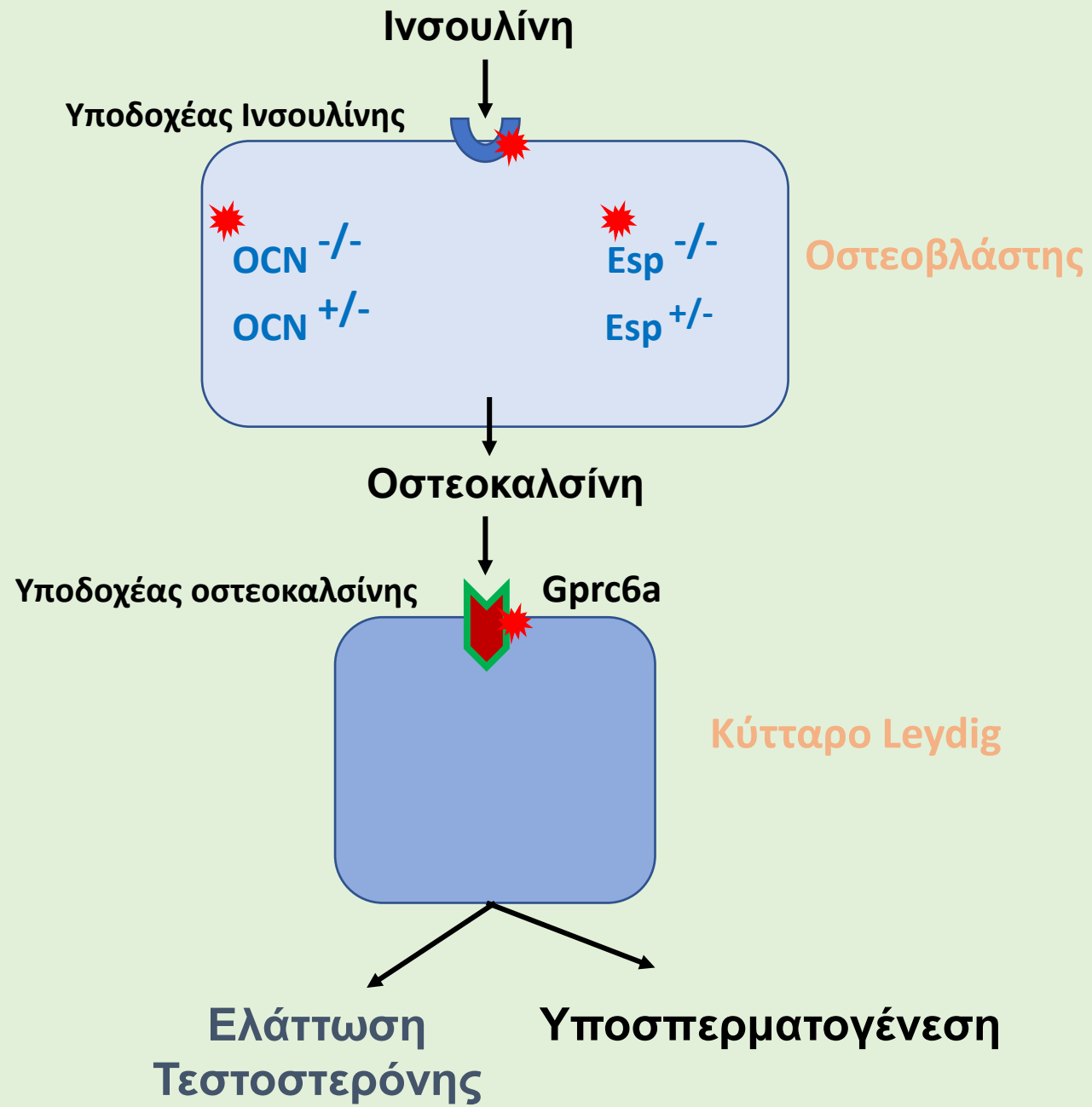
παρουσιάζουν παρόμοια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. δηλαδή :

- Μικρότερο όγκο και βάρος όρχεων
- Χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης
- Ελαττωμένο βάρος επιδιδυμίδων και σπερματοδόχων κύστεων
- Χαμηλότερο αριθμό σπερματοζωαρίων
- Ελαττωμένη έκφραση στεροειδογενετικών ενζύμων στα κύτταρα Leydig

Oury F, et al. *Cell*. 2011;144:796–809.

Pi M, et al. *PLoS One*.2008;3:e3858.

Oury A et al. *J Clin Invest*. 2013;123:2421–2433



1700 Υπογόνιμοι άνδρες

Λήψη DNA από 59

Ηλικία 32-49

Αρ σπερματοζωαρίων $<5 \times 10^6$

Αυξημένη LH

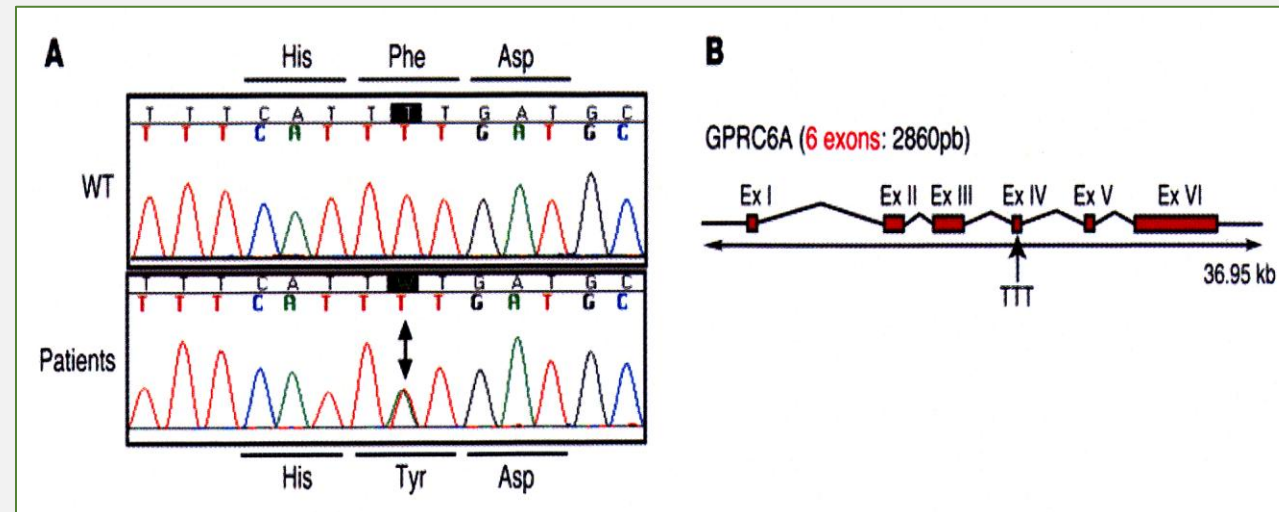
Δυσανάλογα φυσιολογική ή ελαττωμένη τεστοστερόνη

Καρυότυπος

Αλληλούχιση των γονιδίων

- Οστεοκαλσίνης
- *GPRC6A*

2 ασθενείς είχαν στο εξόνιο 4 αλλαγή T σε A
και αλλαγή ενός αμινοξέος



Τα ευρήματα υποδηλώνουν την ύπαρξη :

- άξονα παγκρέατος – οστών - όρχεων

που παρεμβαίνει στην ρύθμιση της ανδρικής γονιμότητας
παράλληλα με τον γνωστό

- άξονα υποθαλάμου – υποφύσεως – όρχεων

