

## ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADI

Roberto Maggi

Dip. di Endocrinologia, Fisiopatologia e Biologia Applicata  
Università degli Studi di Milano

La riproduzione sessuale permette la generazione di prole tramite fusione di due gameti (ovocita e spermatozoo) a formare uno zigote diploide; essa dà l'ineguagliabile vantaggio di dare origine ad organismi che possiedono un corredo di geni ereditato da genitori diversi, portando ad una enorme variabilità del patrimonio genico dei figli, che sfocia in una maggiore capacità di adattamento al mutare delle condizioni ambientali e che ha caratterizzato l'evoluzione di molte specie. Tale tipo di riproduzione richiede però un elevato costo biologico; infatti, richiede due genitori diversi (differenziamento sessuale), altera la genetica costruita dai genitori stessi e richiede la specializzazione dei genitori a produrre gameti diversi. Allo scopo sono necessari sofisticati meccanismi di controllo sia del differenziamento sessuale degli individui che del controllo della produzione dei gameti. Non meraviglia quindi che la funzione riproduttiva sia controllata da complessi meccanismi che caratterizzano un asse funzionale, cervello-gonadi. Il principale mediatore dell'attività cerebrale sui controlli omeostatici dell'organismo è l'ipotalamo; qui vengono confrontati ed elaborati i segnali provenienti dall'ambiente esterno con quelli provenienti dall'interno dell'organismo e generate le risposte comportamentali adeguate.

Mediante fattori di rilascio (*releasing hormones*, RH), prodotti e secreti da neuroni neuroendocrini, l'ipotalamo è in grado di controllare l'attività dell'ipofisi che a sua volta produrrà ormoni che agiranno sulle ghiandole endocrine periferiche. Questa stretta interconnessione funzionale è alla base del controllo dell'attività riproduttiva da parte dell'**asse ipotalamo-ipofisi-gonadi**.

Alterazioni dello sviluppo e della funzione dell'asse sono pertanto responsabili di diverse forme di infertilità. La profonda conoscenza dei meccanismi che regolano l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi permette da una parte di chiarire l'eziopatogenesi di molte patologie della riproduzione e dall'altra offre la possibilità di identificare i bersagli per eventuali interventi terapeutici. Tale visione integrata è proposta nella figura 1 dove vengono anche indicati alcuni fattori o patologie di rilievo.

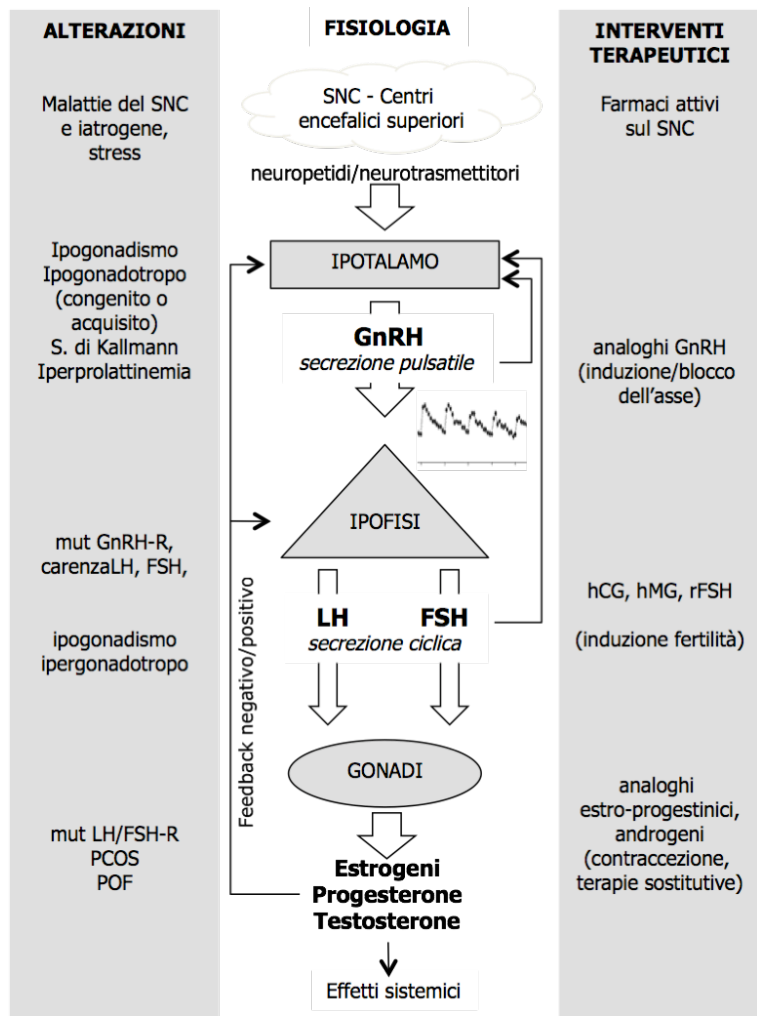


Figura 1 - L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

La riproduzione sessuale permette da una parte di chiarire l'eziopatogenesi di molte patologie della riproduzione e dall'altra offre la possibilità di identificare i bersagli per eventuali interventi terapeutici. Tale visione integrata è proposta nella figura 1 dove vengono anche indicati alcuni fattori o patologie di rilievo.

Il **GnRH** (Gonadotropin-Releasing Hormone) rappresenta l'ormone chiave della funzione riproduttiva attraverso il controllo della sintesi e del rilascio delle gonadotropine ipofisarie (Gn). Il GnRH è un decapeptide prodotto da neuroni distribuiti in una regione ipotalamica che comprende la zona del setto, il nucleo arcuato e l'area preottica. Questi neuroni derivano dall'epitelio olfattivo embrionale e durante lo sviluppo fetale mostrano una peculiare migrazione lungo i nervi olfattivi per raggiungere la loro localizzazione ipotalamica finale, prendendo poi contatto con i vasi portali ipofisari per il rilascio del peptide.

E' stato proposto che un'alterata migrazione dei neuroni GnRH sia responsabile della sindrome di Kallmann legata al cromosoma X (X-KS) (1) e possibilmente di altre forme di ipogonadismo ipogonadotropo (HH). Recenti studi hanno dimostrato che l'evento migratorio di tali neuroni è sottoposto ad un controllo multifattoriale (2) la cui caratterizzazione permetterà di far luce sull'eziopatogenesi di forme idiopatiche di HH.

La regolazione della secrezione del GnRH nei vasi portali ipofisari richiede il contributo interattivo di una rete complessa di neurotrasmettitori e di neuro modulatori. I neuroni GnRH ricevono infatti afferenze di tipo dopaminergico, serotoninergico, noradrenergico, e neuropeptidiche (CRH, TRH ecc) suggerendo che un'ampia gamma di fattori e/o situazioni fisiopatologiche a carico del sistema nervoso, le loro terapie, o anche semplici condizioni di stress, possano alterare la secrezione di questo ormone (3). Per una corretta attività dell'asse è necessario che la secrezione del GnRH avvenga in modo pulsatile ed è il presupposto per una efficace terapia con analoghi del decapeptide; al contrario, la somministrazione continua di analoghi del GnRH viene utilizzata per ottenere il blocco dell'asse riproduttivo e quindi la riduzione dei livelli circolanti di ormoni steroidei gonadici. L'azione del GnRH sulle cellule gonadotrope ipofisarie è mediata dal legame a specifici recettori di membrana (GnRH-R) e mutazioni di essi sono responsabili di alcune forme di HH. Il GnRH controlla la secrezione di ambedue le **gonadotropine ipofisarie** quali l'ormone follicolo stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), glicoproteine costituite ciascuna da una subunità comune alfa (la stessa che forma anche il TSH e l'hCG) e da una subunità beta differente tra i due ormoni, (che ne permette l'identificazione specifica a scopo diagnostico), tuttavia il rilascio di LH è particolarmente sensibile all'azione del decapeptide.

Anche la regolazione della secrezione delle gonadotropine è complessa in quanto dipende non solo dalla quantità di GnRH nel circolo portale, ma, come accennato, dalla sua pulsatilità secretoria. Variazioni della frequenza e dell'ampiezza della secrezione del GnRH sono ad esempio alla base dell'induzione della pubertà e del meccanismo che porta all'ovulazione nella donna. La conseguente frequenza anche del rilascio delle Gn è diversa nell'uomo e nella donna, e in quest'ultima varia durante le varie fasi del ciclo ovulatorio caratterizzando un vero e proprio ciclo 'ormonale'.

Le Gn svolgono le loro azioni mediante il legame a specifici recettori accoppiati alle proteine G e mutazioni dei geni che codificano per essi portano a diverse forme di insufficienza gonadica. Nel maschio l'FSH stimola le cellule di Sertoli, mentre nella femmina è responsabile dell'attività delle cellule della granulosa e sostiene le prime fasi della crescita dei follicoli ovarici. L'LH ha un effetto trofico sulle cellule di Leydig e della teca ed è responsabile, nella femmina, delle fasi finali di maturazione dei follicoli ovarici. Esso inoltre stimola la steroidogenesi testicolare e ovarica, con produzione di testosterone nell'uomo e di estrogeni e progesterone nella donna. Le Gn di origine estrattiva (hCG o hMG) o ricombinante (rFSH) vengono utilizzate nella terapia dell'infertilità.

L'asse quindi funge da vero e proprio *sistema di amplificazione a cascata* dove il segnale neuronale di controllo produrrà effetti quasi sull'intero organismo attraverso le azioni sistemiche esercitate proprio degli steroidi sessuali. Questo sistema offre il vantaggio di essere altamente controllabile ad ogni livello della cascata ormonale. Infatti esso è

caratterizzato da una serie di sistemi di feedbacks (positivi o negativi). Gli steroidi sessuali giocano ad esempio un ruolo importante di modulazione dell'attività dell'asse riproduttivo stesso proprio attraverso la loro azione di feedback sul sistema ipotalamo-ipofisario, regolando la liberazione di LH che di GnRH a livello ipotalamico. La capacità degli steroidi sessuali di esercitare un feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è alla base dell'efficacia della contraccezione ormonale con estro-progestinici sviluppata da Gregory Pincus negli anni '50. Data la loro natura chimica gli steroidi sessuali sono da tempo utilizzati nella terapia per molte patologie legate a insufficienza gonadica.

Fattori di origine gonadica, quali inibina, attivina e follistatina sono anch'essi in grado di modulare la secrezione delle Gn. Da qui appare come anche alterazioni primarie della funzionalità gonadica (PCOS, POF ecc) possano portare ad alterazioni della funzionalità dell'asse riproduttivo e ipergonadotropinemia.

La funzionalità dell'asse può essere alterata anche dalla eccessiva secrezione di prolattina, in grado di inibire la liberazione di GnRH.

L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi mostra inoltre marcate variazioni funzionali nelle diverse fasi della vita. Infatti, sia la secrezione di GnRH che di Gn subisce modificazioni sia nel periodo fetale che durante la pubertà, ma anche durante l'invecchiamento, quando la funzione riproduttiva si riduce significativamente. Durante il periodo riproduttivo le modificazioni dei livelli ormonali dell'asse riproduttivo nell'uomo sono molto limitate, mentre nella donna seguono delle importanti fluttuazioni periodiche che caratterizzano il vero e proprio 'ciclo ormonale'. Esso è guidato dall'alternarsi della secrezione dei diversi ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed è mirato al controllo ciclico della maturazione dell'ovocita e alla preparazione dell'apparato riproduttivo all'eventuale fecondazione e quindi all'instaurarsi della gravidanza.

Pertanto, i vantaggi di una efficiente riproduzione sessuale vengono garantiti attraverso il complesso e integrato controllo ormonale tra il sistema nervoso e l'apparato riproduttivo.

1. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW (1989) *Mol Brain Res.* 6:311-326.
2. Cariboni A, Maggi R, Parnavelas JG. *Trends Neurosci.* 2007 30:638-44; Cariboni A, Maggi R 2006 *Cell Mol Life Sci* 63:2512-2526; Cariboni A, Pimpinelli F, Colamarino S, Zaninetti R, Piccolella M, Rumio C, Piva F, Rugarli E, Maggi R 2004 *Hum Mol Gen* 13:2781-2791; Maggi R, Pimpinelli F, Molteni L, Milani M, Martini L, Piva F 2000 *Endocrinology* 141:2105-2112
3. Maggi R, Pimpinelli F, Martini L, Piva F 1995 *Endocrinology* 136:5177-5181