

## **TEMA REPR:-2 : BIOSÍNTESIS HORMONAL, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN, HORMONAS GONADOTRÓFICAS.**

### **SECRECIÓN HIPOFISARIA DE GONADOTROFINAS :**

Las gonadotrofinas son unas de las hormonas producidas por la hipófisis anterior en respuesta a estímulos hipotalámicos y que actúan sobre receptores a nivel de ovario. Las fundamentales son la FSH y la LH, muy importantes en la estimulación del ovario, pues su falta de producción conduce a la amenorrea.

En el hipotálamo se encuentran neuronas que vierten su secreción al tallo hipofisario a nivel de la eminencia media. Esta neurosecreción libera la hormona hipotalámica GnRH (ó LHRH), que, a través de la red capilar portal se pondrá en contacto con las células gonadotropas de la hipófisis anterior, las cuales verterán bajo su influjo la FSH y LH a la circulación general, que las transportar al ovario. También el ovario interviene activamente en la regulación de estos procesos: los estrógenos regulan el patrón de secreción de la GnRH, inhibiendo además la secreción hipofisaria (feed-back negativo) tanto los estrógenos como la progesterona. Son los mecanismos que tiene el ovario para su autogobierno.

Por tratarse de hormonas proteicas no atraviesan la membrana celular, sino que para actuar requieren la unión a unos receptores de membrana y esta unión desencadenar la síntesis de segundos mensajeros.

La biología molecular de la gonadotrofinas ha avanzado considerablemente y se han aislado genes que han permitido la creación de los DNA recombinantes para su síntesis artificial. Anteriormente había que extraer la FSH y LH naturales a partir de la orina de mujeres menop usicas en la que se encuentran elevadas.

La célula gonadotropa (o gonadotropo) tiene gránulos de secreción de ambas gonadotrofinas, detectables por microscopía electrónica o con marcajes mediante anticuerpos. Estimulando estas células con GnRH (de síntesis artificial) se produce una rápida salida de LH en 20-30 minutos (pool de liberación rápida); repitiendo una dosis mayor, a las 3-4 horas aparece otro nuevo aumento de gonadotrofinas (pool de liberación retardada o de reserva). Esto explica que la GnRH estimula no sólo la liberación, sino también la síntesis de LH, por lo cual su respuesta a los factores hipotalámicos es más intensa que para la FSH.

La frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios depende del equilibrio estrógeno/progesterona, por lo que es en definitiva el ovario quien determine los estímulos que han de llegarle.

Grupos hormonales de la hipófisis anterior :



HCG : VM de 6 h (10% de componente glicosilado).

FSH : VM de 4 h (5% de componente glicosilado).

LH : VM de 1 h (1% de componente glicosilado).

2.- Bioactividad : Expresa el grado de unión de la hormona a sus receptores de lo que se desprende su acción biológica. También es proporcional al su grado de glicosilación.

La inmunoactividad expresa el nivel de hormonas detectables en sangre utilizando técnicas inmunológicas (detección de anticuerpos previamente fijados, mediante ELISA o RIA). Pero las cifras de bioactividad no se corresponden con las de inmunoactividad : No es pues proporcional la concentración de hormona en sangre con su actividad biológica. La bioactividad depende de la unión a receptores y ésta al grado de glicosilación de las gonadotropinas.

Las diferencias entre bio e inmunoactividad varían a lo largo del ciclo menstrual : La bioactividad aumenta ante niveles bajos de estrógenos, por lo que las mujeres postmenopáusicas necesitan una menor concentración de LH para conseguir los mismos efectos.

Por último recordemos que las dos cadenas de las gonadotropinas se producen por genes de cromosomas diferentes. Tras la transcripción y síntesis proteica en el citoplasma celular se ensamblan las cadenas formadas y es entonces cuando tienen actividad biológica : Parece ser que la cadena  $\beta$  es la que se une al receptor, pero previamente requiere un cambio de configuración determinado por la cadena  $\alpha$ .

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS GONADOTROFINAS :

El **ritmo de secreción de las gonadotropinas es pulsátil** con una frecuencia y amplitud variables en el ciclo menstrual (más frecuentes y con mayor amplitud hacia la ovulación, decreciendo en frecuencia y amplitud tras la ovulación).

#### **Circulan libres por sangre.**

Las gonadotropinas no penetran en la célula para estimular sus procesos biológicos, sino que **su mecanismo de acción se realiza a través de la unión de la hormona con un receptor específico en la superficie celular**. Éstos para la FSH y LH son muy semejantes y conocidos, presentando dos porciones :

a) Porción transmembrana : Tiene un alto grado (aprox. 80%) de homología.

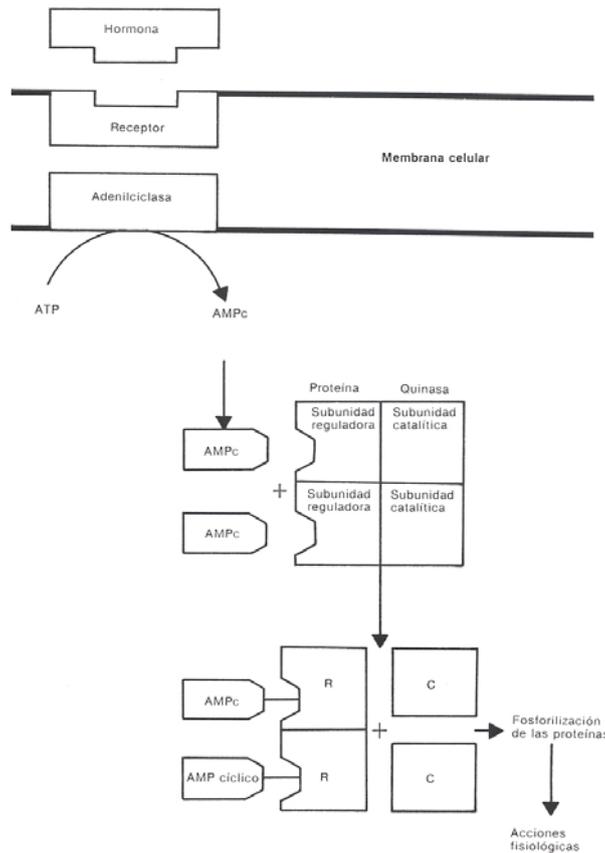
b) Porción externa : Tiene mayor heterogenicidad, pues debe reconocer la hormona sin equivocarse; pese a todo tiene un 50% de homología.

La unión de la gonadotropina con el receptor de membrana activa la enzima adenilciclase a nivel de la pared de la membrana, conduciendo en el interior de la célula a la conversión del ATP en AMPc.

El AMPc viaja por el citoplasma hasta unirse con una proteína receptora y el complejo AMPc-proteína receptora activa una proteinkinasa.

La proteinkinasa A está presente como tetrámero en forma inactiva, conteniendo dos subunidades reguladoras y dos catalíticas. La unión del AMPc a las subunidades reguladoras libera las catalíticas, mientras las reguladoras permanecen como dímeros.

Las unidades catalíticas catalizan la fosforilación de las proteínas celulares, alterando su estructura terciaria y confiriéndoles la capacidad de realizar funciones específicas.



En más raras ocasiones la unión de la gonadotropina con el receptor de membrana determina la entrada de  $Ca^{2+}$  que es quien actuaría en este caso de segundo mensajero.

### REGULACIÓN DEL CICLO MENSTRUAL :

Evaluamos en este apartado la respuesta funcional de las células del ovario como consecuencia de la acción de las gonadotropinas. Estas células ováricas son de dos tipos, separadas por una basal que se constituye en "barrera hematofolicular" :

- Células de la teca : Con receptores para la LH, de cuya activación depende la puesta en marcha de la esteroidogénesis.
- Células de la granulosa : Poseen receptores para la FSH y, en la segunda mitad del ciclo, también expresan receptores para la LH.

La ovulación es el hecho fundamental, que marca la mitad del ciclo, apreciándose cambios preovulatorios, ovulatorios y postovulatorios.

1.- Cambios preovulatorios : La gonadotropina que actúa principalmente en la primera mitad del ciclo es la FSH, con diferentes funciones :

- Induce un aumento de sus propios receptores, potenciando la respuesta en las células de la granulosa.

b) Potencia la actividad aromataza de la granulosa, lo que conduce a un aumento de estrógenos (la aromataza cataliza el paso de andrógenos provenientes de la teca a estrógenos).

c) Induce en las células de la granulosa la expresión de receptores para LH en las fases finales del ciclo.

A su vez estas acciones son potenciadas por los estrógenos, que van aumentando progresivamente en esta fase, autopotenciando el sistema, que, por un mecanismo feed-back + desencadenar la ovulación.

En resumen :

Aumento de receptores de FSH ► Aumento de actividad aromataza ► Aumento de estrógenos ► Aumento de actividad FSH.

El descenso discreto de los valores de FSH (inmunoactividad) hacia el final de esta fase se ha achacado tanto al feed-back- por el aumento progresivo de estrógenos, como a la inhibina producida por el folículo, que más tarde estudiaremos.

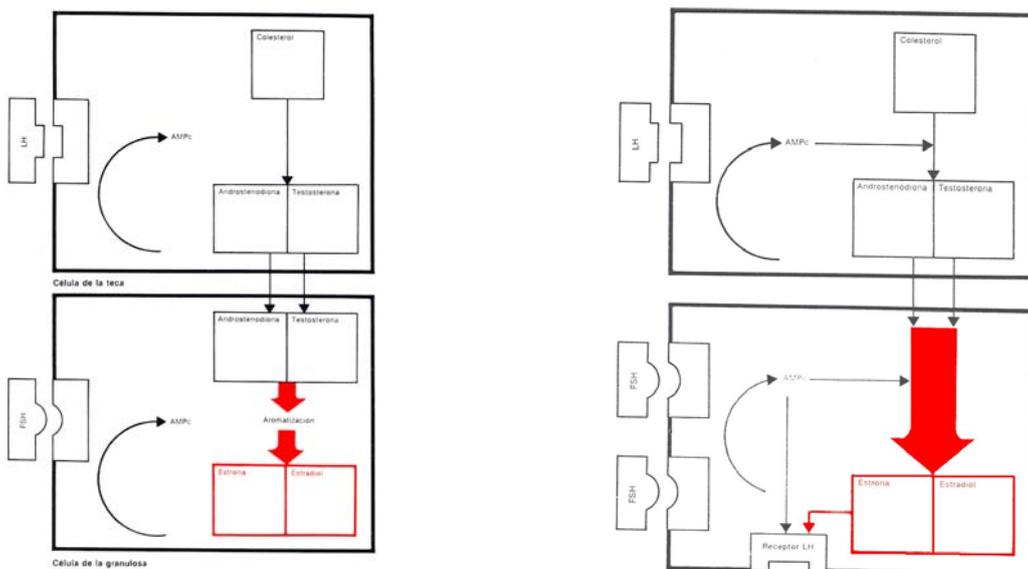
Teoría bicelular :

Actualmente se acepta que la esteroidogénesis ovárica está producida por la actuación integrada de dos tipos de células y dos tipos de gonadotrofinas. Recordemos que la granulosa carece de la P450c17 (17-hidroxilasa) necesaria en los primeros pasos de la esteroidogénesis para la síntesis de andrógenos; pero sólo en la granulosa encontramos actividad aromataza necesaria para la síntesis final de los estrógenos.

La LH estimula el crecimiento de la teca, produciéndose andrógenos, que, por su carácter lipídico, pasan fácilmente a la granulosa donde son utilizados para la síntesis de estrógenos.

La activación de la aromataza de la granulosa sólo ocurre ante niveles elevados de FSH. Por tanto los estrógenos que son bajos en la primera semana del ciclo, se elevan considerablemente en la segunda, aumentando progresivamente hasta alcanzar su pico máximo poco antes de la ovulación.

Como la aromatización en la granulosa depende del sustrato de andrógenos que le depara la teca, la secreción estrogénica preovulatoria es pues el resultado del estímulo combinado de FSH y LH sobre los dos tipos celulares de teca y granulosa.



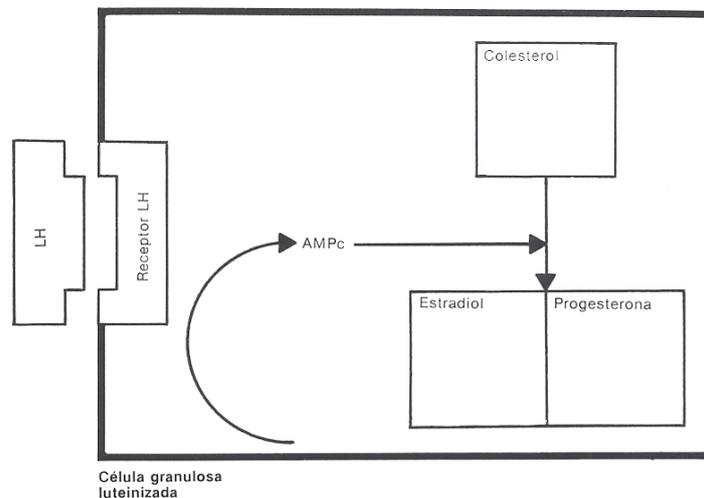
2.- Ovulación : Se acepta que la ovulación se produce por el pico de LH, a su vez inducido por la secreción de estrógenos : Así pues el propio ovario regula la ovulación.

La presencia de LH a partir de este momento del ciclo supondrá los siguientes cambios :

- a) Activa la maduración del ovocito, reanudando su meiosis.
- b) Produce la luteinización de la granulosa, preparándola para un aumento en la producción de progesterona.
- c) Produce la síntesis de prostaglandinas necesarias para la ruptura del folículo.

Por acción de la LH se rompe el folículo y las células de la granulosa se ven inundadas de sangre con LDL-colesterol. Existe una nueva situación respecto a la fase preovulatoria y es que sólo ahora tras la ovulación se permite la síntesis de progesterona principalmente y 17-hidroxiprogesterona, pues :

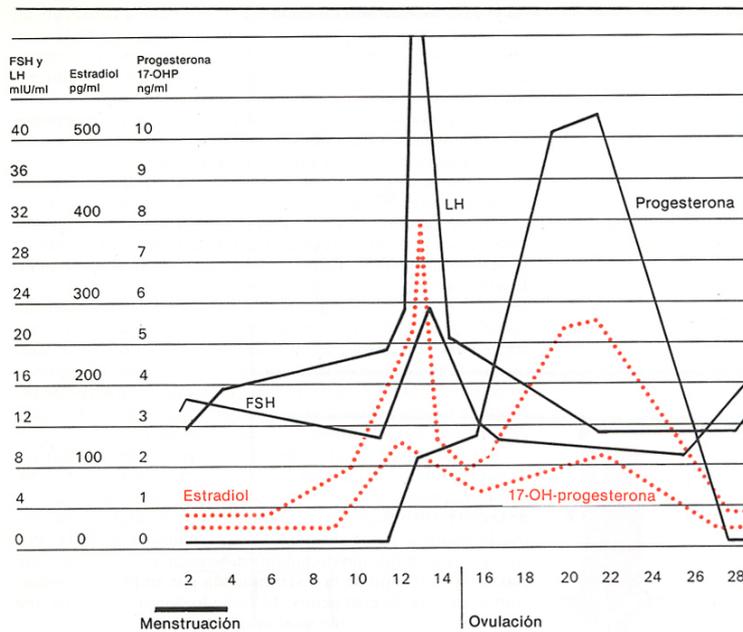
- a) Llega el colesterol sanguíneo, que previamente era consumido en la esteroidogénesis de la teca, a la granulosa. Además de que la ausencia de vascularización de la granulosa en la fase previa hacía que la escasa progesterona producida difundiera hacia la teca, donde sería utilizada en la producción de andrógenos.
- b) Hay una falta de dotación enzimática de la P450c17 en la granulosa preovulatoria.
- c) Existe ya un suficiente número de receptores para la LH (luteinización de la granulosa) y un nivel elevado de LH circulante.



3.- Cambios postovulatorios : Tras la ovulación se alcanza un máximo de producción de la progesterona hacia el día 21 del ciclo, manteniéndose hasta el día 25, a partir del cual desciende gradualmente.

La secreción pulsátil de la LH es necesaria para la correcta secreción de estradiol y progesterona, mientras que estos productos inhibirán por su feed-back- la secreción de gonadotrofinas, con lo que su nivel bajar. El agotamiento de cuerpo lúteo conduce a la menstruación.

Resumiendo en el siguiente esquema :



**PROLACTINA :**

Hormona hipofisaria, de configuración complicada, con múltiples isomorfos similar a la hGH, con acción fundamentalmente metabólica, estimulando la producción láctea (galactogénesis), que garantiza la nutrición en las primeras semanas de vida.

Acciones :

- Galactogénesis, ya comentada.
- Inhibición de la función ovárica : Las hiperprolactinemias cursan con disfunción gonadal y amenorrea. Esta acción la produce dificultando la acción de las gonadotropinas.

Regulación :

Sus células productoras (lactotropos) son :

-Estimuladas por el PRF, conjunto diverso de sustancias entre las que destaca la TRH, lo que explicaría la amenorrea asociada al hipotiroidismo primario :

↓Hormonas tiroideas → ↑TRH → ↑PRL → ↓FSH/LH.

-Inhibidas por el PIF, identificado hoy con la dopamina y secundariamente con el GABA.

El caso de la PRL es uno de los más evidentes de feed-back de asa corta : Producida por la hipófisis, a través de la circulación portal inversa, accede al hipotálamo donde tiene un papel regulador.

Es una hormona extraordinariamente sensible a muchas situaciones vitales, aumentando con la comida, estrés, sueño, lactancia y embarazo (la decidua es una fuente muy importante de PRL y está aumentada en líquido amniótico) de forma fisiológica.

Se puede determinar en sangre, siendo de interés sólo su concentración (mejor la segunda de dos tomas consecutivas, para evitar el factor estrés), dado que los estudios endocrinológicos de estímulo-supresión tienen escaso interés.