

Παρακρινική και αυτοκρινική ρύθμιση της ορχικής λειτουργίας (Ανδρογόνα- Οιστρογόνα, ανασταλτίνη-B, ΑΜΗ, Ινσουλινόμορφος παράγοντας-3)

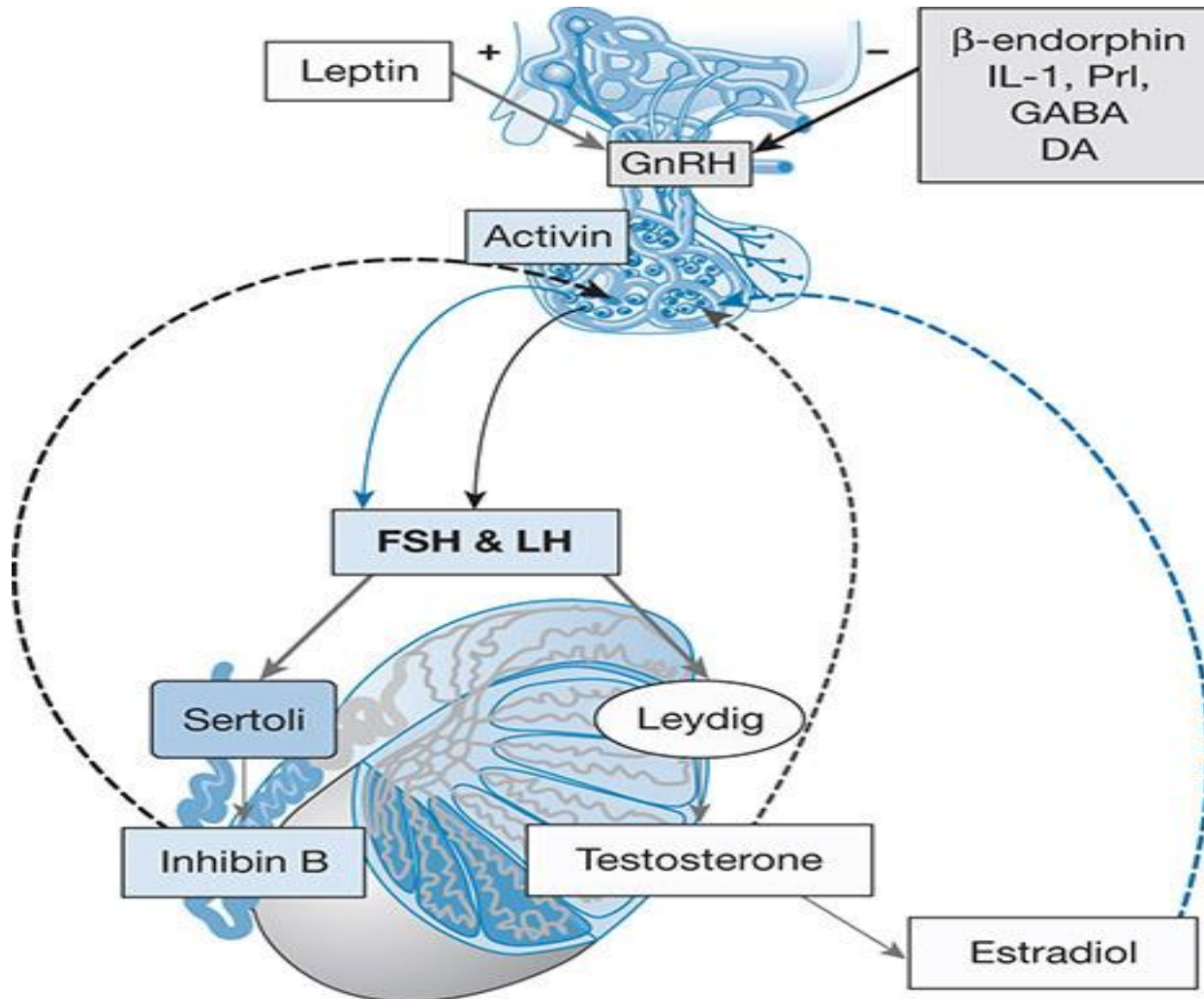
Ε. Μπίλλα

Ενδοκρινολόγος

Κλινικός ανδρολόγος (EAA certified)

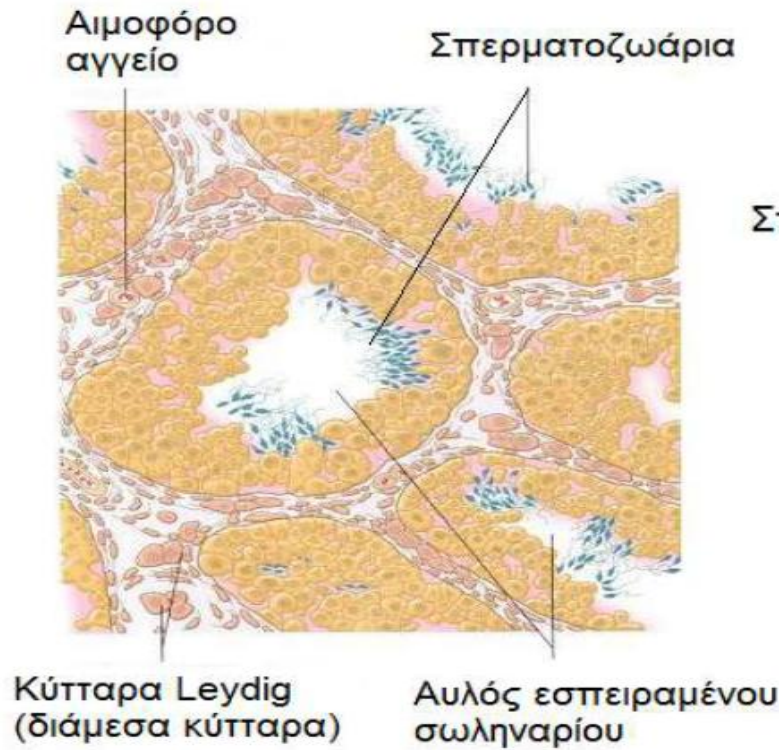
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ρύθμιση ορχικής λειτουργίας

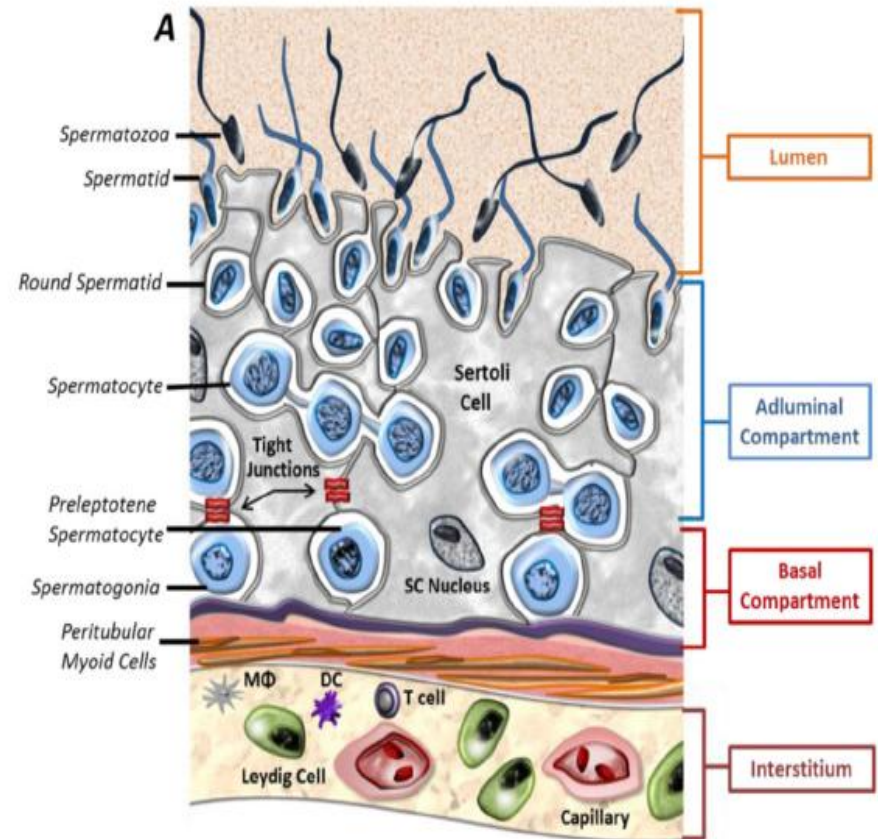


Source: Patricia E. Molina: *Endocrine Physiology*, 5e
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Ιστολογία όρχεος

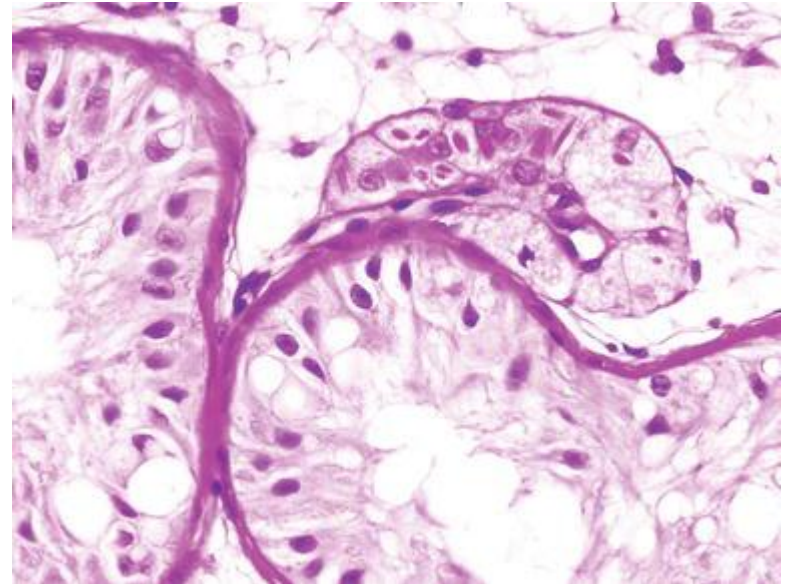


Σ



Επιδράσεις των κυττάρων Sertoli των γεννητικών κυττάρων στα Leydig

- Τα σπερματικά σωληνάρια επηρεάζουν την αύξηση & τη λειτουργία των κυττάρων Leydig
- Η μορφολογία των κυττάρων Leydig εξαρτάται από το είδος των γεννητικών κυττάρων στο παρακείμενο κύτταρο Sertoli
- Η απουσία γεννητικών κυττάρων στο γειτονικό σπερματικό σωληνάριο οδηγεί σε γρηγορότερη υπερπλασία των κυττάρων Leydig.
- Συγκεκριμένα στάδια του κύκλου του σπερματικού επιθηλίου αυξάνουν την ικανότητα παραγωγής T από τα κύτταρα Leydig



I. Huhtaniemi & J. Toppari. Tissue Renin-Angiotensin Systems. 1995

Επιδράσεις στα κύτταρα Sertoli

- Η έκκριση παραγόντων από τα κύτταρα Sertoli επηρεάζεται από το είδος το γεννητικών κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου
- Τα περιωληναριακά κύτταρα εκκρίνουν παράγοντες που προάγουν την ωρίμανση των κυττάρων Sertoli.
- Τα κύτταρα Leydig με την έκκριση T επάγουν την ωρίμανση των περιωληναριακών , των κυττάρων Sertoli & τη σπερματογένεση

Weinbauer JF & Wessels J Andrologia(1999;31:249-262

Επικοινωνία των κυτταρικών πληθυσμών

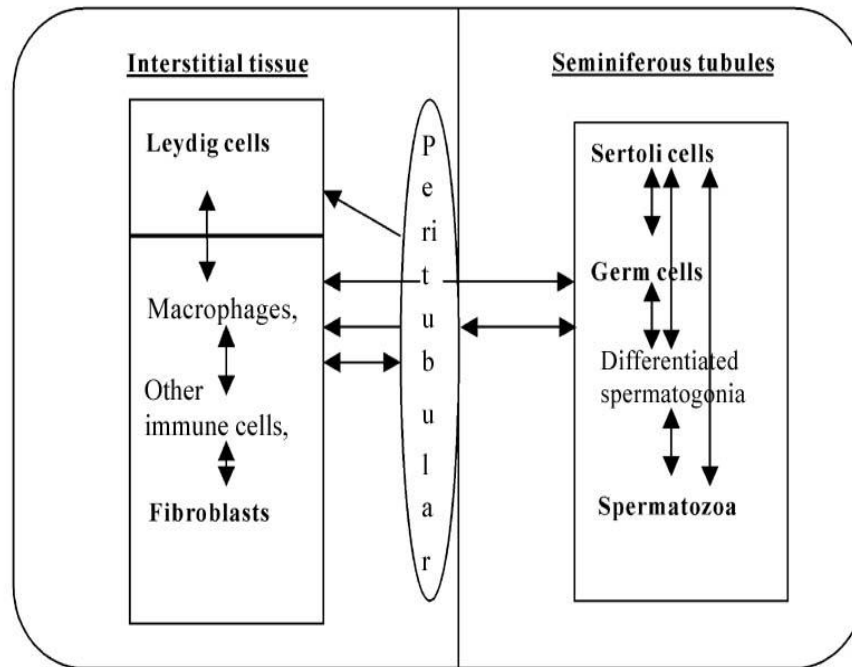
Leydig
T, INL3, E₂ Κυττοκίνες (IL-1, IL6), Ουσία P, ένζυμα σύνθεσης κατεχολαμινών, αυξητικοί παράγοντες (FGF, EGF, PDGF PGF), ωκυτοκίνη, ρενίνη, ADH

Μακροφάγα, λεμφοκύτταρα

Κυττοκίνες IL-1, IL-6, INF, TNFa

Μαστοκύτταρα

Τρυπτάση, ισταμίνη



Περिसωληναριακά

Αυξητικοί παράγοντες (NGF, κα.)

Κυττοκίνες (πχ. IL-1, LIF)

Sertoli

Κυττοκίνες (IL-1, TGF α, β) Αυξητικοί παράγοντες (SCF, IGF-I), Lactate, TF, ABP, PA, FSH-cAMP ορμόνες (**INH, ακτιβίνη, AMH, οιστραδιόλη**) οπιοειδή, PG, μόρια προσκόλλησης, πρωτείνες συνδέσεων

Γεννητικά κύτταρα

Αυξητικοί παράγοντες (FGF, NGF, TGF α, TGF β)

Κυττοκίνες (IL-1, IL-2, IL-6, IFN)

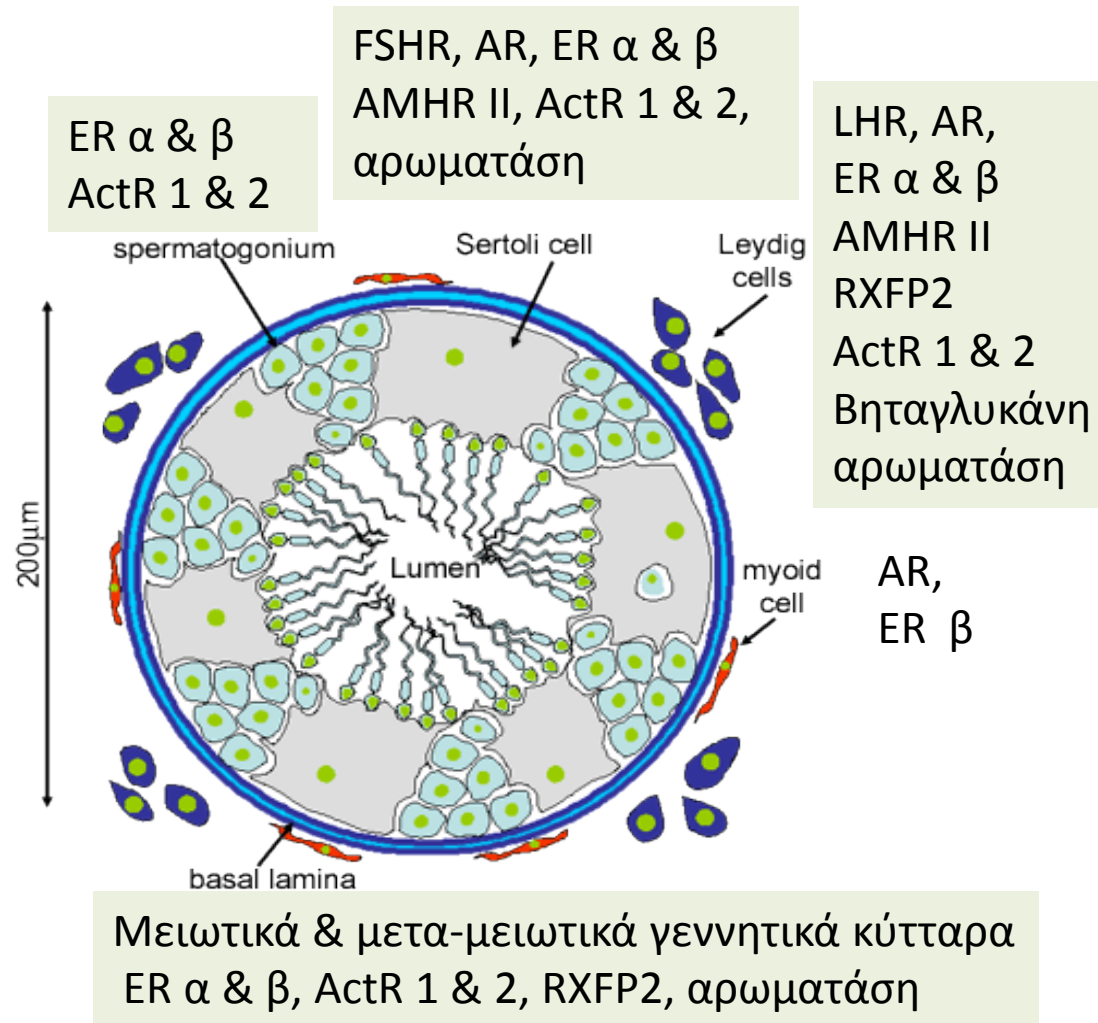
E₂, ακτιβίνη

Ενδο-ορχικές συγκεντρώσεις > συγκεντρώσεις ορού

- T (80-100 φορές)
- E2 (50%)
- AMH
- INSL 3 (14 φορές)
- INH –B

Saez JM (1994) Endocr Rev.
Bay et al. JCEM.2005;90:3410–3418.)

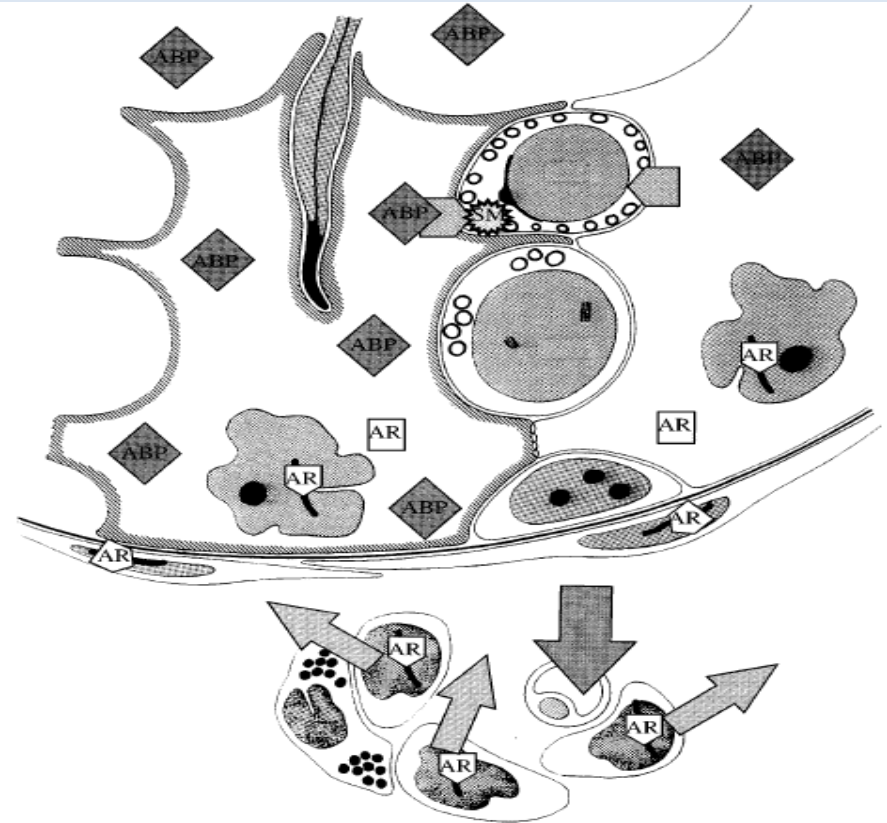
Υποδοχείς των παραγόμενων ορμονών στα ίδια & γειτονικά κύτταρα



Τεστοστερόνη

➤ Η δράση της Τ γίνεται μέσω του AR

- AR στα κύτταρα Leydig, Sertoli, περιωληναριακά κύτταρα
- Σταθερή η έκφραση του AR στα Leydig & τα περιωληναριακά.
- Κυκλική στα κύτταρα Sertoli ανάλογα με τα στάδια της σπερματογένεσης



Schlatt et al, Eur J Endocrinol. 1997

Αυξημένη κατά την έναρξη της μείωσης, στο στάδιο της σπερμιογένεσης και της απελευθέρωσης των ώριμων σπερματίδων

Μέγιστη έκφραση στο στάδιο III

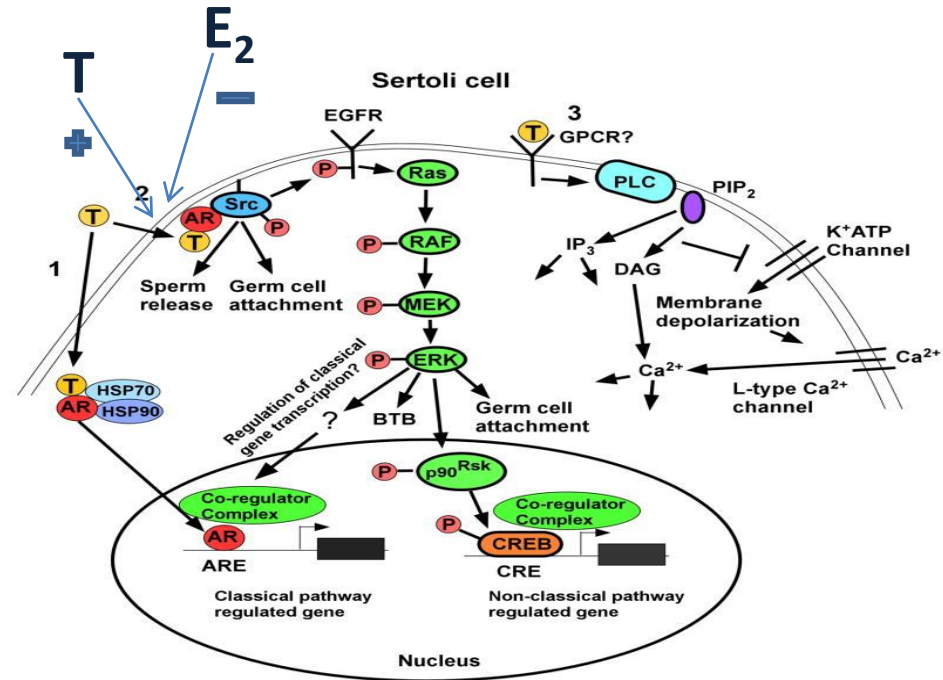
Ανδρογονικοί υποδοχείς

- Η Τ επάγει την έκφραση των AR

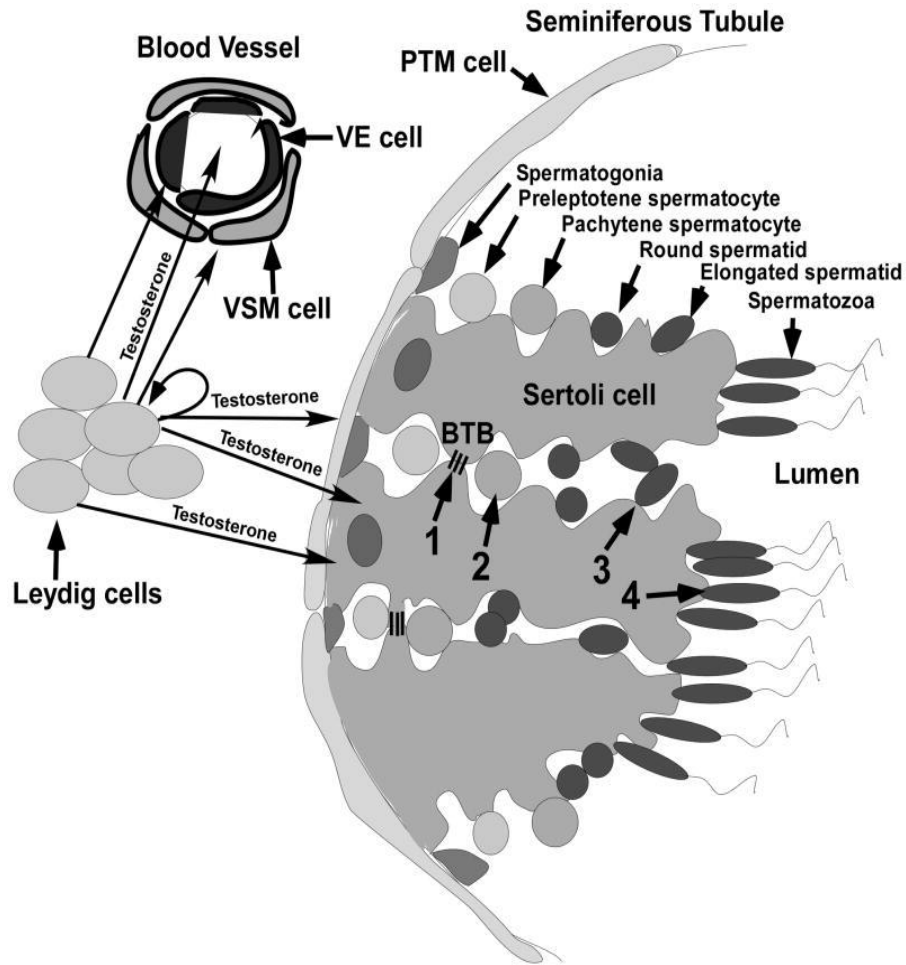
στα κύτταρα Leydig προεφηβικά
& στα ώριμα κύτταρα Sertoli,

- Η E_2 μειώνει την έκφραση των AR

στα κύτταρα Sertoli



Τοπική παρακρινική/ αυτοκρινική/ εντρακρινική δράση Τ



■ Προάγει την ωρίμανση

των περιωληναριακών κυττάρων & των κυττάρων **Sertoli**

■ Αναστέλλει την έκκριση της AMH

■ Διεγείρει την παραγωγή

αυξητικών παραγόντων, προσκολλητικών μορίων, κιτοκινών, πρωτεϊνών μεταφοράς θρεπτικών συστατικών από το κύτταρο **Sertoli**

■ Απαραίτητη για

- την είσοδο των σπερματοκυττάρων στη μείωση
- Ωρίμανση σπερματίδων
- Απελευθέρωση σπερματίδων
- Ανακατασκευή του αιματορχικού φραγμού (ανακύκλωση των δεσμευτικών πρωτεϊνών)

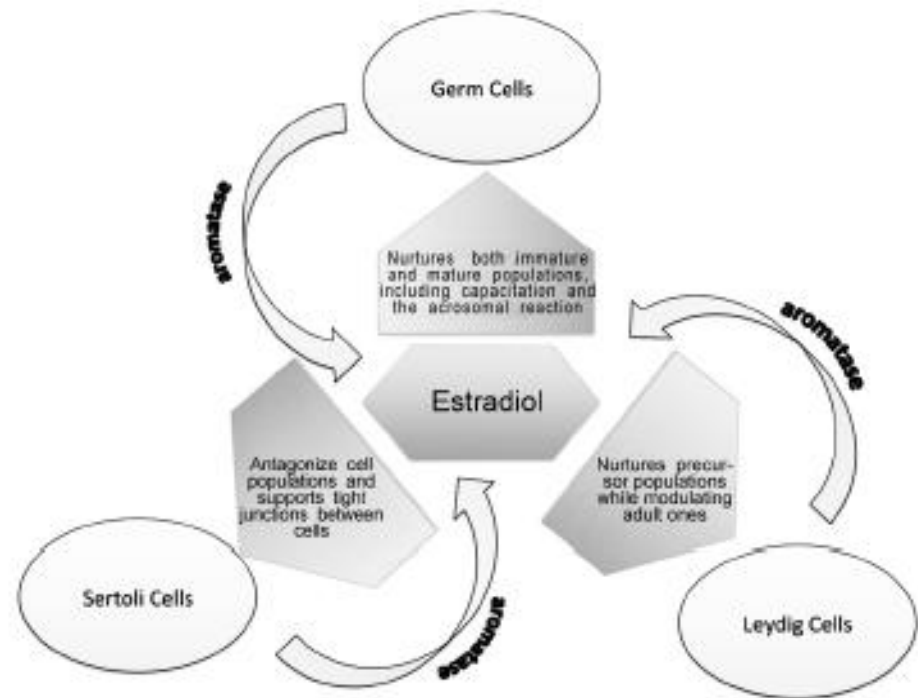
■ Τροποποιεί τη δράση των κυττάρων **Leydig**

Οιστραδιόλη (E_2)

➤ Προέρχεται από την αρωματοποίηση της Τ

➤ Αρωματάση της οιστραδιόλης

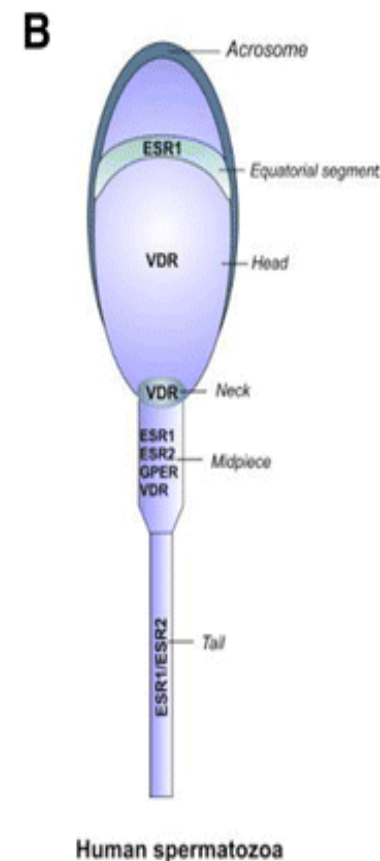
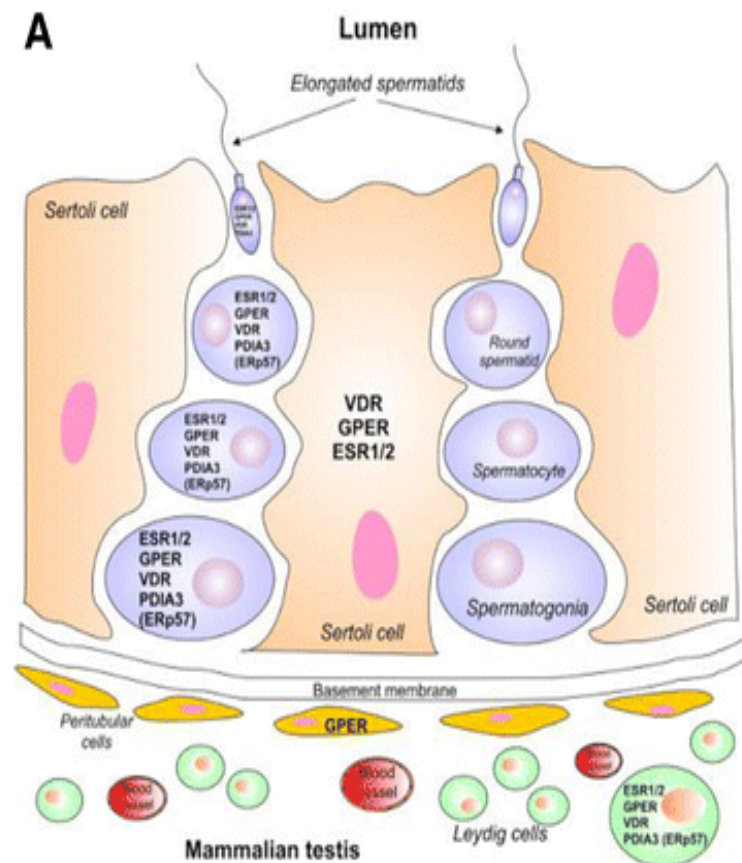
- Στα κύτταρα Leydig
- κύτταρα Sertoli
- Σπερματοκύτταρα στο στάδιο της παχυταινίας
- Στρογγυλές & επιμηκυσμένες σπερματίδες



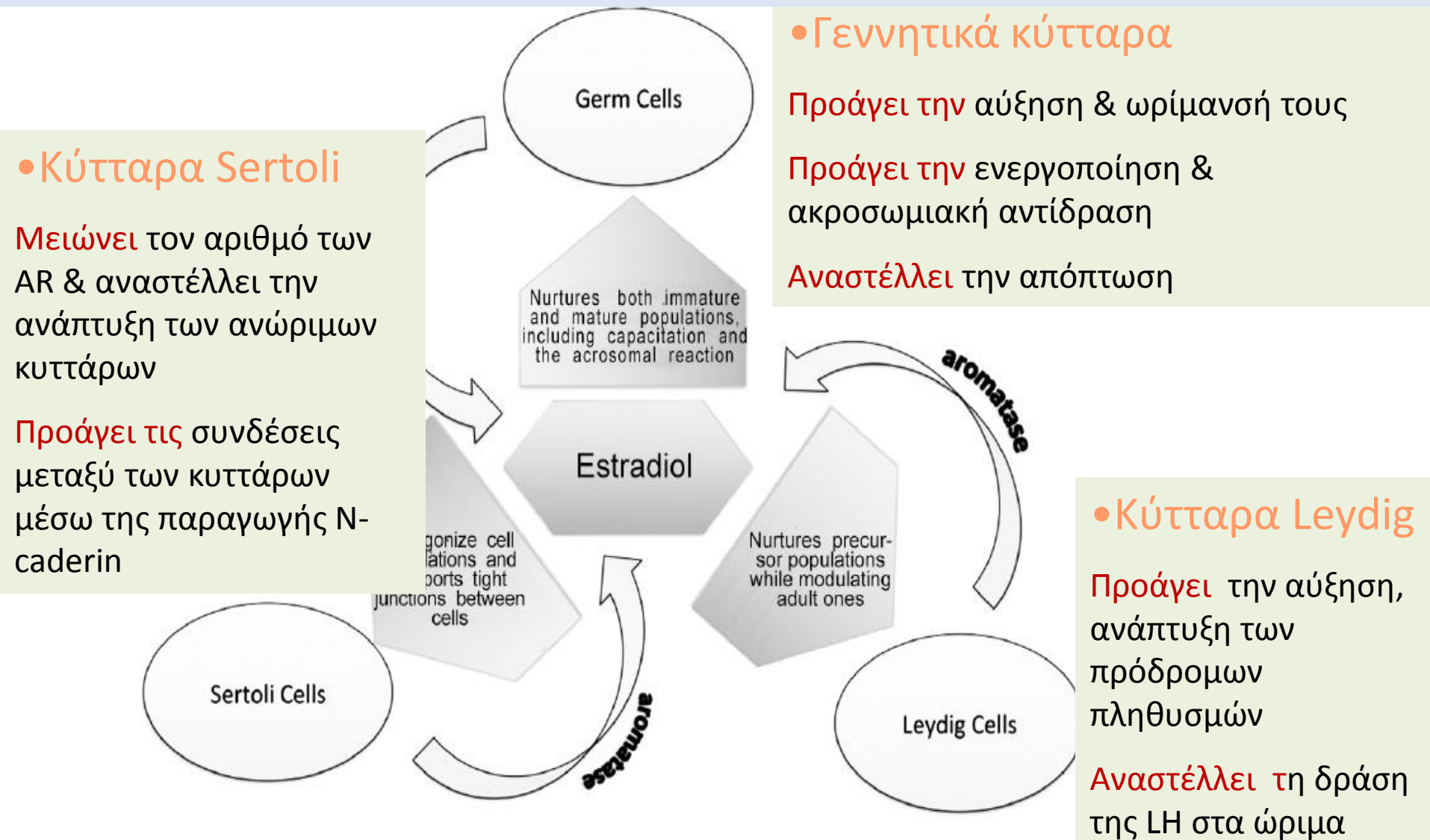
➤ Η δράση της E_2 γίνεται μέσω των ERs α & β

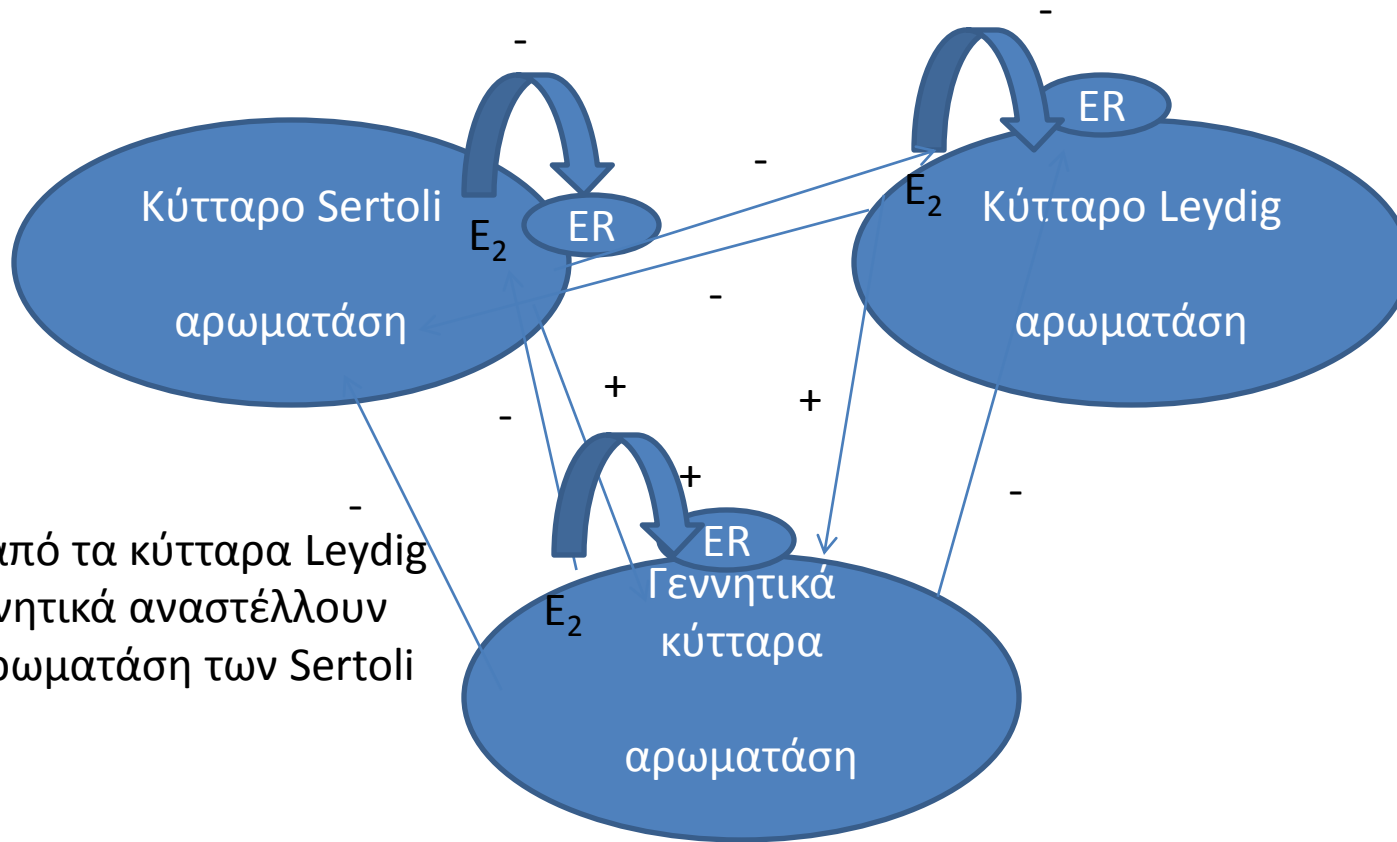
■ ERα στα
κύτταρα Leydig,
απαγωγά σωληνάρια
επιδυδιμίδα
περισωληναριακά κύτταρα

■ ERβ στα
κύτταρα Sertoli
γεννητικά κύτταρα
απαγωγά σωληνάρια
επιδυδιμίδα



Τοπική παρακρινική/ αυτοκρινική/ εντρακρινική δράση E₂





Η E_2 από τα κύτταρα Leydig & γεννητικά αναστέλλουν την αρωματάση των Sertoli

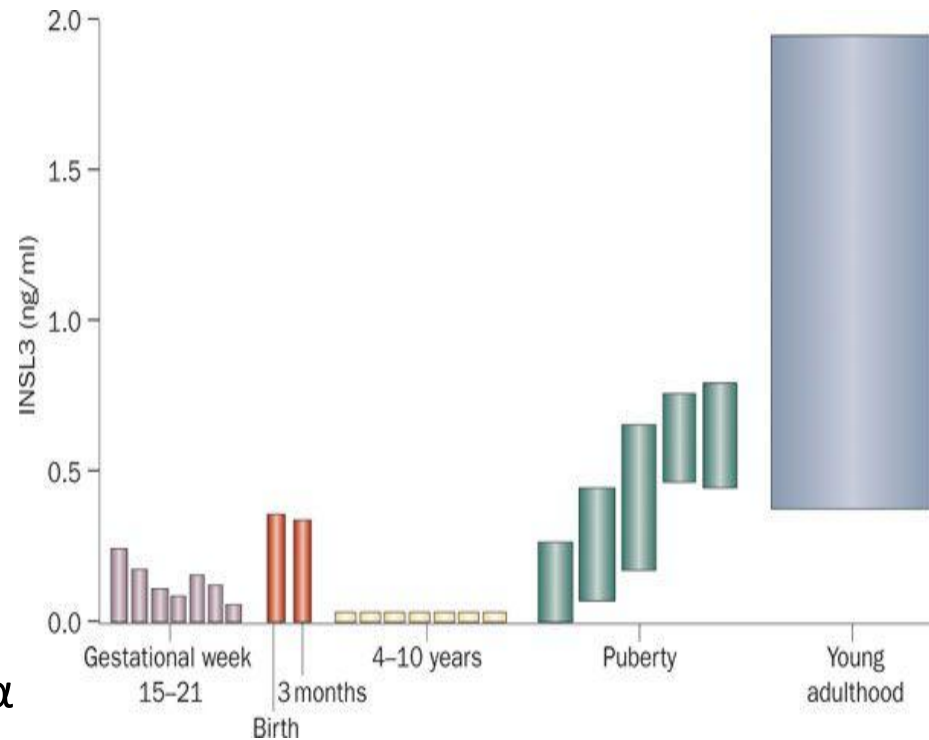
Ανασταλτική δράση στα κύτταρα Leydig & Sertoli

Ευνοϊκή δράση στα γεννητικά κύτταρα

Ινσουλινόμορφος παράγοντας 3 (INSL- 3)

- Ο INSL3 ανήκει στην οικογένεια των RXLP
- **Παράγεται** αποκλειστικά από τα κύτταρα Leydig
- Εκκρίνεται από αυτά χωρίς άμεση ταχεία ρύθμιση από τον Υ-Υ άξονα
- Όμως η μακροχρόνια δράση της LH είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των κυττάρων Leydig & την αύξηση των επιπέδων INSL3 μετά την εφηβεία
- **Η έκφρασή της αντικατοπτρίζει** τον κυτταρικό πληθυσμό & τη δραστηριότητα των κυττάρων Leydig.

Δείκτης της διαφοροποίησης & της λειτουργίας των κυττάρων Leydig



Bay & Andersson, Int J Androl 2011;34:97–109.;
Lee et al., Mol Cell Endocrinol 2012;362: 91–103.).
Sansone A et al. Andrology.2019;1-8

Bay K et al. Nat Rev Urol 2011; 8:187–196

➤ Η έκφρασή του ρυθμίζεται επίσης παρακρινικά & αυτοκρινικά από:

ενδο-ορχική T (αύξηση)
ενδο-ορχική E₂ (μείωση)

(μέσω της διέγερσης ή αναστολής
αντίστοιχα των μεταγραφικών
παραγόντων SF1 & NUR 77 του γονιδίου
του INSL3)

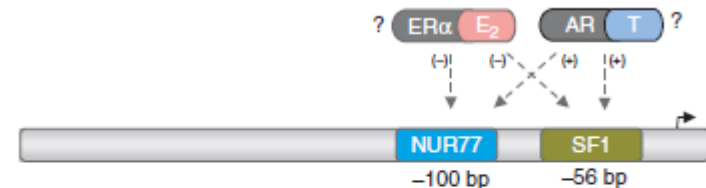


Figure 4 INSL3 regulation at the molecular level. Binding sites for the transcription factors SF1 and NUR77 have been described in the promoter region of the human INSL3 gene (Zimmermann *et al.*, 1998; Robert *et al.*, 2006). Additionally, testosterone (T) has been reported to stimulate and oestradiol (E₂) to inhibit INSL3 transcription in a, respectively, androgen receptor (AR) and oestrogen receptor α (ER α)-dependent fashion, involving the binding motifs for SF1 and NUR77 (Lague & Tremblay, 2008, 2009).

Τοπική παρακρινική δράση INSL3

➤ Η δράση του INSL3 μέσω του υποδοχέα του RFXP2/LGR8

■ RXFP2 στα

κύτταρα Leydig

γεννητικά κύτταρα (μειωτικά & μεταμειωτικά)

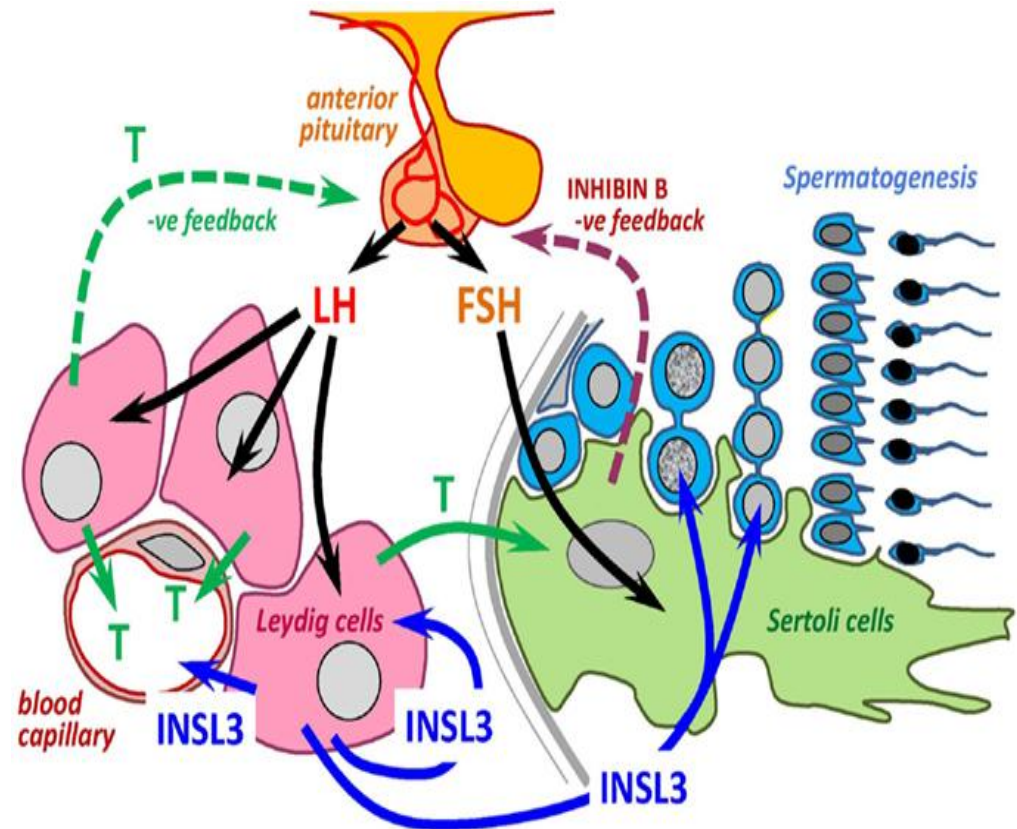
επιδιδυμίδες, σπερματικό πόρο
σπερματοδόχες κύστεις

Bay & Andersson, Int J Androl
2011;34:97–109

➤ Δράση

• Γεννητικά κύτταρα

Αναστέλλει την απόπτωσή τους



Ivell R et al. Front. Endocrinol.2014

Πιθανή δράση στην ωρίμανση &
μεταφορά του σπέρματος

Bay & Andersson, Int J Androl 2011;34:97–109

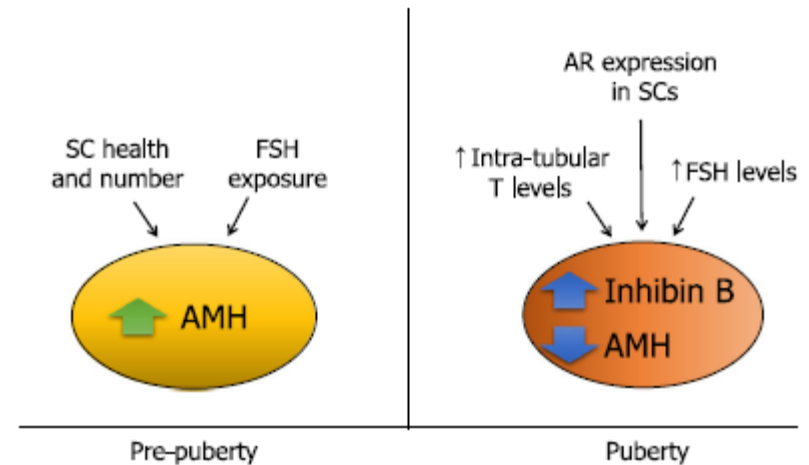
Αντιμυλέριος ορμόνη (AMH)

- Η AMH είναι ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη
- Ανήκει στην οικογένεια των TGF- β
- Εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli
- Η έκφρασή της εξαρτάται από την ωριμότητα των κυττάρων Sertoli

Δείκτης του αριθμού των ανώριμων κυττάρων Sertoli & της λειτουργίας τους

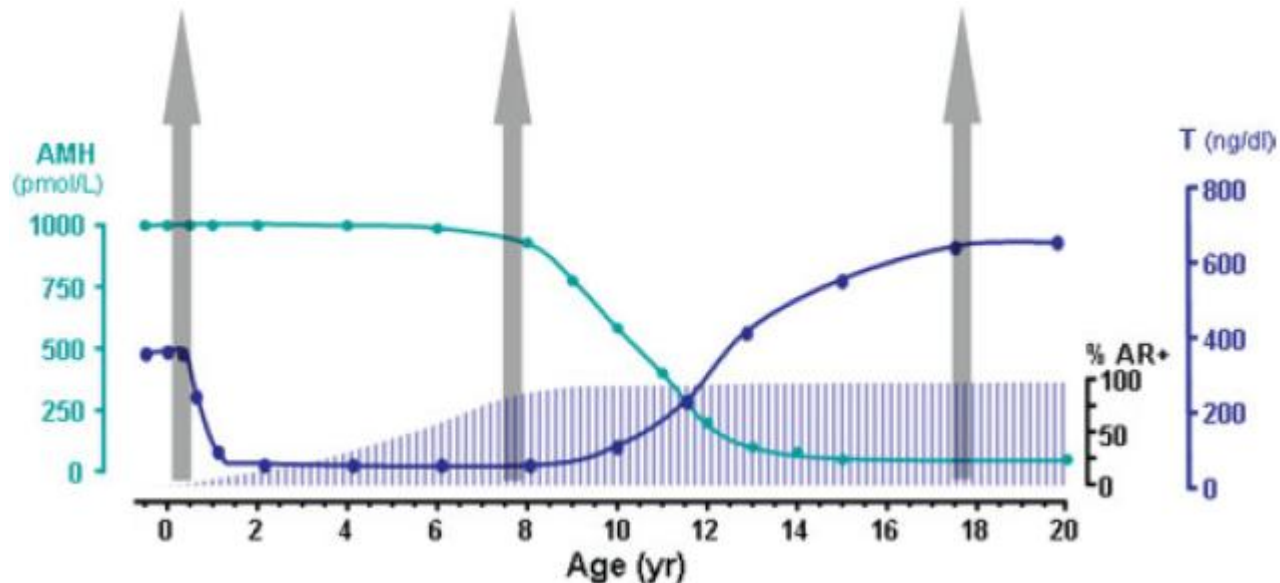
& ρυθμίζεται από 3 παράγοντες:
ενδο-ορχική T
FSH
έναρξη μείωσης των γεννητικών κυττάρων (ελάττωση)

- Μετά τη γέννηση τα επίπεδα της AMH αντικατοπτρίζουν την ισορροπία μεταξύ της διεγερτικής δράσης της FSH & της ανασταλτικής δράσης της T



Condorelli R et al. Endocrine.2018

Relationship between intratesticular androgen levels, androgen receptor (AR) expression and AMH in the human testis from fetal life to puberty.



Rey et al. Microscopy Research and Technique. 2009;72:787–795

Η AMH εκκρίνεται προς τη βασική μεμβράνη & προς τον αυλό των σπερματικών σωληναρίων.

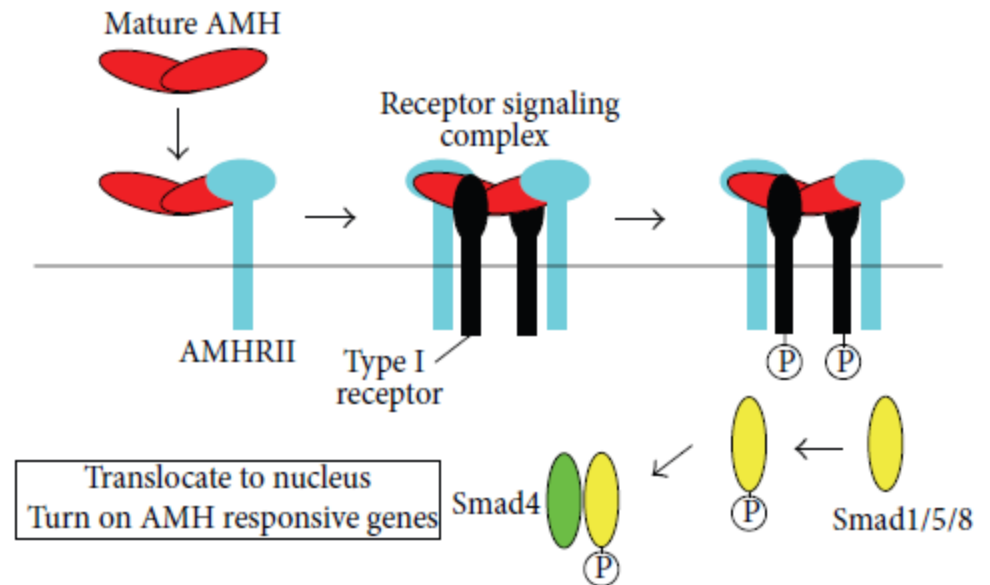
Μετά την εφηβεία εκκρίνεται κυρίως προς τον αυλό

Rey R. TEM.1998;9(7)

➤ Η δράση της AMH γίνεται μέσω του AMHR II

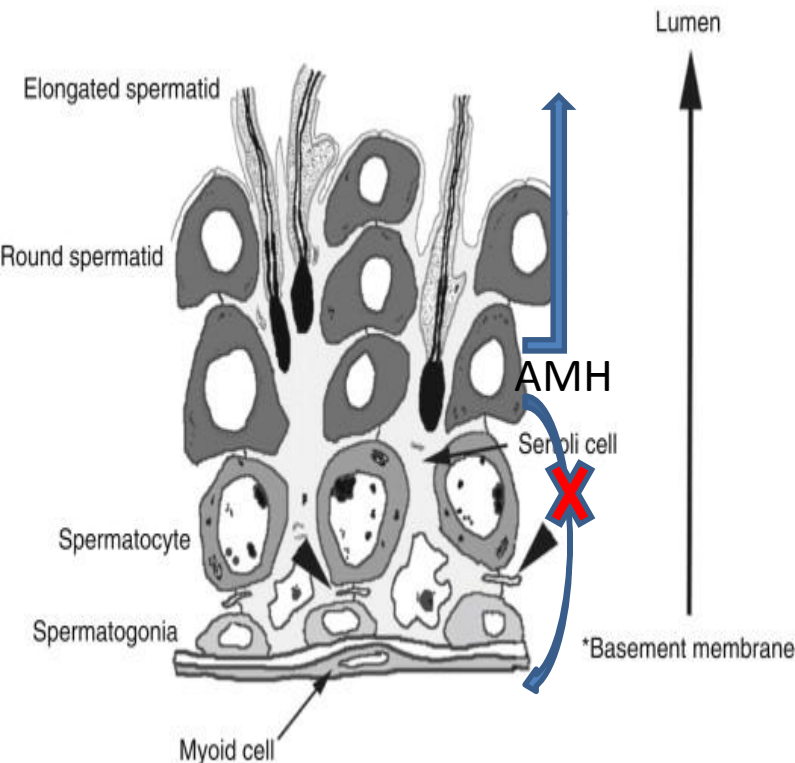
- AMHR II στα

κύτταρα Leydig,
κύτταρα Sertoli



Josso N etal. International Journal of Endocrinology. Volume 2013, Article ID 674105, 12 pages

Τοπική παρακρινική/ αυτοκρινική δράση AMH



■ Κύτταρα Leydig

Αναστέλλει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών σε κύτταρα Leydig

Αναστέλλει την έκφραση των LHR in vitro

Αναστέλλει τη στεροειδογένεση

■ Κύτταρα Sertoli

Αναστέλλει τη δράση της αρωματάσης

■ Γεννητικά κύτταρα

Πιθανή δράση στη σπερματογένεση

Πιθανή δράση στην κινητικότητα

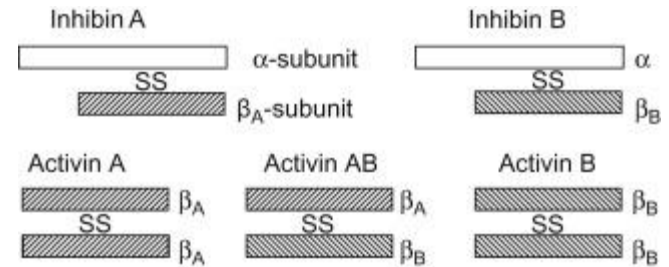
Fenichel P et al. Hum Reprod 1999. 14: 2020-2024.
Weinbauer JF & Wessels J Andrologia.1999;31:249-262
Rey R. TEM.1998;9(7)

Ανασταλτίνη Β (INH-B)

➤ Η INH- B είναι ετεροδιμερής γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην κατηγορία των TGF β

➤ Παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από τα κύτταρα Sertoli

➤ Η INH- B ορού **θετική συσχέτιση** με τον αριθμό σπερματοζωαρίων & τον αριθμό των κυττάρων Sertoli.

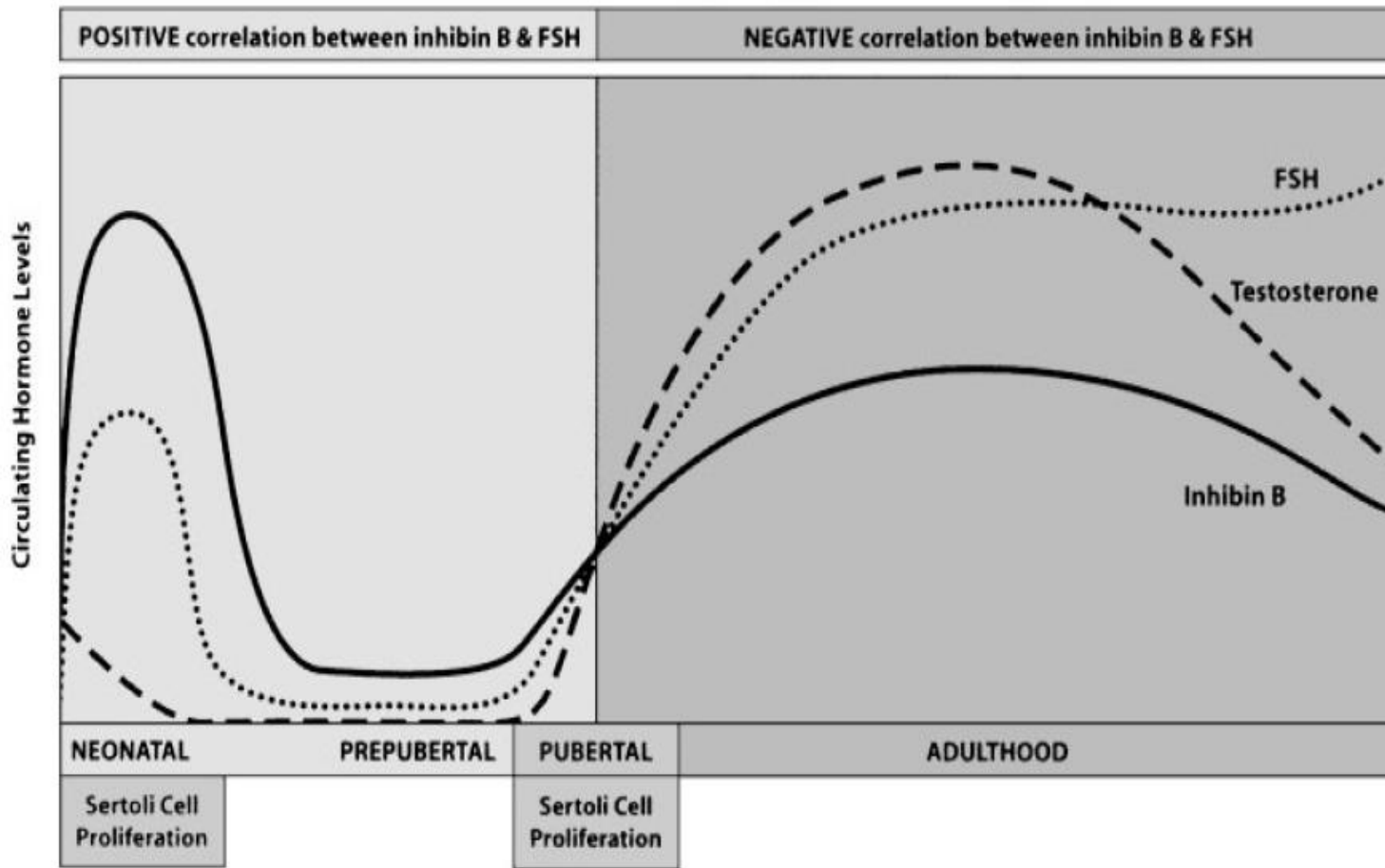


Hiroyuki Kaneko, in Handbook of Hormones. 2016

Η έκφρασή της ρυθμίζεται:

αρχικά από τη δράση
της FSH

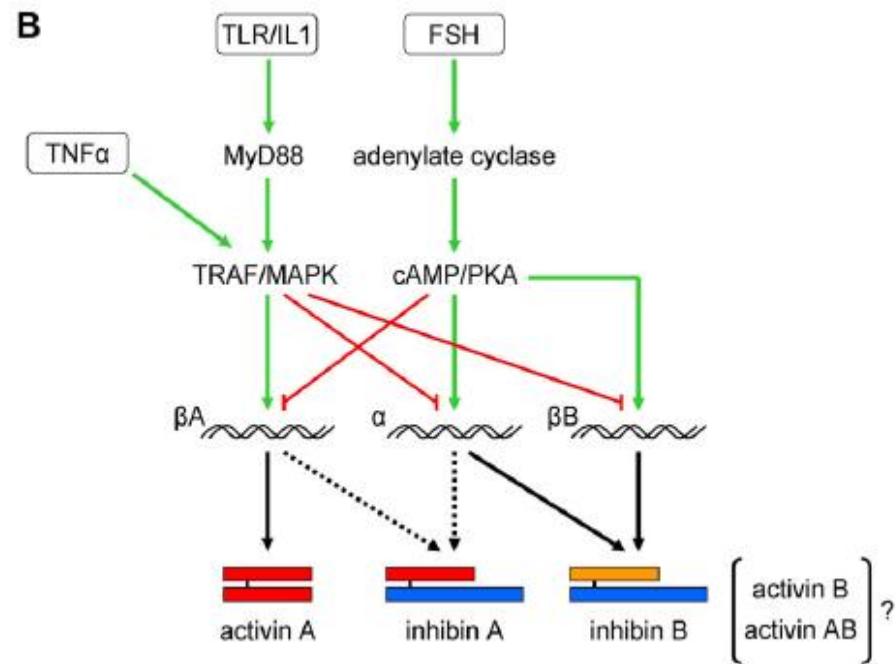
μετά το μέσο της ήβης παρακρινικά:
από προϊόντα των γεννητικών κυττάρων



πιθανή
επίδραση
στεροειδών
του φύλου
παρακρινικά:
Τ αναστολή
&
E₂ διέγερση)

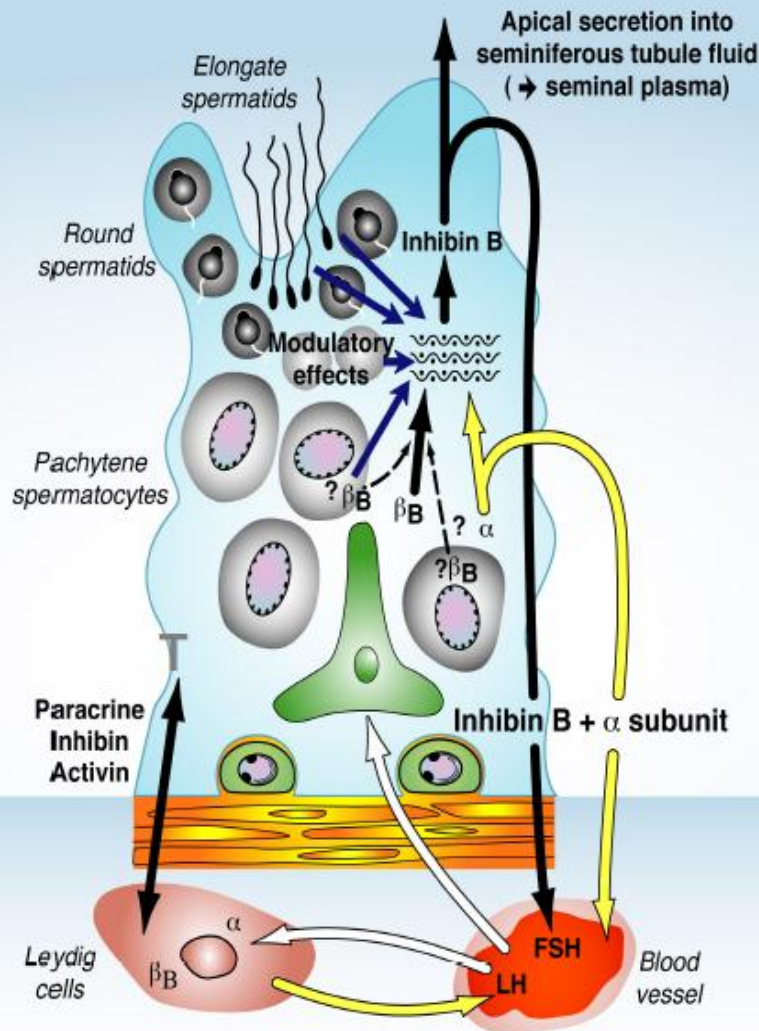
ΑΚΤΙΒΙΝΗ (Act)

- Η ακτιβίνη A είναι ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη
- Παράγεται από:
 - τα κύτταρα Sertoli
 - τα κύτταρα Leydig
 - σπερματοκύτταρα στο στάδιο της παχυταινίας, σπερματίδες
- Η έκφρασή της ρυθμίζεται από:
 - φλεγμονώδεις παράγοντες (IL-1, TNF-α) (διέγερση)
 - INH-B (αναστολή)
 - follistatin, BAMBI (αναστολείς)



M.P. Hedger & W.R. Winnall. Mol & Cell Endocrinol.2012; 359: 30–42

M.P. Hedger & W.R. Winnall.
Mol & Cell Endocrinol.2012; 359: 30–42



Η FSH → ώριμα
κύτταρα Sertoli →
Παραγωγή μόνο
των α -αλυσίδων

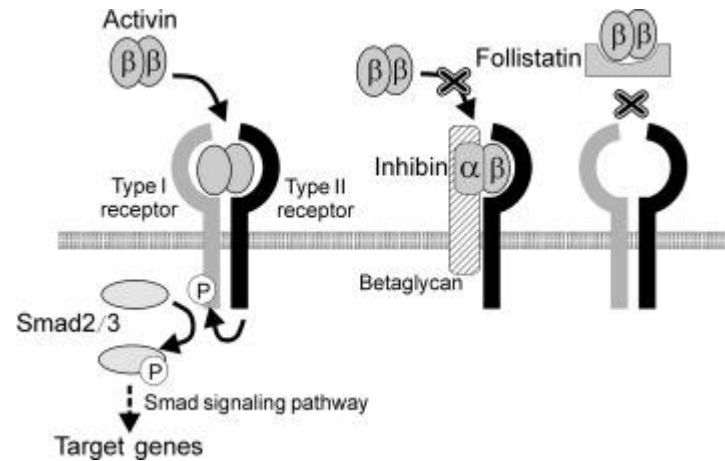
Οι β - αλυσίδες
παράγονται
κυρίως από τα
γεννητικά
κύτταρα.

Namiki M, et al.
Journal of Urology.
1993; 150 :1007-1009.

➤ Η δράση της ακτιβίνης μέσω των υποδοχέων της ActR1 & ActR 2

- κύτταρα Leydig
- κύτταρα Sertoli
- σπερματογόνια,
- σπερματοκύτταρα,
- στρογγυλές σπερματίδες

Bay & Andersson, Int J Androl



Hironori Ando, in Handbook of Hormones 2016

➤ Η δράση της INH B μέσω των υποδοχέων της ακτιβίνης με τη διαμεσολάβηση βηταγλυκάνης (υποδοχέας TGF III)

- βηταγλυκάνη + ActR 1 & ActR2

κύτταρα Leydig

Τοπική παρακρινική δράση INH-B

➤ Ανταγωνιστική της ακτιβίνης

■ Κύτταρα Leydig

Διεγείρει την επαγόμενη από την LH στεροειδογένεση

(Η ακτιβίνη την αναστέλλει)

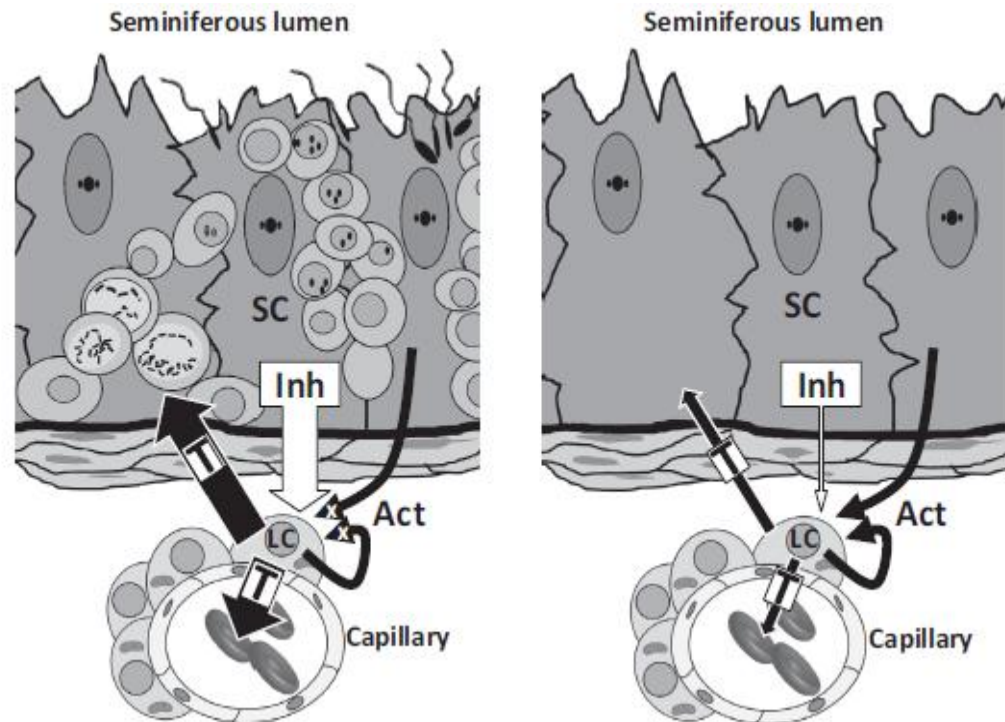
■ Γεννητικά κύτταρα

Αναστέλλει τη μίτωση των σπερματογονίων

(Η ακτιβίνη την διεγείρει)

M.P. Hedger & W.R. Winnall. Mol & Cell Endocrinol.2012; 359: 30–42

A proposed schema for the paracrine regulation of Leydig cells by testicular activin and inhibin.



S. J. Winters et al. Andrology, 2018, 6, 262–271

Τοπική παρακρινική / αυτοκρινική δράση ακτιβίνης

➤ Στην εμβρυική & νεογνική ηλικία

- πιθανό ρόλο στον πολλαπλασιασμό & διαφοροποίηση των σπερματογονίων & των κυττάρων Sertoli.

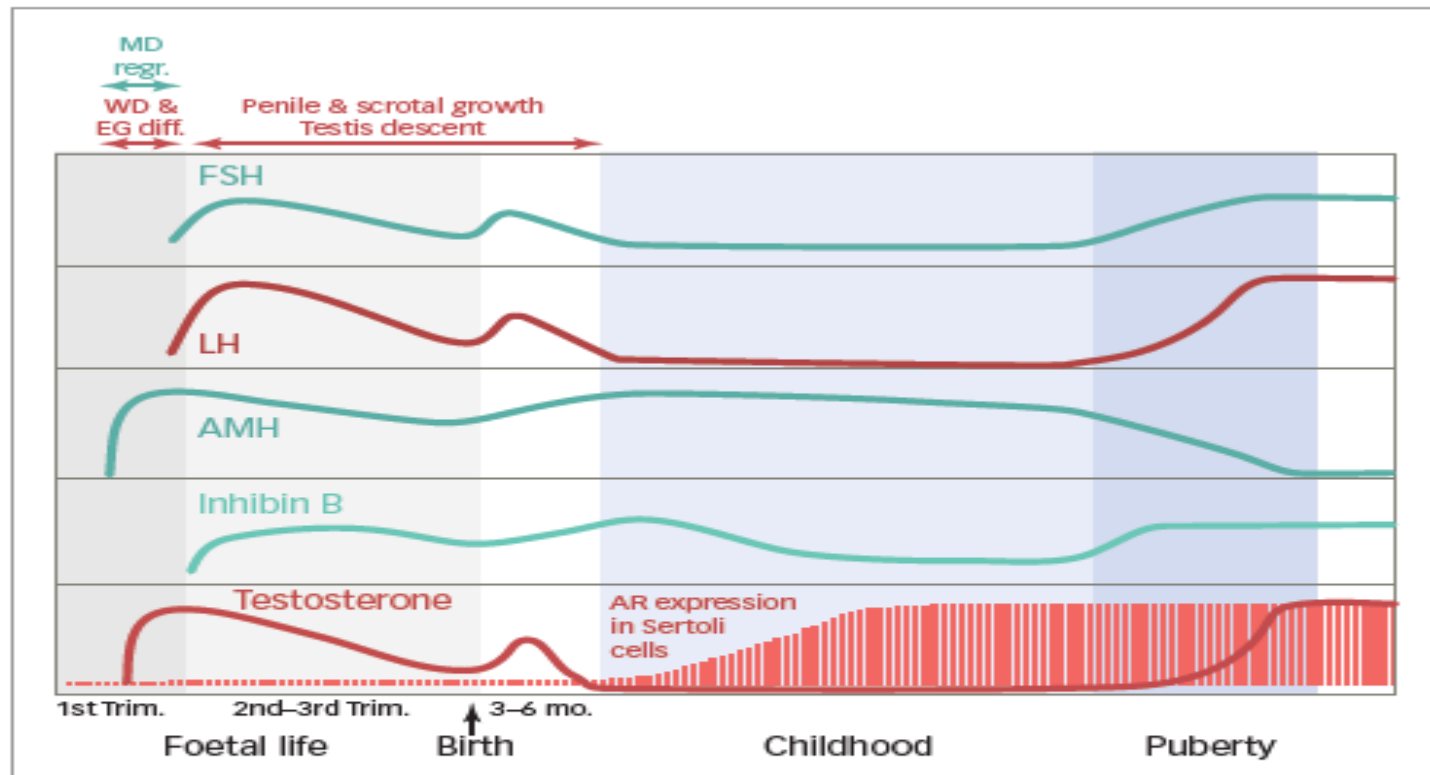
➤ Στους ενήλικες :

- **διέγερση** ή τροποποίηση της ανάπτυξης των σπερματογονίων & σπερματοκυττάρων
- **Τροποποίηση** της ορμονικής ανταπόκρισης των κυττάρων Sertoli
- **Καταστολή** της επαγόμενης από την LH στεροειδογένεσης
- **Ανοσορυθμιστικό ρόλο**, ρόλο στην επιβίωση των κυττάρων
- Ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση & την ίνωση

Τοπική ρύθμιση της ορχικής λειτουργίας

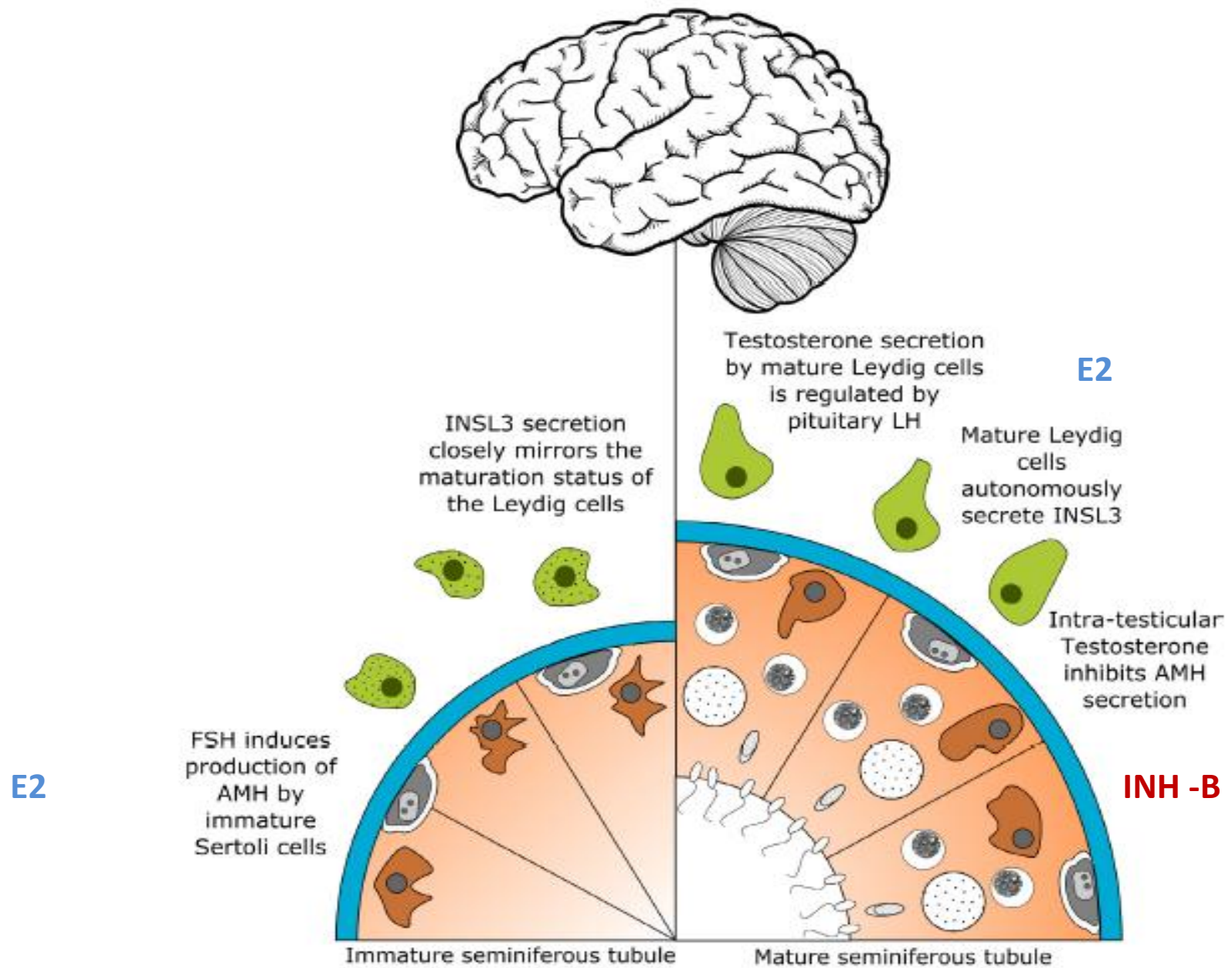
- Η έκφραση & η λειτουργία των τοπικά παραγόμενων ορμονών εξαρτάται από:
 - Την ηλικία
 - Την ωριμότητα των σωματικών κυττάρων
 - Από το στάδιο της σπερματογένεσης
(stage - specific paracrine regulation)

Figure 1: Serum levels of reproductive axis hormones in the male

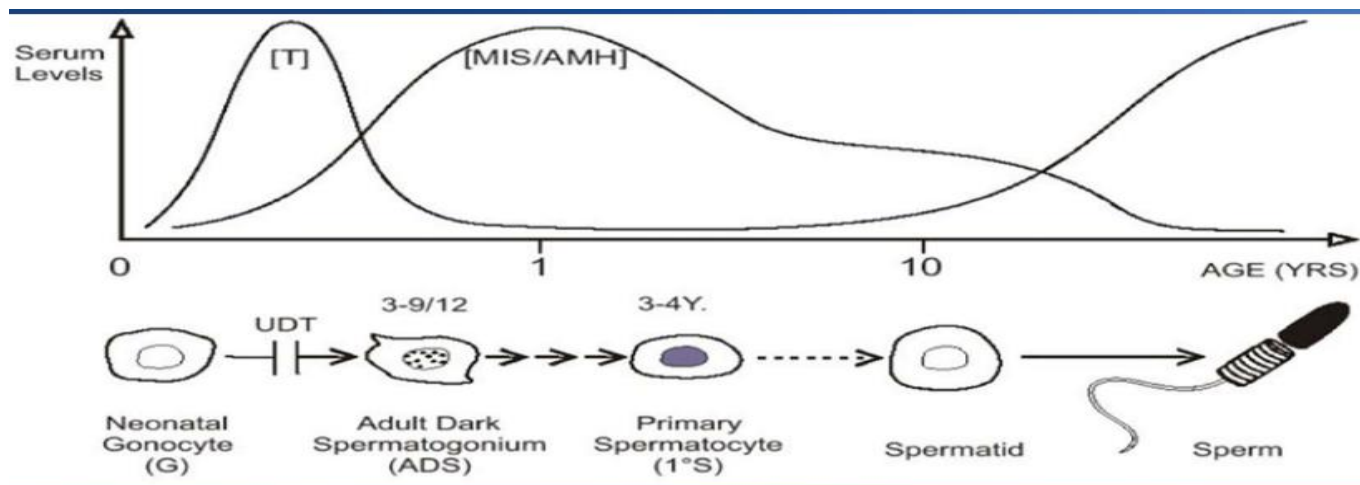
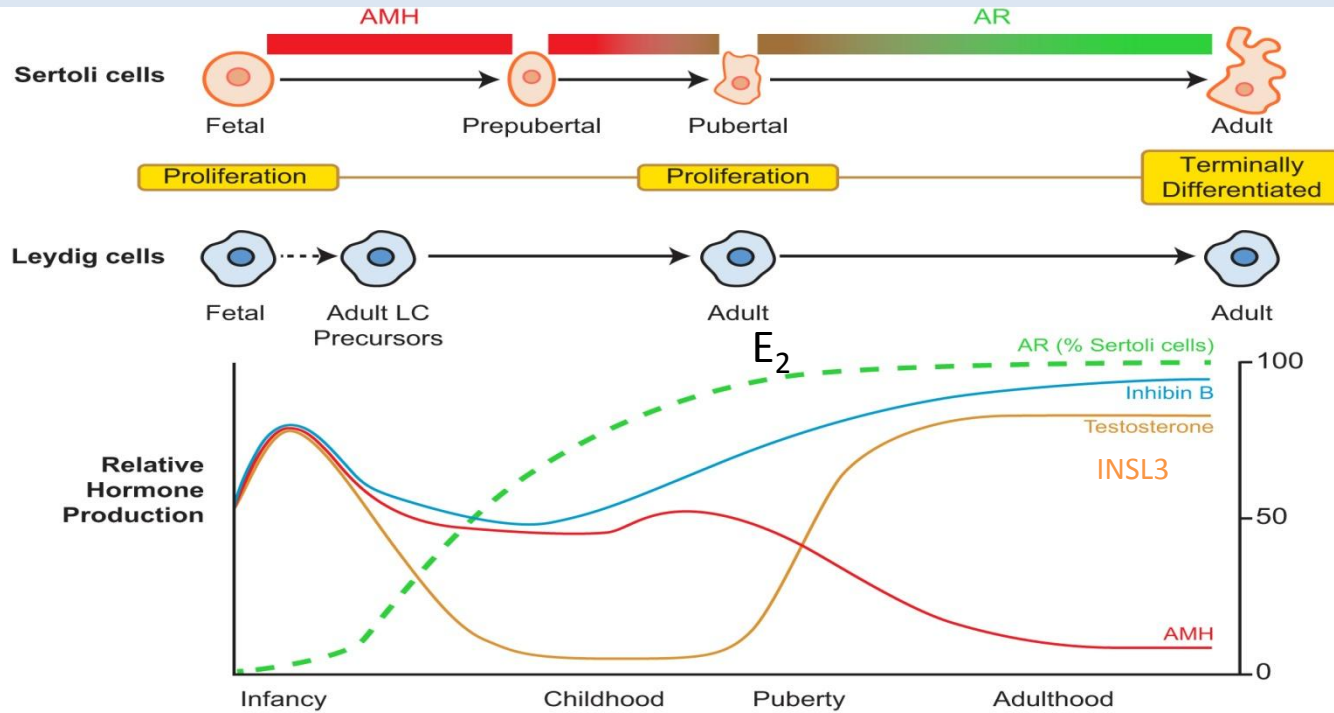


Schematic of the ontogeny of serum levels of reproductive axis hormones from foetal life through adulthood and its association with physiological events of the reproductive tract development. AMH = anti-Müllerian hormone; AR = androgen receptor; FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinizing hormone; MD regr = regression of Müllerian ducts (anlagen of the uterus and Fallopian tubes) occurring in response to AMH; mo = months; Trim = trimester of foetal life; WD & EG diff = differentiation of Wolffian ducts (anlagen of the epididymis, vas deferens and seminal vesicles) and external genitalia, occurring in response to testosterone. Modified with permission from Grinspon et al., 2014.²⁸

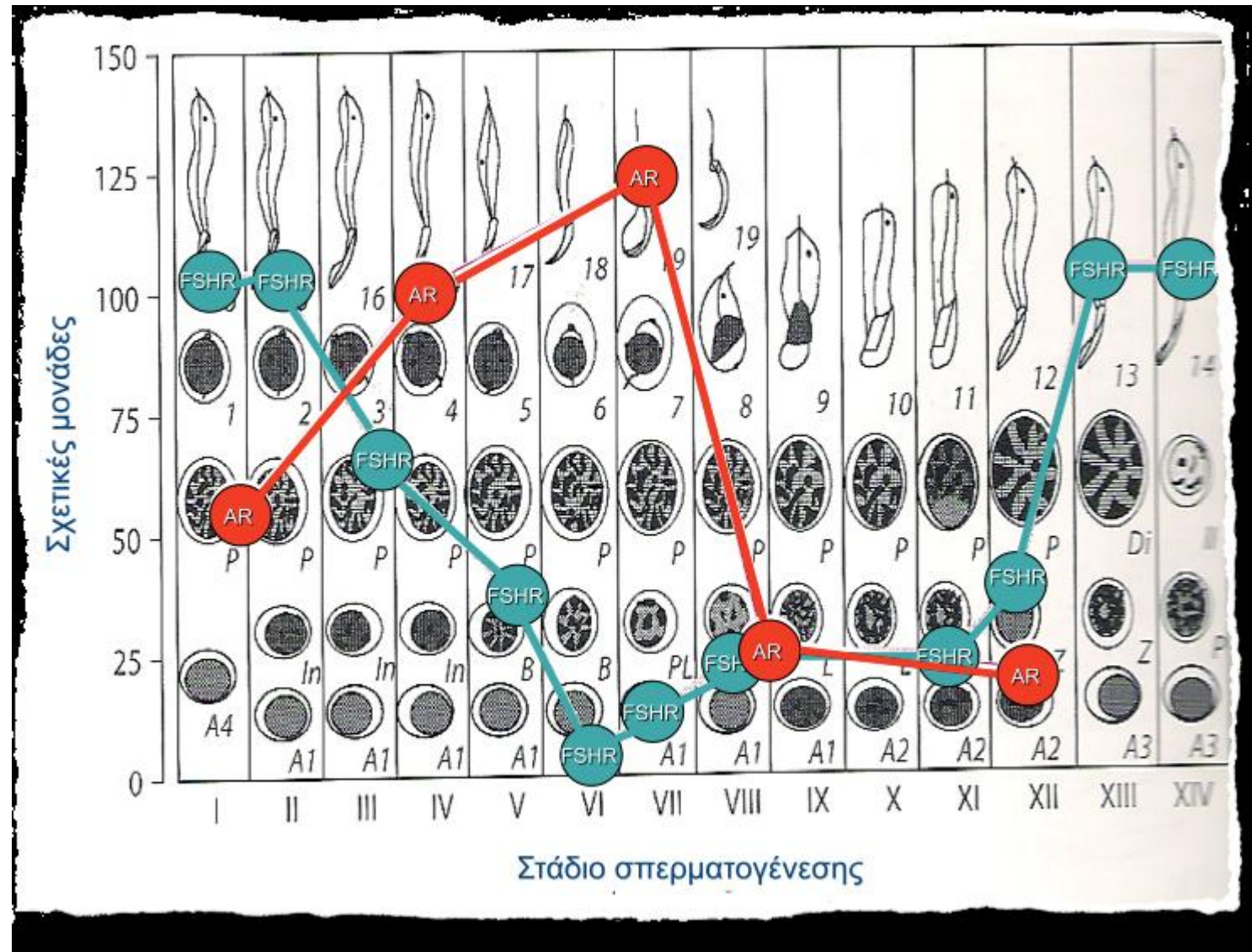
Testicular endocrine function before and after testicular maturity.



Συσχέτιση ορμονικών μεταβολών & διαφοροποίησης σωματικών & γεννητικών κυττάρων

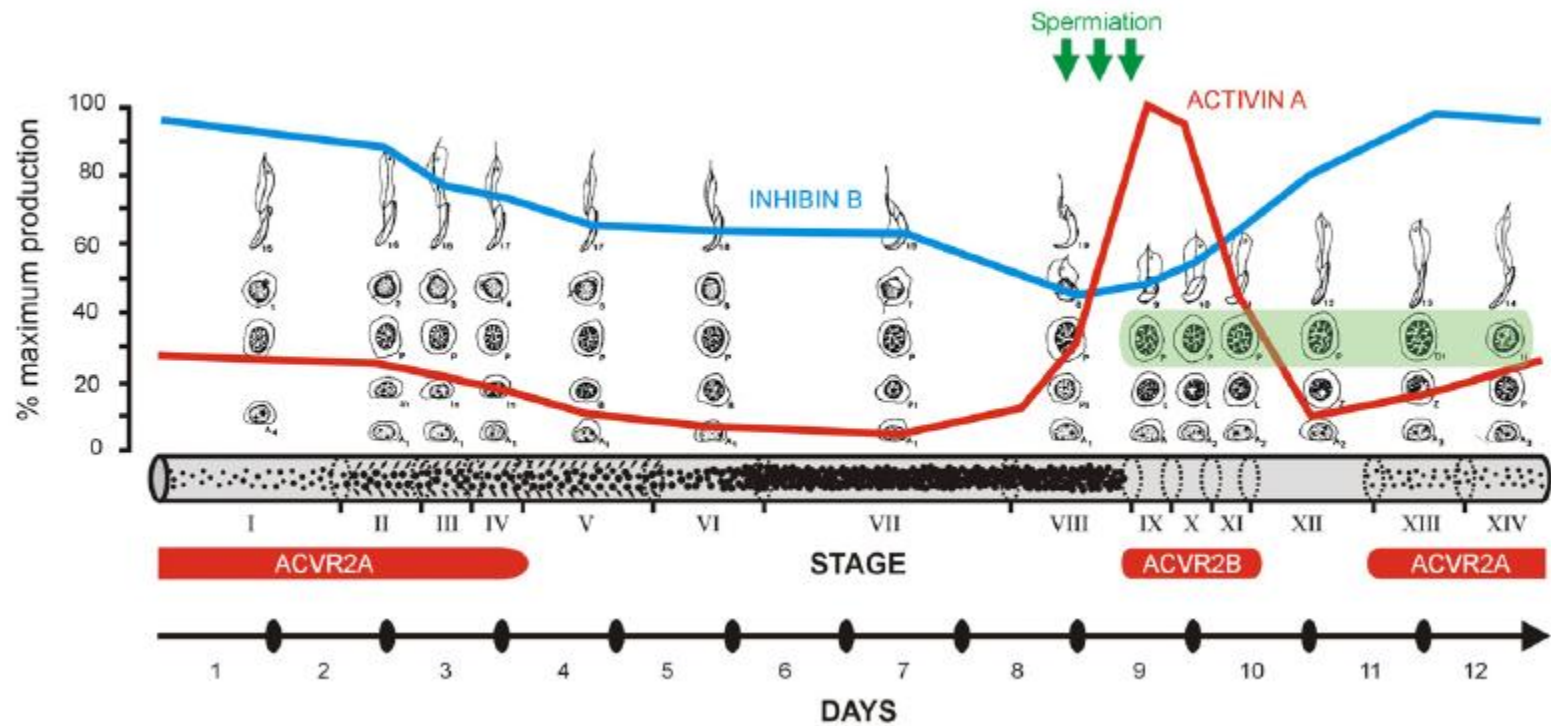


Έκφραση ανδρογονικών υποδοχέων ανάλογα με το στάδιο στη σπερματογένεση

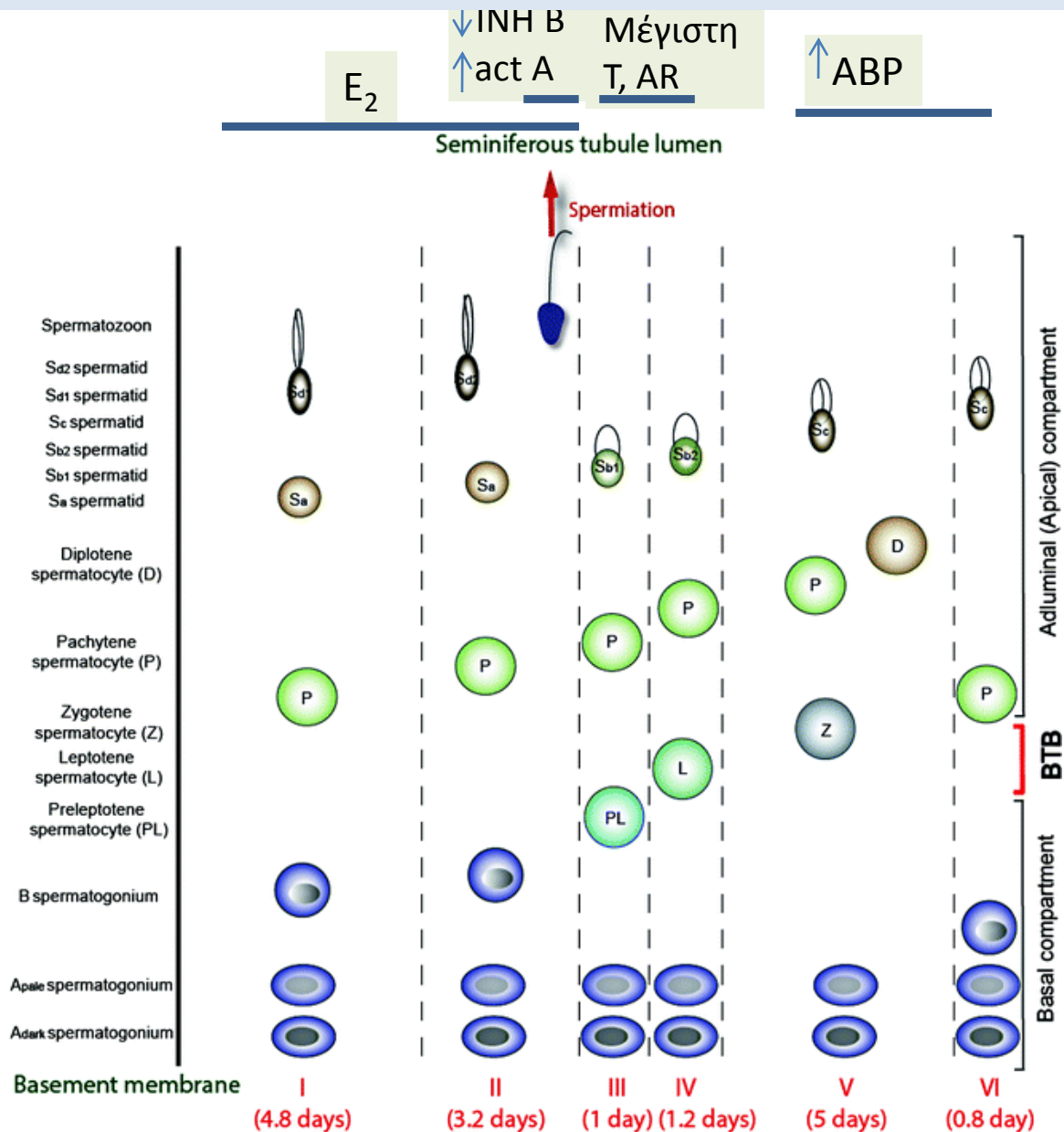


Κυκλικές μεταβολές στην παραγωγή της INH- B & της ακτιβίνης A κατά τον κύκλο της σπερματογένεσης.

Ρυθμίζονται από τα κύτταρα της σπερματογένεσης



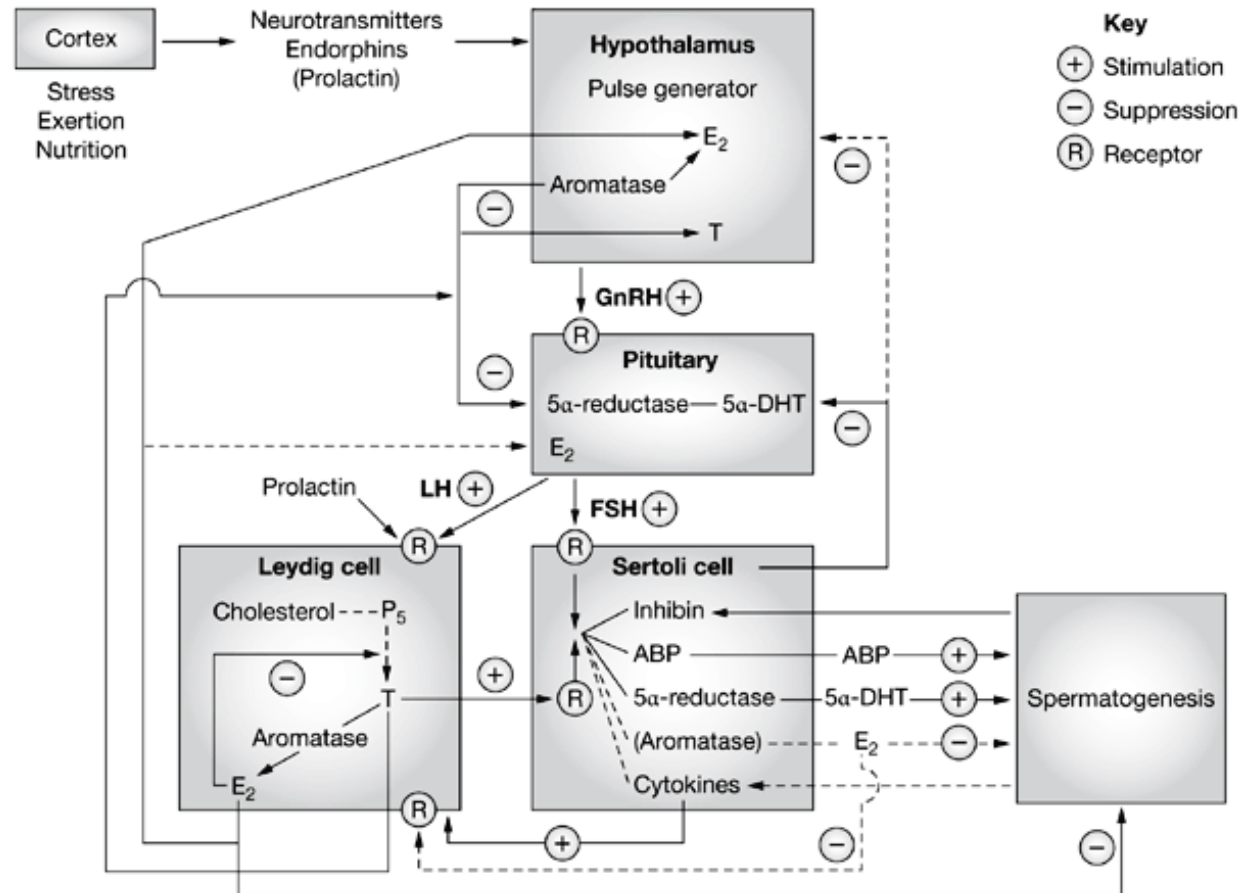
Παρακρινική ρύθμιση ανάλογα με το στάδιο της σπερματογένεσης



Hormonal regulation of testicular function and spermatogenesis

Τοπικά παραγόμενοι
παράγοντες
αυτοκρινική,
παρακρινική,
ιντρακρινική δράση

Τροποποιούν τη δράση
των γοναδοτροπινών
στους κυτταρικούς
πληθυσμούς του όρχεος



Mahmoud A and Comhaire FH (2006) Mechanisms of Disease: late-onset hypogonadism
Nat Clin Pract Urol 3: 430–438 doi:10.1038/ncpuro560

Συμπεράσματα

➤ Επικοινωνία & αλληλεπίδραση σωματικών και γεννητικών κυττάρων

Ο όρχις είναι μία ενιαία λειτουργική μονάδα

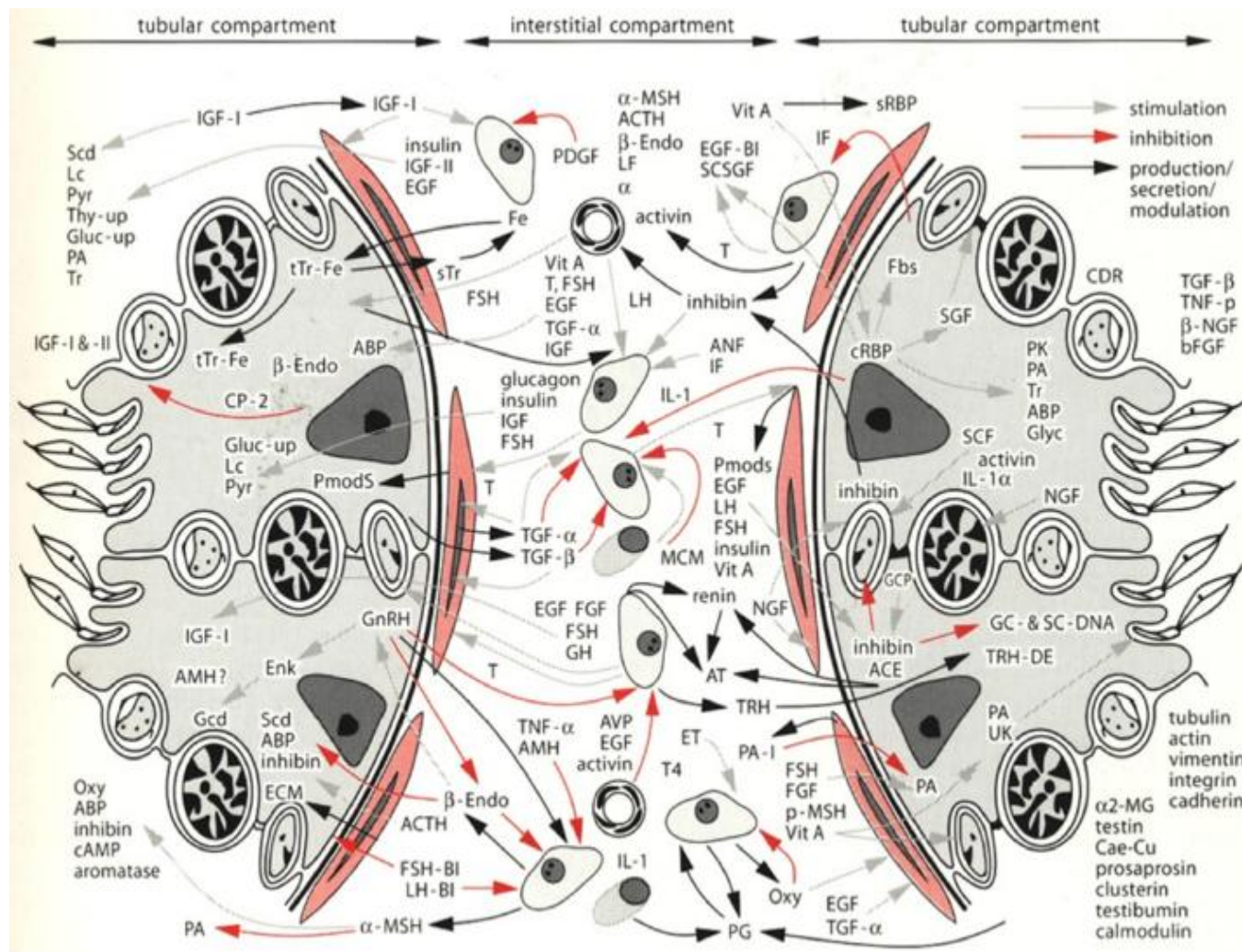


Fig. 1. Complexity of factors involved in endocrine and paracrine regulation of the testis.

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**

