

## **TEMA REPR.-3 : NEUROENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTIVA .**

### **INTRODUCCIÓN :**

El Premio Nobel de Medicina fue otorgado en 1977 a Schally y Guillemin por sus estudios sobre la función reguladora endocrina del hipotálamo.

La neuroendocrinología reproductiva supone la intervención coordinada del SNC y del sistema endocrino en el control de la reproducción. Dentro del SNC los centros más importantes en la regulación de la función reproductora son el hipotálamo y la hipófisis.

El hipotálamo, con un peso de unos 10 g, se sitúa por debajo del cerebro, en el diencéfalo a nivel de la base y paredes laterales del IIIº ventrículo, inmediatamente sobre la hipófisis. Entre las muchas funciones automáticas de las que es responsable está la regulación del aparato reproductivo. Posee diferentes péptidos reguladores como TRH, GnRH, CRH, GRH y somatostatina.

La hipófisis está formada por el tallo hipofisario y su cuerpo, a su vez dividido en adenohipófisis (anterior) y neurohipófisis (posterior).

La capacidad de las neuronas de segregar sustancias, actuando como órganos endocrinos, es lo que entendemos por neurosecreción.

### **CIRCULACIÓN PORTAL HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA :**

La hormona precursora encargada de la producción de los reguladores hipotalámicos se acumula principalmente en el núcleo arcuato, y, en menor grado, en el rea preóptica.

El núcleo arcuato posee dos tipos de neuronas :

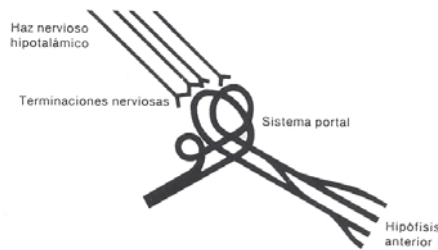
Tipo I : Productoras de GnRH (hormona reguladora de las gonadotropinas) que se originan embriológicamente a nivel del epitelio olfatorio, pasando a localizarse en el encéfalo al producirse el pliegue o flexión del embrión. Por ello, en el llamado síndrome de Kallman, en el que hay un déficit embriológico que afecta al epitelio olfatorio, se produce anosmia y falta de producción de GnRH que conduce a la amenorrea y esterilidad.

Tipo II : Productoras de catecolaminas/dopamina.

Las neuronas tipo I están sometidas a la acción estimulante o inhibitoria de otras neuronas a través de neurotransmisores (noradrenalina, dopamina, opiáceos, serotonina, etc.), bien desde otros núcleos del SNC o desde sus propias vecinas del tipo II.

Este núcleo emite axones a través de los que se liberar su producto en la eminencia media, donde encontramos la circulación portal hipofisaria. Ésta, al poseer capilares fenestrados, capta los péptidos liberados por los axones y a su través los transporta a la adenohipófisis donde se encuentran las células sobre las que ejercer n su acción, los gonatotropos.

El gonatotropo es una célula cuya membrana es muy rica en receptores para la GnRH, que le llega por los vasos portales : La adenohipófisis, pues, se halla bajo la influencia del hipotálamo a través de las hormonas secretadas por éste a la circulación portal.



Pero esta circulación es de "ida y vuelta" y los productos resultantes de la estimulación hipotálamica, por los sistemas de asa corta, actúan como sistema de retrocontrol o feed-back sobre las células hipotálamicas : El hipotálamo, pues, se halla bajo la influencia de la adenohipófisis a través de las hormonas secretadas por ésta a la circulación portal.

### Gn-RH :

Decapéptido (10 aa.) muy simple, por lo que desde 1.971 ha sido susceptible de ser producido sintéticamente. Está codificado por un gen identificado en el cromosoma 8.



Las neuronas del núcleo arcuato no lo producen como tal, sino como un propéptido de 92 aa. : 10 corresponden al la GnRH, 56 al GAP (péptido asociado a las gonadotrofinas) , de acción no bien conocida, pero inhibidor de la síntesis de PRL, otra porción de 23 aa. carece de función conocida y, por último, 3 aa. que se sitúan en el rea donde se produce el corte que dar lugar a la GnRH.

A través de los axones de las neuronas del núcleo arcuato es liberada la GnRH en la eminencia media, pero también al LCR del III<sup>o</sup> ventrículo, rico en todos los péptidos hipotálamicos. Este III<sup>o</sup> ventrículo tiene su suelo conectado con la eminencia media por unas células tipo, denominadas tanicitos, que así pueden tener una acción moduladora sobre la hipófisis.

### SECRECIÓN :

La GnRH se libera por un patrón pulsátil de frecuencia variable en cada fase del ciclo menstrual y en el desarrollo embrionario.

En el adulto (hombre o mujer) la secreción se produce en pulsos cada 60-90 minutos y amplitud creciente; pero en la fase lútea del ciclo menstrual se enlentece y los pulsos son cada 2 horas, con menor amplitud.

La frecuencia de los pulsos va a determinar :

- La tasa de producción de gonadotrofinas.
- La tasa relativa de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  formadas.

-La tasa de glicosilación de las gonadotrofinas.

La alteración del patrón de frecuencia de la GnRH conduce al déficit productor de gonadotrofinas, aunque éstas sean susceptibles de ser producidas : Hipogonadismo hipogonadotropo.

A su vez el equilibrio en la producción de esteroides va a condicionar el patrón pulsátil de la GnRH. Esto lo van a realizar a través de mediadores hipotalámicos que modifican la cantidad de neuronas productoras de GnRH, entre las cuales, que consideraremos al final, destacan :

-Catecolaminas : En ratas tienen un papel estimulante, excepto la dopamina local que inhibe la liberación de gonadotrofinas.

-Opiáceos derivados de la proopiomelanocortina (POMC). El bloqueo de sus receptores, p.ej. con naloxona, produce un aumento de las gonadotrofinas. Esto explicaría el papel inhibitorio de las endorfinas. También los exógenos, y así las consumidoras de heroína presentan alteraciones del ciclo menstrual por su acción inhibitoria sobre las gonadotrofinas.

En el embrión la GnRH empieza a producirse entre las semanas 14-16 y las gonadotrofinas hacia la 20. En las primeras fases las gonadotrofinas están elevadas, luego tras el nacimiento descienden en 6 meses - un año, para volver a aumentar en la pubertad.

Los valores de GnRH no se determinan directamente en sangre, pues, al ser vertida localmente en el sistema portal donde actúa, es casi inapreciable. Su actividad se determina indirectamente midiendo la LH.

### MECANISMO DE ACCION DE LA Gn-RH :

Actúa a dos niveles : A nivel de membrana por su unión a receptores y a nivel intracelular por acción de los segundos mensajeros.

La GnRH, como hormona polipeptídica que es, no puede atravesar la membrana, por lo que debe actuar a través de su fijación en los receptores (la GnRH marcada puede observarse al microscopio fijada al gonadotropo), de modo que cuando llega a ellos se activan los segundos mensajeros, como la adenilciclase/AMPC.

La formación del complejo GnRH-Receptor conduce primero a la agrupación de los mismos en pequeños grupos a nivel de membrana (patching) , luego forman grupos mayores (capping) , que se internalizan en la célula (internalización) , con reducción de los receptores de membrana (down regulation), en un período de 1 a 3 horas. A las 6 horas los receptores vuelven a superficie donde pueden recibir más GnRH.

Los antagonistas de la GnRH son capaces de producir dicha microagregación de los receptores, pero no los activan, que por ello no pueden producir el efecto de estimular la síntesis de gonadotrofinas.

El patching es el proceso fundamental, pues, aunque no llegue a producirse la internalización se estimulan los gonadotropos. Esto se debe a que al unirse la GnRH al receptor del gonadotropo se genera un segundo mensajero, el  $Ca^{2+}$ , por apertura de los canales de membrana para el mismo, ya que, dado que su concentración extracelular es unas 1000 veces superior que la intracelular, el  $Ca^{2+}$  entra a favor de gradiente. Este  $Ca^{2+}$  estimula la síntesis y secreción de gonadotrofinas. Este  $Ca^{2+}$  es fundamental, pues si somos capaces de abrir sus canales en la membrana, aunque no sea mediante la GnRH se producirán gonadotrofinas, pero si no hay  $Ca^{2+}$ , aunque haya GnRH, no se sintetizan ni liberan las gonadotrofinas.

El  $\text{Ca}^{2+}$  actúa uniéndose a la calmodulina, lo que conduce a la activación de proteinquinasas que, a través de la fosforilación de diferentes proteínas, producen la síntesis y liberación de FSH y LH.

Además de esta vía principal de acción hay otra secundaria, la de los fosfoinositoles, fosfolípidos de membrana poco abundantes, que, hidrolizados por la fosfolipasa C, dan lugar a dos segundos mensajeros importantes : diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3).

El DAG activa la proteinquinasa C (diferente a la activada por el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina), la cual, por una vía secundaria interviene en la regulación/activación de los receptores de membrana.

El IP3 actúa en el retículo endoplasmico liso para liberar  $\text{Ca}^{2+}$ .

### DESENSIBILIZACION :

Es un fenómeno característico en la GnRH : El aumento de frecuencia de los pulsos ( $\approx 20$ /minuto) en lugar de producirse más gonadotrofinas, como cupiera esperar, se produce el fenómeno inverso y progresivamente el gonadotropo queda silente respecto a la producción de gonadotrofinas.

Desde hace años se buscan agonistas de la GnRH más potentes y de más larga vida media que aquélla, de metabolismo muy rápido. Así se han sintetizado varios más potentes : busarelina (17-19x), leuprolide (50x) o nafarelina (1000x). Se pensó que podían usarse para hacer ovular a mujeres con poca GnRH, pero se comprobó que lo que hacían era inhibir el gonadotropo, actuando en dos fases :

- 1) Estímulo : Dura 7-10 días hasta que se instaura la desensibilización.
- 2) Desensibilización : Fase persistentemente mantenida.

Por su acción desensibilizante, encontrada casualmente al buscar el efecto contrario, hoy se emplean para la inhibición del ovario cuando interese (tumores benignos o malignos estrogendependientes, endometriosis, etc.).

Hoy se trabaja buscando antagonistas, para los mismos fines, pero evitando la fase inicial de estímulo, pero los hallados son muy complejos, de difícil manejo y productores de muchas reacciones alérgicas.

### SISTEMAS DE FEED-BACK :

Los sistemas de retrocontrol o feed-back , permiten al ovario autorregularse actuando a través de su producción hormonal sobre las neuronas productoras de catecolaminas, opiáceos o directamente sobre las productoras de GnRH.

Por su efecto estimulante/inhibidor pueden ser :

1) Negativo : Funciona constantemente (tónico). La GnRH estimula el gonadotropo y se produce FSH/LH, que estimulan el ovario con producción de estrógenos, progesterona y andrógenos, que aumentando su nivel en sangre alcanzan el hipotálamo produciendo la inhibición de la GnRH. Existe ya en la vida embrionaria y niñez donde, pese a los bajos niveles de hormonas sexuales en sangre, se mantienen bajas las cifras de gonadotrofinas.

2) Positivo : Se sobrepone al negativo, cuando los estrógenos producidos alcanzan un determinado nivel, durante un tiempo adecuado, desencadenan la liberación masiva de GnRH y

por tanto de FSH/LH, que se produce en la ovulación. En la mujer madura tardíamente tras la pubertad, iniciándose las ovulaciones (nubilidad).

Por su nivel de actuación pueden ser :

- a) De asa larga : Interacción del ovario sobre :
  - Hipotálamo : Negativo de estrógenos y progesterona sobre GnRH y positivo de los estrógenos sobre la misma, como hemos explicado antes.
  - Hipófisis : Estrógenos y progesterona modulan su respuesta.
    - Estrógenos : Aumentan la sensibilidad a la Gn-RH, al aumentar el número de sus receptores en el gonadotropo.
    - Progesterona : Disminuye la respuesta hipofisaria a la Gn-RH ("reducción de receptores?").
- b) De asa corta : Interacción de los productos resultantes de la estimulación del gonadotropo sobre las células hipotalámicas, es negativo, siendo más efectivo el de la FSH.
- c) Feed-back ultracorto : Local; autorregulación ovárica e hipotalámica.

### PÉPTIDOS OVÁRICOS :

El ovario produce sustancias peptídicas con acciones en el feed-back- , a destacar :

- 1.- Inhibina : Inhibe selectivamente la FSH.
 

Se trata de un dímero con una cadena  $\alpha$  y otra  $\beta$  unidas por puentes disulfuro. La  $\alpha$  es constante, en tanto que la  $\beta$  con dos variantes (A y B) da lugar a dos tipos de inhibina.

La cadena  $\beta$  es semejante al factor de crecimiento TGF $\beta$ , de importante papel en las primeras fases del desarrollo, así como también similar a la hormona antimülleriana, importante en la diferenciación sexual del embrión.

En el ovario la sintetizan las células de la granulosa (y en el testículo sus homólogas de Sertoli). Vertida a la sangre alcanza las células tipo I del núcleo arcuato e hipófisis, donde bloquea la transcripción del gen de las gonadotropinas.

También la producen placenta, suprarrenal, riñón y cerebro.
- 2.- Activina : Surge de la unión de dos cadenas  $\alpha$  actuando a nivel local en las primeras fases del desarrollo folicular, donde por un mecanismo auto o paracrino disminuye el umbral de las células de la granulosa a la FSH, potenciando su sensibilidad. Quizás sea de gran importancia en el fenómeno de "reclutamiento".
- 3.- Foliculostatina : Papel inhibitorio sobre el RNAm de la subunidad  $\beta$  de la FSH. Es un péptido único, sin semejanza alguna con los anteriores.

### MODULADORES DEL SNC SOBRE HIPOTALAMO E HIPOFISIS :

El SNC media sobre la liberación pulsátil de la GnRH a través de :

- 1.- Mecanismos catecolaminérgicos :

-Dopamina :Producida en los núcleos arcuato y supraventricular desde donde se proyecta a la eminencia media.

Suprime directamente la actividad de la GnRH en el núcleo arqueado, suprimiendo los niveles circulantes de gonadotrofinas.

Suprime los niveles circulantes de PRL, por supresión específica sobre la hipófisis de la secreción de PRL (PIF).

-Noradrenalina : Sintetizada sobre todo en mesencéfalo y tronco cerebral inferior. Ejerce efectos estimuladores sobre la GnRH y probablemente cambie la frecuencia de su descarga.

-Serotonina : Sintetizada en los mismos puntos que la anterior. Ejerce efectos inhibidores sobre la GnRH.

2.- Opi ceos endógenos : Varios de ellos no tienen aquí un papel importante (neurotensina, sustancia P, colecistoquinina, PIV,TRH); nos interesan :

-Somatoestatina : Inhibe la liberación de PRL, TSH y hGH por la hipófisis, entre otras muchas mediaciones de otros tipos.

-Endorfinas : Tienen un precursor común con la ACTH, la proopiomelanocortina (POMC), que se disocia en ACTH y á-lipotropina. La á-lipotropina no tiene actividad opi cea, pero se disocia e la hormona á-MSH, encefalina y endorfinas à y á. Las endorfinas à y son tan activas como el opio, mientras la á-endorfina es 5-10 veces más potente. Sus receptores está n ampliamente distribuidos por todo el SNC, incluida la médula.

La hipófisis es rica en ACTH y á-lipotropina, que segrega ante el estrés. En el hipotálamo el principal producto es la á-endorfina, a nivel de los núcleos arcuato y ventromedial.

Sus actuaciones conocidas son :

-Estimulan la hGH, ACTH y PRL.

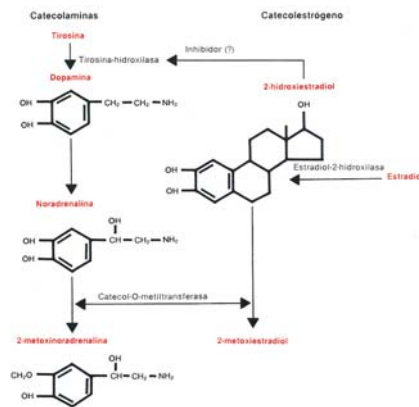
-Inhiben FSH, LH y TSH.

-No ejercen acción directa, ni alteran la acción de las hormonas liberadoras sobre la hipófisis.

-Poseen receptores en las neuronas dopamina cerebrales. Parecen actuar sobre las neuronas GnRH del núcleo arcuato, inhibiendo las neuronas dopamina, pudiendo tener un efecto también indirecto por la vía de la noradrenalina.

-El bloqueo de sus receptores conduce a un aumento de frecuencia y amplitud de los pulsos de descarga de la LH.

3. Catecolestrógenos : Son la forma más elevada de estrógenos a nivel de hipotálamo e hipófisis por la conversión local de estrona y estradiol, que localmente se encuentran en mucha menor proporción. Actuarían en la interacción catecolaminas/secreción de GnRH, pues pueden inhibir la tirosin-hidroxilasa (disminuirían las catecolaminas) o competir con la catecol-o -metiltransferasa (aumentarían las catecolaminas).



4. Glándula pineal (melatonina) : Su vía nerviosa comienza en la retina. En animales (ratas) la luz atrofia la glándula, reduce la melatonina y aumenta el peso de los ovarios; mientras que la oscuridad desarrolla la glándula, aumenta la melatonina y el peso del ovario se reduce : Regulación de la reproducción estacional.

La melatonina parece ejercer un efecto supresivo sobre la secreción pulsátil de GnRH.

Aunque la pineal posee receptores para los esteroides sexuales y es capaz de provocar localmente la 5-reducción de testosterona y progesterona, su acción simpática (regulación circadiana de sueño y temperatura) predomina en la especie humana sobre la endocrina.

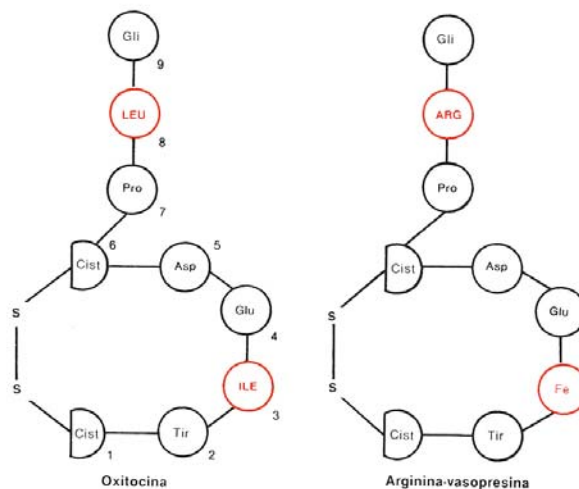
Una posible influencia sea la sincronización de los ciclos menstruales entre mujeres que pasan el tiempo juntas.

### HORMONAS DE LA NEUROHIPOFISIS :

La neurohipófisis es la prolongación directa del hipotálamo a través del tallo hipofisario.

Sus células secretoras en los núcleos supraóptico y paraventricular forman la vasopresina, oxitocina y neurofisisina (su péptido de transporte).

Ambas hormonas poseen 9 aa., diferenciándose sólo en dos de ellos.



La neurofisisina puede ser :

Neurofisisina I : Estimulada por los estrógenos, acompaña a la oxitocina.

Neurofisisina II : Estimulada por la nicotina, acompaña a la vasopresina.

También son dos sus precursores :

Pro-presofisisina : Contiene vasopresina y neurofisisina II.

Pro-oxifisisina : Contiene oxitocina y neurofisisina I.

Su producción y almacenaje común hace que se segreguen conjuntamente. Tanto oxitocina como vasopresina circulan como péptidos libres por la sangre. Su vida media es de 3-6 minutos para la vasopresina y 5-17 minutos para la oxitocina.

La vasopresina se libera ante variaciones de la osmolaridad y volumen sanguíneos, así como ante el dolor y el miedo.

La oxitocina, de mayor interés para nosotros, se libera en el coito; ante estímulos auditivos, visuales u olfatorios; en el parto y ante la succión de los pezones. □