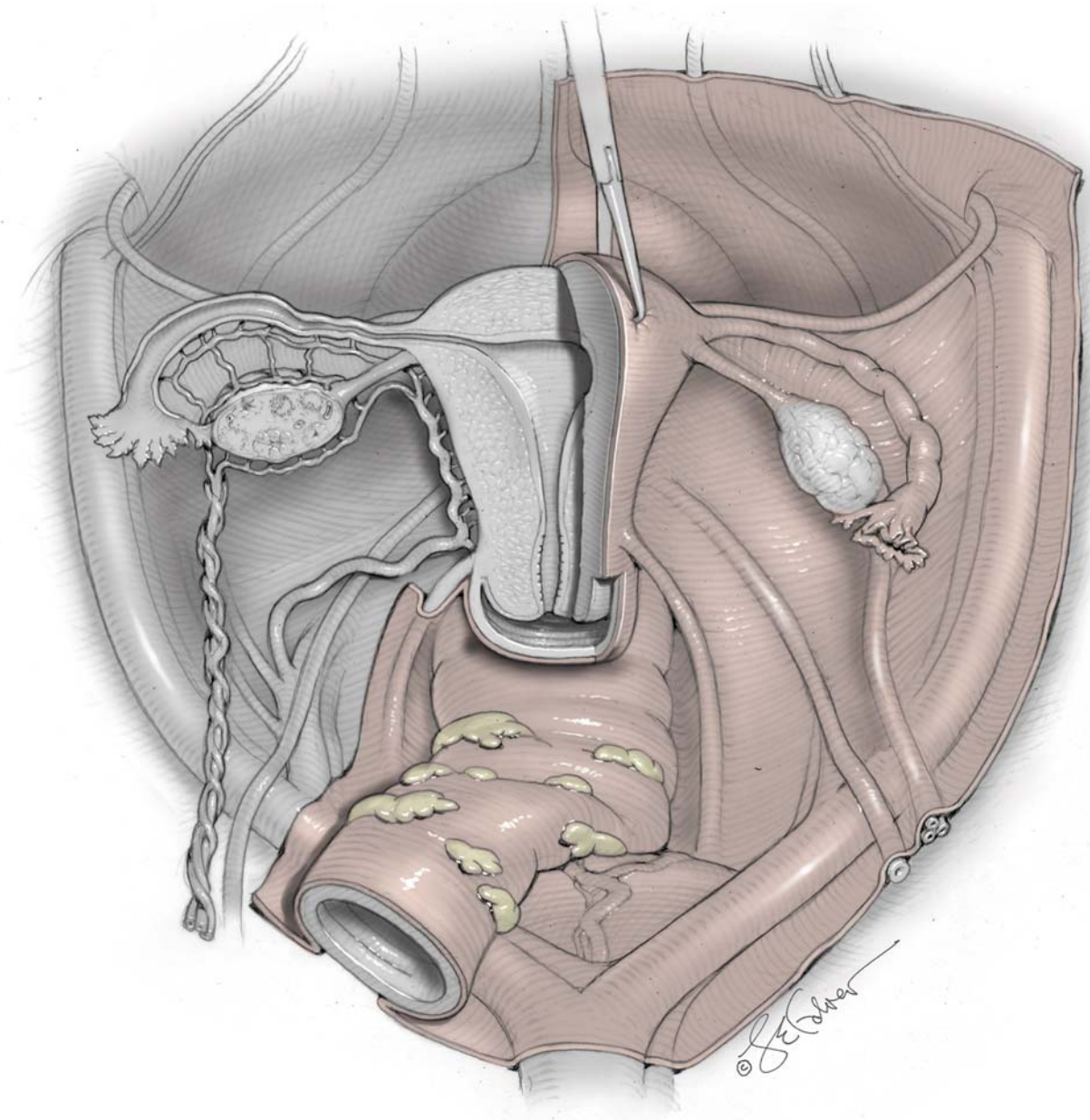
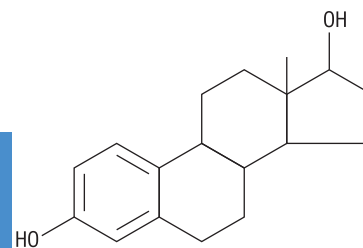


Μέρος 2

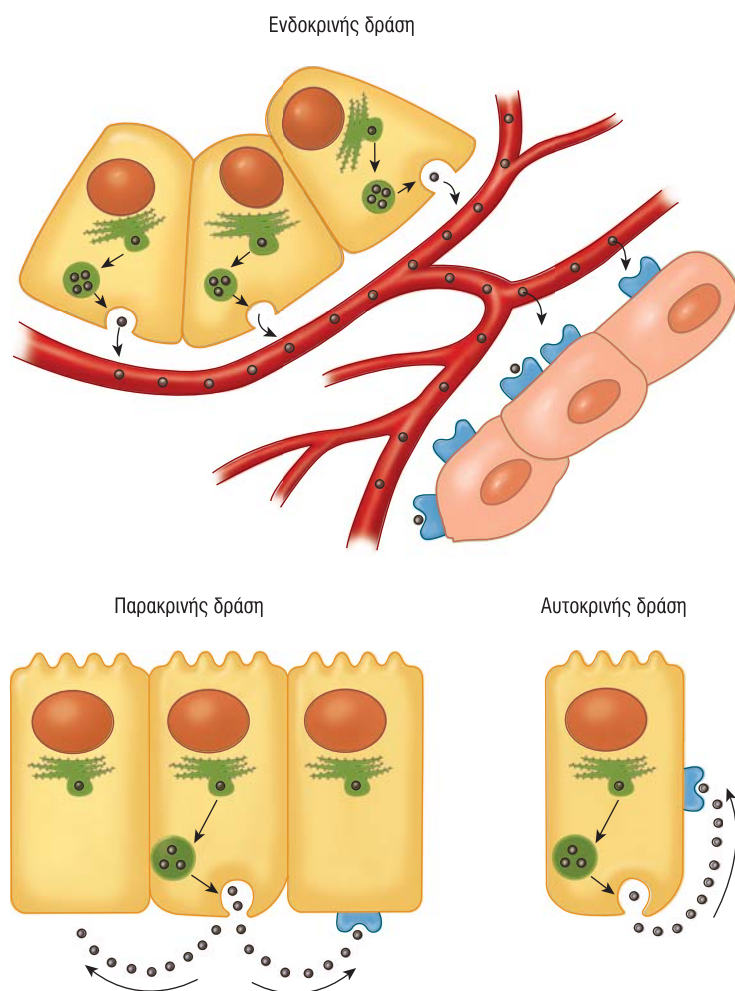
Ενδοκρινολογία της Αναπαραγωγής, Υπογονιμότητα και Εμμηνόπαυση





Ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής

▶ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	2	▶ ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ	2
▶ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ	2	▶ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΑ ΕΚΛΥΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ	2
▶ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΠΕΠΤΙΔΙΚΕΣ		▶ ΟΠΙΣΘΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗ	2
ΚΑΙ ΣΤΕΡΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ	2	▶ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ	2
▶ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ	2	▶ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ	2
▶ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	2	▶ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ	2
▶ ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ	2	▶ ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΣ ΚΥΚΛΟΣ	2
		▶ Η ΩΟΘΗΚΗ	2
		▶ ΤΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ	2
		▶ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	2
		▶ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	2



Εικόνα 15-1 Εικόνα που αναπαριστά τις διάφορες μορφές ορμονικής επικοινωνίας. Ενδοκρινής επικοινωνία: οι ορμόνες μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας, ώστε να φθάσουν στα κύτταρα-στόχους. Παρακρινής: οι ορμόνες διαχέονται μέσω του εξωκυττάρου διαστήματος, ώστε να φθάσουν στα κύτταρα-στόχους, που είναι παρακείμενα κύτταρα. Αυτοκρινής: οι ορμόνες δρουν παλινδρόμα στο κύτταρο προέλευσής τους χωρίς να εισέρχονται στην κυκλοφορία.

Η ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής είναι η μελέτη των ορμονών και των νευροενδοκρινικών παραγόντων που παράγονται και/ή επιδρούν στους ιστούς της αναπαραγωγής. Σε αυτούς τους ιστούς περιλαμβάνεται ο υποθάλαμος, η πρόσθια υπόφυση, η ωθήκη, το ενδομήτριο και ο πλακούντας. Κλασικά η ορμόνη περιγράφεται ως ένα κυτταρικό προϊόν, που εκκρίνεται στην περιφερική κυκλοφορία και ασκεί τη δράση της σε απομακρυσμένους ιστούς-στόχους (**Εικόνα 15-1**). Αυτή η διαδικασία ονομάζεται *ενδοκρινής έκκριση*. Υπάρχουν και άλλες μορφές επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων, οι οποίες είναι σημαντικές για τη φυσιολογία της αναπαραγωγής. Η *παρακρινής* επικοινωνία, που είναι συχνή στην ωθήκη, αναφέρεται στη χημική μετάδοση των ερεθισμάτων μεταξύ γειτονικών κυττάρων. Η *αυτοκρινής* επικοινωνία παρατηρείται όταν ένα κύτταρο εκκρίνει ουσίες που επηρεάζουν την ίδια του τη λειτουργία. Η παραγωγή μίας ουσίας μέσα σε ένα κύτταρο, η οποία επηρεάζει το κύτταρο πριν από την έκκρισή της ονομάζεται *εσωκρινής επίδραση*.

Οι νευρομεταβιβάστες, στις κλασικές νευρικές οδούς, διασχίζουν ένα μικρό εξωκυττάριο χώρο που ονομάζεται συναπτική σχισμή, και συνδέονται με τους δενδρίτες του δεύτερου νευρώνα (**Εικόνα 15-2**). Σε άλλες περιπτώσεις, αυτές οι ουσίες εκκρίνονται στην κυκλοφορία του αίματος, μεταφέρονται σε άλλους ιστούς, όπου ασκούν τη δράση τους, σε μία διαδικασία που ονομάζεται *νευροενδοκρινική έκκριση* ή *νευροενδοκρινική μετάδοση ερεθισμάτων*. Ένα παράδειγμα νευροενδοκρινικής μετάδοσης ερεθίσματος είναι η έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) στην πυλαία κυκλοφορία και η δράση της στα γοναδοτρόπα κύτταρα στην πρόσθια υπόφυση.

Γενικά, η φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία απαιτεί την ακριβή ποσοτική και χρονική ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωθήκης (**Εικόνα 15-3**). Μέσα στον υποθάλαμο, συγκεκριμένοι πυρήνες του παράγουν την ορμόνη GnRH σε ώσεις. Αυτό το δεκαπεπτίδιο συνδέεται με επιφανειακούς υποδοχείς του υποπληθυσμού των γοναδοτρόπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τα γοναδοτρόπα κύτταρα να εκκρίνουν τις γλυκοπρωτεϊνικές γοναδοτροπίνες, δηλαδή την ωχρινοποιητική (LH) και την ωθολακιοτρόπο ορμόνη (FSH)

στην περιφερική κυκλοφορία. Μέσα στην ωθήκη, η LH και η FSH συνδέονται με τα κύτταρα της θήκης και τα κοκκιοκύτταρα και διεγείρουν την ωοθυλακιογένεση καθώς και την παραγωγή από την ωθήκη μίας ομάδας στεροειδικών ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη και ανδρογόνα), των πεπτιδίων των γονάδων (ακτιβίνη, ινχιμπίνη και ωοθυλακιοστατίνη) καθώς και διαφόρων αυξητικών παραγόντων. Εκτός από τις υπόλοιπες λειτουργίες τους, αυτές οι ουσίες που παράγονται από την ωθήκη επιδρούν ίπαλίνδρομα στον υποθάλαμο και την υπόφυση για να αναστείλουν ή, στη μέση του κύκλου, να αυξήσουν την παραγωγή της GnRH και των γοναδοτροπινών. Επίσης, τα στεροειδή της ωθήκης παίζουν σημαντικό ρόλο στην προετοιμασία του ενδομητρίου για την εμφύτευση του εμβρύου, εάν προκύψει κύηση.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

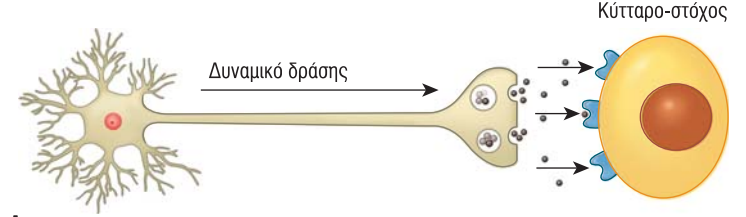
Οι ορμόνες μπορούν να ταξινομηθούν σε στεροειδή και σε πεπτίδια, που το καθένα έχει τον δικό του τρόπο βιοσύνθεσης και το δικό του μηχανισμό δράσης. Οι υποδοχείς αυτών των ορμονών χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: (1) σε εκείνους που υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων, οι οποίοι σε γενικές γραμμές αλληλεπιδρούν με τις υδατοδιαλυτές ορμόνες και αφορούν σε πεπτίδια, και (2) σε εκείνους που είναι κυρίως ενδοκυτταρικοί και αλληλεπιδρούν με λιπόφιλες ορμόνες, όπως είναι τα στεροειδή. Φυσιολογικά, οι ορμόνες υπάρχουν στον ορό και στους ιστούς σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι υποδοχείς θα πρέπει να έχουν υψηλή συγγένεια και υψηλή ειδικότητα με τις ορμόνες ώστε να προκληθεί η σωστή βιολογική απάντηση.

Πεπτιδικές ορμόνες στην αναπαραγωγή

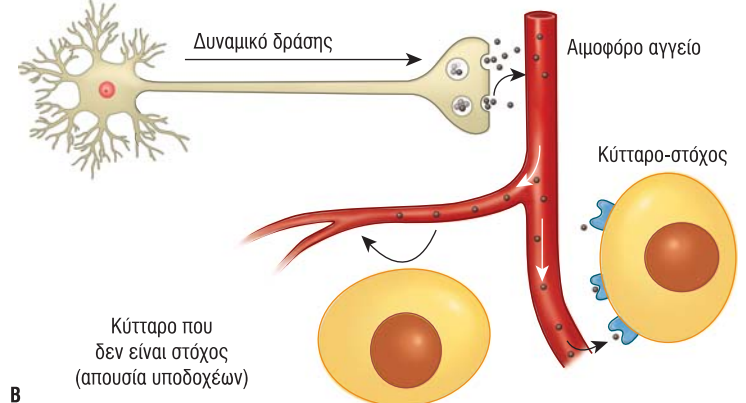
Ωχρινοποιητική ορμόνη, ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη

Δομικά, η LH και η FSH είναι ετεροδιμερή και αποτελούνται από μία κοινή α-υπομονάδα, η οποία συνδέεται είτε με την LHβ είτε με την

Έκκριση νευρομεταβιβαστή (για παράδειγμα ντοπαμίνης)

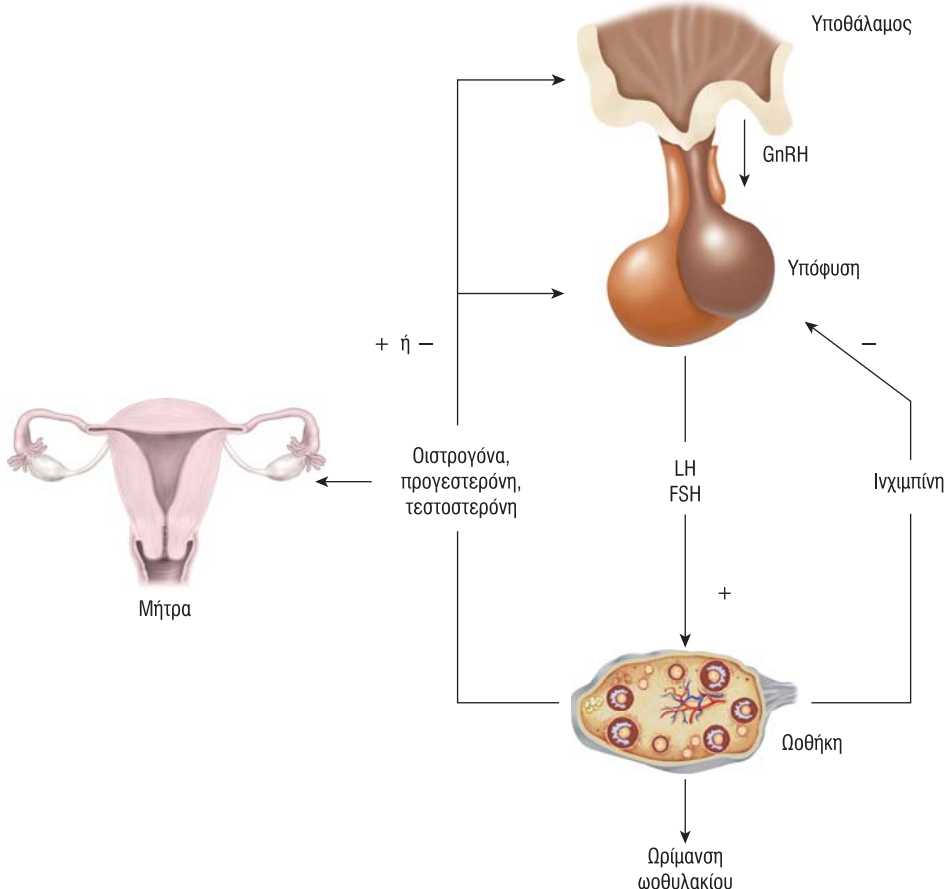


A Νευροορμονική έκκριση (για παράδειγμα GnRH)



Εικόνα 15-2 Εικόνα που απεικονίζει τις μορφές έκκρισης των νευρομεταβιβαστών. **A.** Κλασική έκκριση και σύνδεση νευρομεταβιβαστή. Η μεταβίβαση ενός δυναμικού δράσης κατά μήκος του νευράξονα οδηγεί σε έκκριση νευρομεταβιβαστών, οι οποίοι μεταφέρονται μέσω της συναπτικής σχισμής για να φθάσουν στο κύτταρο-στόχο. **B.** Νευροορμονική έκκριση. Το δυναμικό δράσης προκαλεί έκκριση νευροορμονικών ουσιών. Σε αυτή την περίπτωση, οι νευρομεταβιβαστές εισέρχονται στην κυκλοφορία και μεταφέρονται με αυτή για να φθάσουν στο όργανο-στόχο.

Αναπαραγωγικός άξονας θήλεος



Εικόνα 15-3 Στο διάγραμμα απεικονίζεται η θετική και αρνητική παλίνδρομη επίδραση που παρατηρείται στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωθήκη. Η κατά ώσεις έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) οδηγεί σε έκκριση της ωχρινοποιητικής (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την πρόσθια υπόφυση. Η δράση των LH και FSH προκαλεί ωρίμανση των ωοθυλακίων, ωοθυλακιορρηξία και παραγωγή των στεροειδικών ορμονών του φύλου (οιστρογόνα, προγεστερόνη και τεστοστερόνη). Η αύξηση των επιπέδων αυτών των ορμονών στον ορό ασκεί αρνητική παλίνδρομη επίδραση στην έκκριση της GnRH και των γοναδοτροπινών. Η επίδραση των στεροειδικών ορμονών του φύλου στο ενδομήτριο και στο μυομήτριο ποικίλει, όπως αναφέρεται στο κείμενο. Η ινχιμπίνη που παράγεται στην ωθήκη, έχει αρνητική επίδραση στην παραγωγή των γοναδοτροπινών.

FSHβ υπομονάδα, αντίστοιχα. Η κοινή γλυκοπρωτεϊνική α-υπομονάδα αλληλεπιδρά επίσης με τη β-υπομονάδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης ώστε να σχηματιστεί η TSH, και με την β-υπομονάδα της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης, ώστε να σχηματιστεί η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG). Η ομοιότητα αυτών των ορμονών έχει διάφορες κλινικές συνέπειες. Για παράδειγμα, η μύλη κύηση συχνά παράγει πολύ υψηλά επίπεδα hCG, η οποία συνδέεται με τους υποδοχείς της TSH, προκαλώντας υπερθυρεοειδισμό. Πρέπει να τονιστεί ότι, για όλες αυτές τις πεπτιδικές ορμόνες, μόνο τα διμερή ασκούν βιολογική δράση. Αν και οι υπομονάδες μπορεί να βρεθούν στην κυκλοφορία στην ασύνδετη μορφή τους, δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι 'ελεύθερες' υπομονάδες έχουν φυσιολογική σημασία.

Οι β-υπομονάδες της LH και της hCG κωδικοποιούνται από δύο ξεχωριστά γονίδια μιας ομάδας γονιδίων που ονομάζεται ομάδα LH/CG. Η αλληλουχία των αμινοξέων των β-υπομονάδων της LH και της CG είναι παρόμοια στο 80% περίπου. Ωστόσο, η υπομονάδα της hCG περιέχει μία προέκταση άλλων 24 αμινοξέων στο C- άκρο της. Η ύπαρξη αυτών των πρόσθετων αμινοξέων επέτρεψε τη δημιουργία ιδιαίτερα ειδικών εργαστηριακών δοκιμασιών τόσο για την LH όσο και για την hCG.

Ακτιβίνη, ινχιμπίνη και φολιστατίνη

Αυτά τα πεπτίδια, δηλαδή η *ινχιμπίνη*, *ακτιβίνη* και *φολιστατίνη*, απομονώθηκαν για πρώτη φορά από το ωοθυλακικό υγρό με βάση την εκλεκτική δράση τους στην βιοσύνθεση και έκκριση της FSH (de Kretser 2002). Όπως υποδηλώνεται από το όνομά τους, η ινχιμπίνη ελαττώνει και η ακτιβίνη διεγείρει τη λειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων. Η φολιστατίνη καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου FSHβ, πιθανότατα μέσω σύνδεσης και επομένως παρεμπόδισης της αλληλεπίδρασης της ακτιβίνης με τον υποδοχέα της (Bescke 1997). Μελέτες που ακολούθησαν απέδειξαν ότι αυτά τα πεπτίδια επηρεάζουν επίσης και τη βιοσύνθεση του υποδοχέα της LH και της GnRH, αν και αυτές οι δράσεις ήταν λιγότερο ισχυρές (Kaiser 1997).

Η ινχιμπίνη και η ακτιβίνη είναι πεπτίδια με στενή συνάφεια. Η ινχιμπίνη αποτελείται από μία α-υπομονάδα (που δεν σχετίζεται με την γλυκοπρωτεϊνική α-υπομονάδα της LH), η οποία συνδέεται με δισουλφιδικό δεσμό με μία ή δύο υψηλά ομόλογες β-υπομονάδες, ώστε να σχηματισθεί η ινχιμπίνη A (αβ_A) ή η ινχιμπίνη B (αβ_B). Η ακτιβίνη αποτελείται από ομοδιμερή (β_Aβ_A, β_Bβ_B) ή από ετεροδιμερή (β_Aβ_B) των ίδιων β-υπομονάδων με εκείνα της ινχιμπίνης (Dye 1992). Πιο πρόσφατα έχουν ανακαλυφθεί και άλλες ισομορφές της β-υπομονάδας. Αντίθετα, η φο-

λιστατίνη δομικά είναι τελείως διαφορετική τόσο από την ινχιμπίνη όσο και από την ακτιβίνη.

Αν και αρχικά απομονώθηκαν από το ωοθυλακικό υγρό, αυτά τα πεπτίδια των 'γονάδων' εκφράζονται σε πολλούς ιστούς, όπου ασκούν αντίθετες λειτουργίες, ανάλογες με τον ιστό (Meunier 1988). Τα αγγελιοφόρα ριβονουκλεϊνικά οξέα (mRNAs) που κωδικοποιούν τις υπομονάδες της ινχιμπίνης/ακτιβίνης, τη φολιστατίνη και τον υποδοχέα της ακτιβίνης έχουν ανιχνευθεί στην υπόφυση, την ωθήκη, τους όρχεις και τον πλακούντα, καθώς και στον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, το ήπαρ, τους νεφρούς και στον μυελό των οστών (Kaiser 1992, Muttukrishna 2004). Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι οι ακτιβίνες επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση των γυναικείων γεννητικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και την ενεργοποίηση των γεννητικών κυττάρων στην διάρκεια της ωοθυλακιογένεσης (Ding 2010, Liu 2010). Από αυτά τα πεπτίδια, σήμερα πιστεύεται ότι η πιο σημαντική για την παλινδρομη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της γοναδοτροπίνης είναι η ινχιμπίνη. Αντίθετα, η δράση της ακτιβίνης και της φολιστατίνης στα γοναδοτρόπα κύτταρα ασκείται μάλλον μέσω της δράσης πεπτιδίων που εκκρίνονται τοπικά και δρουν ως αυτοκρινείς/παρακρινείς παράγοντες.

Στεροειδικές ορμόνες στην αναπαραγωγή

Ταξινόμηση

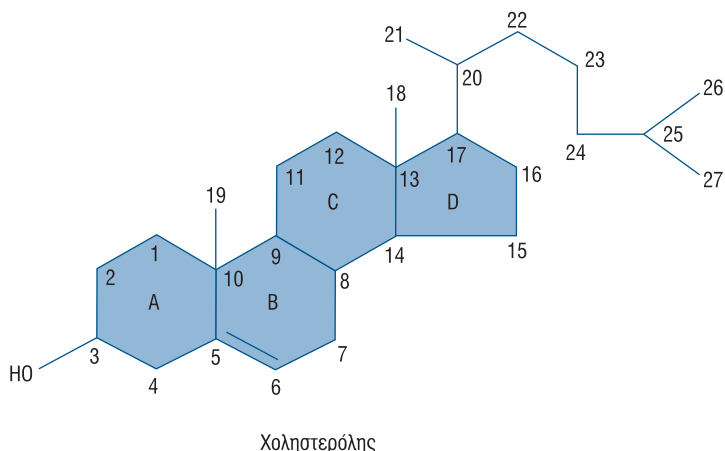
Οι στεροειδικές ορμόνες του φύλου χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, με βάση τον αριθμό των ατόμων του άνθρακα που περιέχουν. Κάθε άτομο άνθρακα του μορίου της στεροειδικής ορμόνης αντιστοιχεί σε έναν αναγνωριστικό αριθμό και κάθε δακτύλιος σε ένα γράμμα (**Εικόνα 15-4**). Στην ομάδα με 21 άτομα άνθρακα περιλαμβάνονται τα προγεσταγόνα, καθώς και τα γλυκοκορτικοειδή και τα αλατοκορτικοειδή. Τα ανδρογόνα περιέχουν 19 άτομα άνθρακα, ενώ τα οιστρογόνα 18 άτομα άνθρακα.

Στα στεροειδή έχουν δοθεί επιστημονικές ονομασίες, σύμφωνα με μία γενικά αποδεκτή σύμβαση, κατά την οποία οι λειτουργικές ομάδες που βρίσκονται κάτω από το επίπεδο του μορίου φέρουν πριν από αυτέςτο σύμβολο α, ενώ εκείνες που βρίσκονται πάνω από το επίπεδο του μορίου υποδεικνύονται με το σύμβολο β. Το σύμβολο Δ υποδηλώνει διπλό δεσμό. Τα στεροειδή με διπλό δεσμό μεταξύ του 5^{ου} και 6^{ου} ατόμου άνθρακα ονομάζονται Δ⁵ (στεροειδή πρεγνενολόνη, 17-υδροξυπρεγνενολόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη), ενώ τα στεροειδή με διπλό δεσμό μεταξύ του 4^{ου} και 5^{ου} ατόμου άνθρακα ονομάζονται Δ⁴ στεροειδή (προγεστερόνη, 17-υδροξυπρογεστερόνη, ανδροστενδιόνη, τεστοστερόνη, αλατοκορτικοειδή και γλυκοκορτικοειδή).

Στεροειδογένεση

Οι στεροειδικές ορμόνες του φύλου συντίθενται στις γονάδες, στα επινεφρίδια και τον πλακούντα. Η χοληστερόλη είναι η κύρια δομική μονάδα της στεροειδογένεσης και όλοι οι ιστοί που παράγουν στεροειδικές ορμόνες, εκτός του πλακούντα μπορούν να συνθέσουν χοληστερόλη από ακετικό οξύ. Η παραγωγή των στεροειδικών ορμονών, στην οποία συμμετέχουν τουλάχιστον 17 ένζυμα, γίνεται κυρίως στο άφθονο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων της στεροειδογένεσης (Mason 2002).

Τα ένζυμα της στεροειδογένεσης καταλύουν τέσσερις βασικές τροποποιήσεις της δομής των στεροειδών: (1) διάσπαση της πλάγιας αλυσίδας (αντίδραση δεσμολάσης), (2) μετατροπή των υδροξυλικών ομάδων σε κετόνες (αντιδράσεις δεϋδρογενάσης), (3) προσθήκη υδροξυλικής ομάδας (αντίδραση υδροξυλίωσης), και (4) απομάκρυνση ή προσθήκη υδρογόνου, ώστε να δημιουργηθεί ή να διασπασθεί ο διπλός δεσμός (**Πίνακας 15-1**). Η οδός της βιοσύνθεσης των στεροειδικών ορμονών παρουσιάζεται σε απλή μορφή στην **Εικόνα 15-5**. Αυτή η οδός είναι ίδια σε όλους τους ιστούς της στεροειδογένεσης, αλλά η κατανομή των προϊόντων που συντίθενται σε κάθε ιστό προσδιορίζεται από την ύπαρξη των απαραίτητων ενζύμων. Για παράδειγμα, η ωθήκη δεν δια-



Εικόνα 15-4 Διάγραμμα όπου παρουσιάζεται η χημική δομή της χοληστερόλης, η οποία είναι η συνηθής πρόδρομη ουσία για τη βιοσύνθεση των στεροειδικών ορμονών. Όλα τα στεροειδή του φύλου περιέχουν το βασικό μόριο κυκλοπεντάνιο-φαινανθρένιο, που αποτελείται από τρεις δακτύλιους με 6 άτομα άνθρακα και έναν δακτύλιο με 5 άτομα άνθρακα.

θέτει το ένζυμο 21-υδροξυλάση και 11β-υδροξυλάση και επομένως δεν μπορεί να παράγει κορτικοστεροειδή. Πρέπει να σημειωθεί ότι γίνεται ολοένα και περισσότερο σαφές ότι τα διάφορα ένζυμα της στεροειδογένεσης υπάρχουν σε πολλές ισομορφές, με διαφορετικές πρόδρομες ουσίες και δραστηριότητα. Επομένως, συγκεκριμένα στεροειδή παράγονται μέσω πολλαπλών οδών, εκτός της κλασικής οδού που φαίνεται στην Εικόνα 15-5 (Auchus 2009).

Μεταβολισμός στεροειδών

Οι στεροειδικές ορμόνες μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ και, σε μικρότερο βαθμό, στους νεφρούς και το εντερικό επιθήλιο. Η υδροξυλίωση της οιστραδιόλης οδηγεί στην παραγωγή της οιστρόνης ή των κατεχολ-οιστρογόνων. Στη συνέχεια, αυτά τα οιστρογόνα συνενώνονται με γλυκουρονίδια ή σουλφιδικές ομάδες και σχηματίζονται υδατοδιαλυτές ενώσεις, ώστε να αποβληθούν με τα ούρα. Επομένως, η χορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών στεροειδικών ορμονών αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατοπάθεια ή νεφροπάθεια.

Σύνθεση στεροειδών στα επινεφρίδια

Το επινεφρίδιο του ενήλικα αποτελείται από δύο ζώνες. Καθεμία από αυτές τις ζώνες εκφράζει ένα διαφορετικό στοιχείο των ενζύμων της στεροειδογένεσης και, επομένως, συνθέτει διαφορετικά προϊόντα. Στη σπειροειδή ζώνη δεν υπάρχει η δράση της 17α-υδροξυλάσης, αλλά περιέχονται μεγάλες ποσότητες συνθετάσης της αλδοστερόνης (P450aldo) και έτσι παράγονται αλατοκορτικοειδή. Η σπηλιδωτή και η δικτυωτή ζώνη, οι οποίες εκφράζουν το γονίδιο της 17α-υδροξυλάσης, συνθέτουν γλυκοκορτικοειδή και ανδρογόνα, αντίστοιχα.

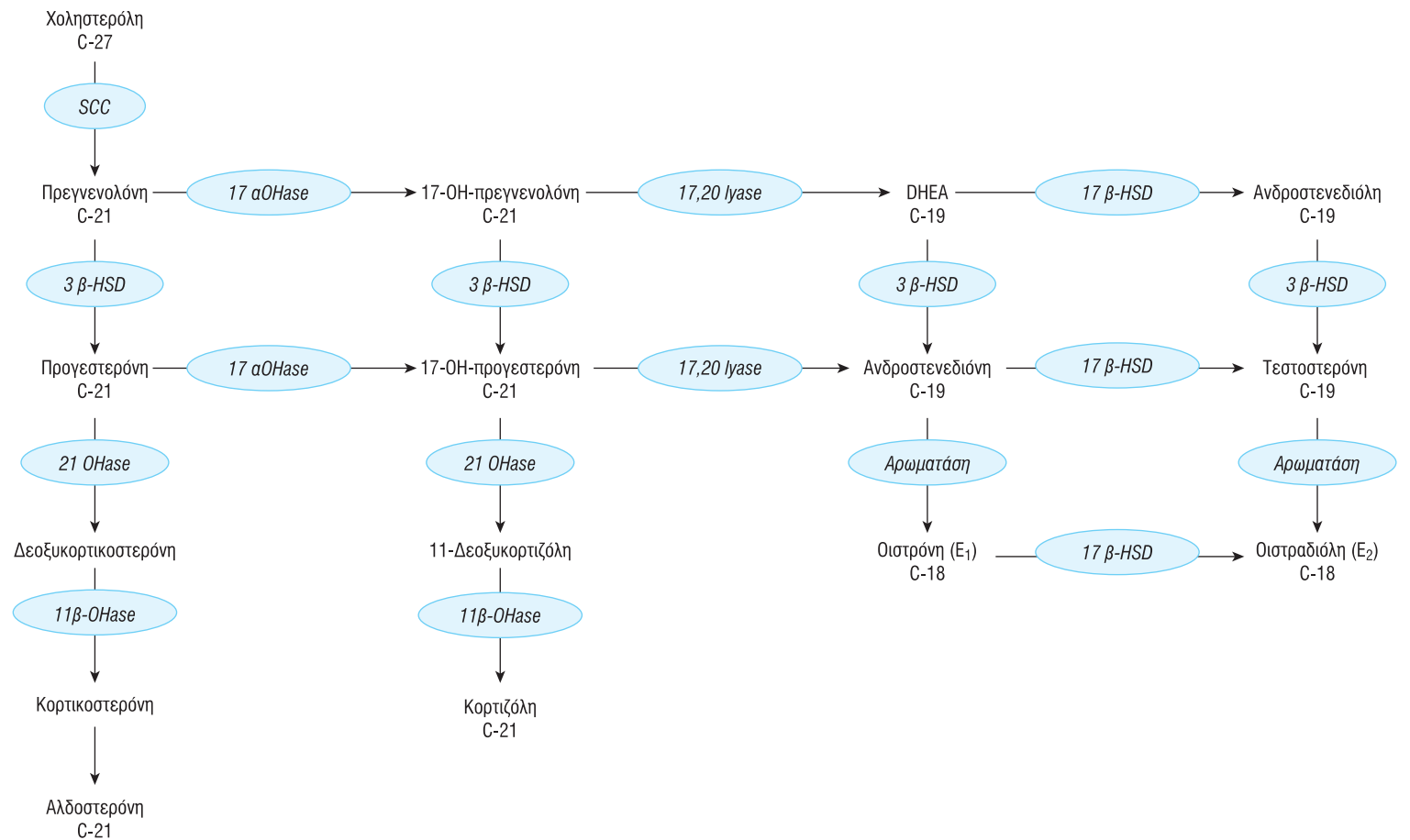
ΠΙΝΑΚΑΣ 15-1 Τα ένζυμα της στεροειδογένεσης

Ένζυμο	Κυτταρική θέση	Αντιδράσεις
P450scc	Μιτοχόνδρια	Διάσπαση πλάγιας αλύσου χοληστερόλης
P450c11	Μιτοχόνδρια	11-Υδροξυλάση 18-Υδροξυλάση 19-Μεθυλοξειδάση
P450c17	Ενδοπλασματικό δίκτυο	17-Υδροξυλάση 17,20-Λυάση
P450c21	Ενδοπλασματικό δίκτυο	21-Υδροξυλάση
P450arom	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Αρωματάση

Πρόελευση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων της κυκλοφορίας στις γυναίκες

Τα οιστρογόνα που υπάρχουν στην κυκλοφορία των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι ένα μείγμα οιστραδιόλης και της μικρότερης ισχύος οιστρόνης. Αν και, σε μη έγκυες γυναίκες παράγεται μία μικρή ποσότητα οιστριόλης μέσω περιφερικής μετατροπής, η παραγωγή της οιστριόλης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιορίζεται στην παραγωγή της κυρίως από τον πλακούντα.

Η οιστραδιόλη είναι το κύριο οιστρογόνο που παράγεται από την ωθήκη στην διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών. Τα επίπεδά της προέρχονται τόσο από άμεση σύνθεση στα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια όσο



Εικόνα 15-5 Διάγραμμα που αναπαριστά τα βήματα των οδών της στεροειδογένεσης. Τα ένζυμα βρίσκονται μέσα στους μπλε κύκλους. Οι ενδείξεις C-18, C-19 και C-21 κάτω από τα στεροειδή του φύλου αντιστοιχούν στον αριθμό των ατόμων του άνθρακα που περιέχουν. 3β-HSD = 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση, 11β-OHase = 11β-υδροξυλάση, 17α-OHase = 17α-υδροξυλάση, 17β-HSD = 17β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση, 21OHase = 21 υδροξυλάση, DHEA = δεϋδροεπιανδροστερόνη, SCC = ένζυμο διάσπασης πλάγιας αλύσου.

και από τη μετατροπή της οιστρονής. Η οιστρόνη εκκρίνεται άμεσα από την ωθήκη, αλλά μπορεί να προέλθει και από μετατροπή της ανδροστενεδιόνης στην περιφέρεια. Τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε οιστρογόνα σε πολλούς ιστούς, αλλά αυτό συμβαίνει κυρίως με τη δράση της αρωματάσης στο δέρμα και στον λιπώδη ιστό.

Η ωθήκη παράγει κυρίως ανδροστενεδιόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και μικρότερες ποσότητες τεστοστερόνης. Αν και ο φλοιός των επινεφριδίων παράγει κυρίως αλατοκορτικοειδή και γλυκοκορτικοειδή, συμμετέχει επίσης στην παραγωγή της μισής περίπου ημερήσιας ποσότητας ανδροστενεδιόνης, DHEA και ουσιαστικά όλων των θειϊκών μορφών της DHEA (DHEAS). Το 25% της τεστοστερόνης της κυκλοφορίας εκκρίνεται από την ωθήκη, το 25% από τα επινεφρίδια και το υπόλοιπο 50% παράγεται από τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη στην περιφέρεια (Εικόνα 15-6) (Silva 1987).

Μεταφορά στεροειδικών ορμονών στην κυκλοφορία

Τα περισσότερα στεροειδή της περιφερικής κυκλοφορίας είναι συνδεδεμένα με πρωτεΐνες μεταφορείς, είτε με συγκεκριμένες πρωτεΐνες όπως είναι η σφαιρίνη σύνδεσης των ορμονών του φύλου (SHBG), η σφαιρίνη σύνδεσης των θυρεοειδικών ορμονών και η σφαιρίνη σύνδεσης των κορτικοστεροειδών είτε με μη ειδικές πρωτεΐνες, όπως είναι η λευκωματίνη. Μόνο το 1% ως 2% των ανδρογόνων και των οιστρογόνων κυκλοφορούν ελεύθερα ή μη συνδεδεμένα.

Πιστεύεται ότι μόνο το ασύνδετο κλάσμα των στεροειδών είναι βιολογικά ενεργό, αν και η μικρή συγγένεια της λευκωματίνης με τα στεροειδή του φύλου επιτρέπει τα στεροειδή που συνδέονται με αυτή την πρωτεΐνη να ασκούν κάποια επίδραση. Η ποσότητα της ελεύθερης ορμόνης βρίσκεται σε ισορροπία με τη συνδεδεμένη ποσότητα. Επομένως, οι μικρές αλλαγές έκφρασης της πρωτεΐνης μεταφοράς μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές στη δράση των στεροειδών.

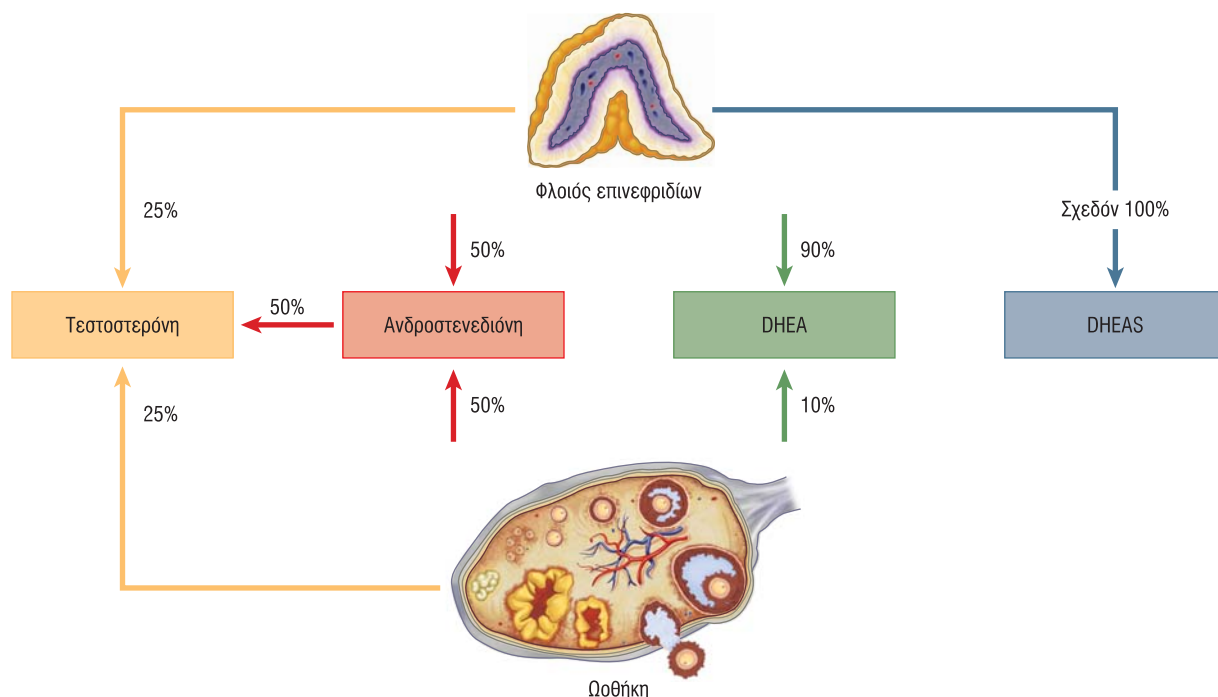
Η σφαιρίνη σύνδεσης των ορμονών του φύλου (SHBG) κυκλοφορεί ως ομοδιμερές, το οποίο συνδέεται με ένα μόριο στεροειδούς. Αυτή η πρωτεΐνη σύνδεσης συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, αν και έχει ανιχνευθεί και σε άλλους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος, ο πλακούντας, το ενδομήτριο και οι όρχεις (Hammond 1989, 1996). Τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται στον υπερθυρεοειδισμό, στην εγκυμοσύνη και μετά από χορήγη-

ση οιστρογόνων. Αντίθετα, τα ανδρογόνα, τα προγεσταγόνα, η αυξητική ορμόνη (GH), η ινσουλίνη και τα κορτικοειδή μειώνουν τα επίπεδα της SHBG. Η αύξηση του σωματικού βάρους, ιδίως η κεντρική παχυσαρκία αμβλύνει σημαντικά την έκφραση της SHBG και επομένως αυξάνει τα επίπεδα της ελεύθερης ορμόνης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ασύνδετη ορμόνη είναι τεχνικά δύσκολο να μετρηθεί και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Οι πιο ακριβείς εργαστηριακές αναλύσεις απαιτούν τη διάλυση του δείγματος και γίνονται σε περιορισμένο αριθμό ιδιωτικών εργαστηρίων. Τα επίπεδα των ελεύθερων ορμονών της κυκλοφορίας που μετρώνται συνήθως είναι σχετικά ανακριβή. Αντίθετα με τις μετρήσεις των θυρεοειδικών ορμονών, η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης σπάνια είναι απαραίτητη για την κλινική διάγνωση στις γυναίκες. Για παράδειγμα, η μέτρηση των επιπέδων τεστοστερόνης σε ασθενείς με πιθανό σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι σημαντική, για τον αποκλεισμό την ύπαρξης ενός όγκου που παράγει ανδρογόνα. Τα φυσιολογικά ή τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης είναι συμβατά με τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Επειδή η τεστοστερόνη μειώνει τα επίπεδα της SHBG, οι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, αλλά με κλινικές ενδείξεις υπερανδρογονισμού (τριχοφυΐα και/ή ακμή) έχουν είτε αυξημένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης ή αυξημένη ευαισθησία των θυλάκων των τριχών και των σηγγματογόνων αδένων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι απίθανο η μέτρηση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης να δώσει περισσότερες πληροφορίες από τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης.

Στεροειδογένεση και κλινικές διαταραχές

Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων. Η κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (ΣΥΕ), που οφείλεται τυπικά στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης, είναι από τις πιο συχνές μεταβολικές παθήσεις που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Εκτιμάται ότι εμφανίζεται σε 1:10.000 έως 1: 15.000 γεννήσεις (Trakakis 2010). Αν και η ΣΥΕ έχει αναφερθεί σε διάφορα έθνη, είναι πιο συχνή στους Εβραίους Εσκενάζι. Η ανεπάρκεια της δράσης της 11β-υδροξυλάσης ευθύνεται για το 5% έως 8% των περιπτώσεων της ΣΥΕ.



Εικόνα 15-6 Διάγραμμα που παρουσιάζει την συμμετοχή των επινεφριδίων και των ωοθηκών στα επίπεδα των ανδρογόνων, της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) και θειϊκής DHEA (DHEAS).

Οι ασθενείς με ΣΥΕ παρουσιάζουν ευρύ φάσμα κλινικών φαινοτύπων, ανάλογα με την έκταση της ενζυμικής ανεπάρκειας. Στο ένα άκρο, η γονιδιακή μετατροπή (conversions) και οι μεγάλες απαλείψεις (deletions) οδηγούν σε σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου και σε εκδήλωση ΣΥΕ με απώλεια άλατος στο νεογνό. Για παράδειγμα, στην πιο συχνή μορφή της ΣΥΕ, ο αποκλεισμός του βήματος της 21-υδροξυλάσης οδηγεί σε ιδιαίτερα μειωμένα επίπεδα αλδοστερόνης και κορτιζόλης. Η συσσώρευση των πρόδρομων ουσιών μετατοπίζει την στεροειδογένεση προς την οδό των ανδρογόνων. Επομένως, τα θήλεα άτομα με ΣΥΕ μπορεί να παρουσιάζουν θήλυ ψευδοεμφροδιτισμό (καρυότυπο θήλεος με αρρενοποιημένα έξω γεννητικά όργανα) (Κεφ. 18). Εάν δεν αποκατασταθούν τα κορτικοστεροειδή, αυτά τα νεογνά θα καταλήξουν σύντομα μετά τη γέννησή τους. Μία λιγότερο σοβαρή μετάλλαξη προκαλεί απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ. Όπως υποδηλώνει και το όνομά της, αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από επαρκή παραγωγή κορτικοστεροειδών, αλλά και από αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων.

Στη μη κλασική μορφή της ΣΥΕ, που είναι γνωστή και ως ΣΥΕ απώτερης ή ενήλικης έναρξης, δεν υπάρχει υπερανδρογοναιμία μέχρι την εφηβεία. Η συχνότητα της μη κλασικής μορφής της νόσου εκτιμάται σε 1:1.000 γεννήσεις. Στην εφηβεία, η ενεργοποίηση του άξονα των επινεφριδίων αυξάνει τη στεροειδογένεση, αποκαλύπτοντας μία ήπια ανεπάρκεια της δράσης της 21-υδροξυλάσης. Τα επίπεδα της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) μπορεί να αυξηθούν, λόγω της απουσίας της αρνητικής παλίνδρομης δράσης της κορτιζόλης, επιτείνοντας ακόμη περισσότερο την παραγωγή των ανδρογόνων. Αυτές οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά υπερτρίχωση, ακμή και έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας. Επομένως, η απώτερης έναρξης ΣΥΕ μπορεί να μιμείται το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Διαγνωστικά, τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης (17-OH-P) στον ορό αποτελούν μία ευαίσθητη διαγνωστική εξέταση για την ύπαρξη της ΣΥΕ (Κεφ. 17). Αυτά τα επίπεδα πρέπει να μετρώνται στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, ώστε να αποφευχθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, λόγω της έκκρισης της 17-OH-P από το ωχρό σωματίο.

Σύνθεση οιστρογόνων από τα ανδρογόνα. Η αρωματοποίηση των C19 ανδρογόνων από την P450arom (αρωματάση CYP19) οδηγεί στην παραγωγή C18 οιστρογόνων, που περιέχουν έναν φαινολικό δακτύλιο (βλ. Εικόνα 15-5). Εκτός από την ωοθήκη, η αρωματάση εκφράζεται σε σημαντικά επίπεδα στον λιπώδη ιστό, στο δέρμα και στον εγκέφαλο (Boop 2010). Είναι κλινικά σημαντικό ότι, από την περιφερική αρωματοποίηση μπορεί να προέλθει ικανή ποσότητα οιστρογόνων, τέτοια ώστε να προκαλέσει αιμορραγία από το ενδομήτριο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ιδίως σε εκείνες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες.

5α-Ρεδουκτάση τύπου 1 και 2. Το ένζυμο 5α-ρεδουκτάση υπάρχει σε δύο μορφές, που η καθεμία κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο. Το ένζυμο τύπου 1 βρίσκεται στο ήπαρ, τους νεφρούς, το δέρμα και τον εγκέφαλο. Αντίθετα, το ένζυμο τύπου 2 εκφράζεται κυρίως στα άρρενα γεννητικά όργανα (Russel 1994). Η 5α-ρεδουκτάση μετατρέπει την τεστοστερόνη σε ένα πιο ισχυρό ανδρογόνο, την 5α-διϋδροτεστοστερόνη (DHT). Επειδή η DHT μετατρέπει τις λεπτές δευτερογενείς τρίχες στην τελική μορφή των τριχών, τα φάρμακα που ανταγωνίζονται την 5α-ρεδουκτάση είναι συχνά αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης (Stout 2010).

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Οι στεροειδικές ορμόνες και τα πεπτίδια διαφέρουν στην αλληλεπίδραση με το DNA, αν και τελικά και τα δύο οδηγούν στην μεταγραφή του DNA και στην παραγωγή πρωτεϊνών. Στον πυρήνα, οι υποδοχείς που συνδέονται με τα στεροειδή συνδέονται με στοιχεία ρύθμισης του DNA μέσα σε περιοχές του γονιδίου-στόχος με υποκινητές (promoters). Στην περίπτωση των πεπτιδίων, οι διαδοχικές φωσφορυλιώσεις ενεργοποιούν τελικά τις πρωτεΐνες που συνδέονται με τους υποκινητές των γονι-

δίων. Μετά την ενεργοποίηση του γονιδίου, το ένζυμο πολυμεράση του ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA) αντιγράφει την πληροφορία στο mRNA, το οποίο μεταφέρει την κωδικοποιημένη πληροφορία στο κυτταροπλασματικό δίκτυο των κυττάρων. Εκεί, η πληροφορία μεταφράζεται από τα ριβοσώματα σε πρωτεΐνες.

Υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνη G

Ενδοκυττάρια συστήματα μετάδοσης ερεθισμάτων

Οι υποδοχείς που συνδέονται με την πρωτεΐνη G είναι μία μεγάλη οικογένεια υποδοχών της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίοι συνδέονται με πεπτίδια. Αυτοί οι υποδοχείς αποτελούνται από ένα υδρόφιλο εξωκυττάριο τμήμα, ένα ενδοκυττάριο τμήμα και από ένα υδρόφοβο διαμεμβρανικό τμήμα, το οποίο διαπερνά την μεμβράνη επτά φορές. Αυτοί οι υποδοχείς, όταν συνδέονται με τις ορμόνες υποβάλλονται σε μία χωροταξική μεταβολή, ενεργοποιούν τις ενδοκυττάριας οδούς μετάδοσης των πληροφοριών και, μέσω μίας σειράς αντιδράσεων φωσφορυλίωσης, τροποποιούν τελικά την αντιγραφή πολλών γονιδίων μέσα στο κύτταρο-στόχο.

Υποδοχέας της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών

Ο υποδοχέας της GnRH (GnRH-R) είναι ένα μέλος της υπερκοινογένειας των υποδοχών που συνδέονται με την πρωτεΐνη G. Η έκφραση του υποδοχέα GnRH-R έχει ταυτοποιηθεί στην ωοθήκη, τους όρχεις, τον υποθάλαμο, τον προστάτη, τον μαστό και τον πλακούντα (Yu 2011). Η ίδια η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών εκφράζεται στην υπόφυση, τις γονάδες και τον πλακούντα (Kim 2007). Αν και τα δεδομένα είναι ακόμη προκαταρκτικά, η GnRH και ο υποδοχέας της μπορεί να σχηματίζουν ένα αυτοκρινές/παρακρινικό ρυθμιστικό δίκτυο στους αναπαραγωγικούς ιστούς, εκτός του κλασικού νευροενδοκρινικού συστήματος υποθαλάμου-υπόφυσης.

Είναι σήμερα γνωστό ότι οι άνθρωποι εκφράζουν δύο μορφές της GnRH και δύο μορφές του υποδοχέα της (Cheng 2005). Είναι πιθανό ότι ο υποδοχέας GnRH II εκφράζεται περισσότερο σε σχέση με τον κλασικό GnRH I υποδοχέα. Επίσης, το πεπτίδιο GnRH II μπορεί να έχει ένα διαφορετικό πρότυπο έκφρασης από το GnRH I (Neill 2002). Για τον προσδιορισμό της αλληλοεπικάλυψης και των διαφορετικών λειτουργιών αυτών των νέων πρωτεϊνών θα χρειαστεί σημαντική έρευνα στο μέλλον.

Υποδοχείς γοναδοτροπίνης

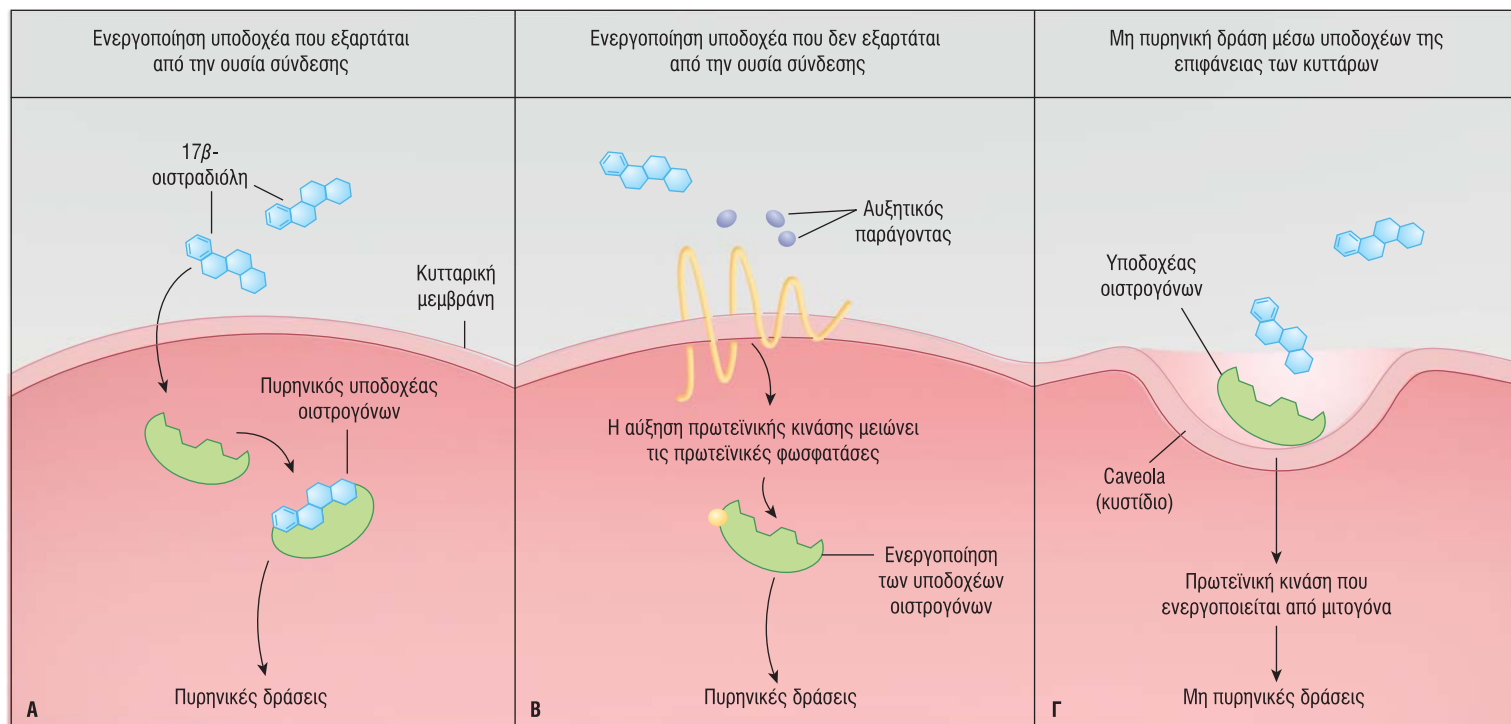
Τόσο η LH όσο και η hCG συνδέονται με έναν υποδοχέα της πρωτεΐνης G, που είναι γνωστός ως υποδοχέας LH/CG. Σε σχέση με την LH, η hCG έχει ελαφρώς υψηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Αντίθετα, η FSH συνδέεται με έναν διαφορετικό υποδοχέα της πρωτεΐνης G.

Στην ωοθήκη, ο υποδοχέας LH/CG εκφράζεται στα κύτταρα της θήκης, στα ενδιάμεσα κύτταρα και στα κύτταρα του ωχρού σωματίου. Στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθυλακίων, το mRNA των LH/CG υποδοχών είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμο. Η έκφραση αυτού του υποδοχέα προάγεται σε μεγάλο βαθμό κατά την ωρίμανση των ωοθυλακίων με τα υψηλότερα επίπεδα να έχουν παρατηρηθεί στα διαφοροποιημένα κοκκιώδη κύτταρα. Οι LH/CG υποδοχείς έχουν βρεθεί στο ανθρώπινο ενδομήτριο, στο μυομήτριο, τις σάλπιγγες και τον εγκέφαλο (Camp 1991). Η λειτουργία του συστήματος του υποδοχέα LH/CG είναι άγνωστη, όσον αφορά τους άλλους ιστούς. Αντίθετα, η έκφραση του υποδοχέα της FSH φαίνεται πως περιορίζεται στα κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης και στα κύτταρα του Sertoli στους όρχεις.

Υποδοχείς στεροειδικών ορμονών

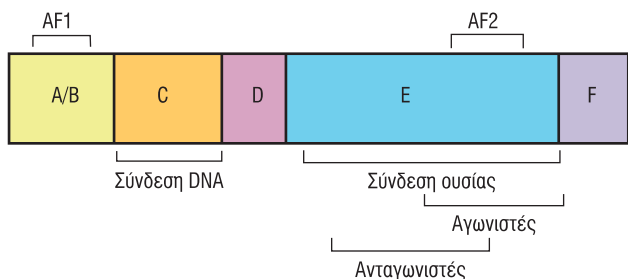
Ταξινόμηση των μελών της υπερ-οικογένειας των στεροειδικών υποδοχών

Παρά τις δομικές ομοιότητες, τα οιστρογόνα, οι προγεστίνες, τα ανδρογόνα, τα αλατοκορτικοειδή και τα γλυκοκορτικοειδή επιδρούν όλα με ξεχωριστούς υποδοχείς, που είναι γνωστοί ως πυρηνικοί ορμονικοί υποδο-

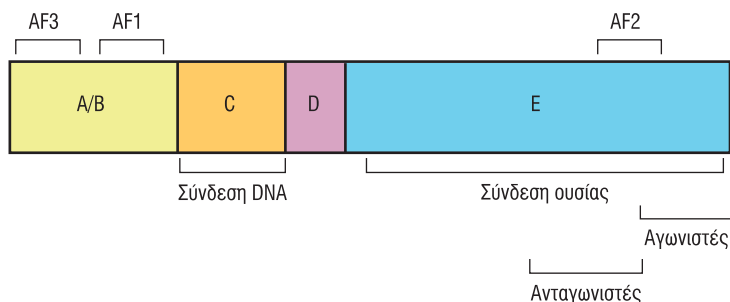


Εικόνα 15-7 Ενεργοποίηση των υποδοχέων των οιστρογόνων που εξαρτώνται από την ουσία σύνδεσης και εκείνων που δεν εξαρτώνται από την ουσία σύνδεσης. **A.** Κλασικά, ο υποδοχέας των οιστρογόνων μπορεί να ενεργοποιηθεί από τα οιστρογόνα. Η ασύνδετη ορμόνη είναι ελεύθερη να συνδεθεί με τους κενούς υποδοχείς των στεροειδών, που υπάρχουν είτε στο κυτταρόπλασμα ή, πιο συχνά, στον πυρήνα του κυττάρου. Οι υποδοχείς που έχουν συνδεθεί με τις ορμόνες συνδέονται στη συνέχεια με συγκεκριμένη ακολουθία του DNA υποκινητή (promoter). Αυτή η σύνδεση οδηγεί τυπικά στην αντιγραφή του DNA και τελικά στη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. **B.** Ο υποδοχέας των οιστρογόνων μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί ανεξάρτητα από τα οιστρογόνα. Οι αυξητικοί παράγοντες αυξάνουν την δράση των πρωτεϊνικών κινασών, που φωσφορυλιώνουν διαφορετικές θέσεις στο μόριο του υποδοχέα. Στην συνέχεια, αυτός ο ασύνδετος, αν και ενεργοποιημένος υποδοχέας θα ασκήσει δράση μεταγραφής. **Γ.** Οι μη πυρηνικές οδοί μετάδοσης σημάτων των οιστρογόνων μπορούν επίσης να δίνουν αποτελέσματα. Οι υποδοχείς οιστρογόνων της κυτταρικής μεμβράνης βρίσκονται σε εγκολλώσεις της μεμβράνης, που ονομάζονται κυστιδία (caveolae). Τα οιστρογόνα που συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς οιστρογόνων συσχετίζονται με την οδό της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από τα μιτογόνα και οδηγεί σε μία ταχεία, μη πυρηνική δράση. (Αναπαράγεται μετά από άδεια από Gruber 2002.)

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΟΥ



ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ



Εικόνα 15-8 Σχήμα που αναπαριστά τη θεωρία των λειτουργικών τύπων (functional domains) των υποδοχέων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Παρατηρείστε τις ξεχωριστές θέσεις σύνδεσης της ουσίας και του DNA. (Αναπαράγεται μετά από άδεια από O'Malley 1999)

χείς. Η υπερ-οικογένεια του πυρηνικού υποδοχέα αποτελείται από τρεις ομάδες υποδοχέων: (1) εκείνους που συνδέονται με στεροειδικές ουσίες σύνδεσης, (2) εκείνους που έχουν συγγένεια με μη στεροειδικές ουσίες σύνδεσης και (3) εκείνους με καμία γνωστή ουσία σύνδεσης. Στην πρώτη ομάδα, οι υποδοχείς είναι παράγοντες αντιγραφής γονιδίων, με γνωστή στεροειδική ουσία σύνδεσης, όπως τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και τα ανδρογόνα. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει υποδοχείς που ενεργοποιούνται με τη σύνδεση μη στεροειδικών ουσιών, όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες και οι υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος. Τέλος, οι ορφανοί υποδοχείς αποτελούν το μεγαλύτερο τμήμα της υπερ-οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων. Εξ' ορισμού, αυτοί οι υποδοχείς δεν έχουν κάποια γνωστή ουσία σύνδεσης και μπορεί να ενεργοποιούνται ιδιόσυστασιακά, αν και η δράση τους μπορεί να μεταβληθεί από τροποποιήσεις μετά την μετάφραση, όπως η φωσφορυλίωση.

Δομή της υπερ-οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών

Τα ελεύθερα στεροειδή διαχέονται μέσα στα κύτταρα και συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς (Εικόνα 15-7A). Επομένως, οι υποδοχείς των στεροειδών ενισχύουν ή καταστέλλουν την αντιγραφή των γονιδίων, μέσω αλληλεπιδράσεων με ειδικές αλληλουχίες DNA, που ονομάζονται στοιχεία ορμονικής απάντησης, στην περιοχή του υποκινητή (promoter) των γονιδίων-στόχων (Klinge 2001). Τα μέλη αυτής της υπερ-οικογένειας υποδοχέων παρουσιάζουν μία στερεοτακτική δομή με ξεχωριστούς τόπους-περιοχές (domains), όπως φαίνεται στην Εικόνα 15-8. Καθένας από αυτούς τους τόπους σχετίζεται με δράσεις που απαιτούνται για την πλήρη λειτουργία του υποδοχέα.

Γενικά, οι πυρηνικοί υποδοχείς διαθέτουν δύο περιοχές που είναι σημαντικές για την ενεργοποίηση του γονιδίου και ονομάζονται λειτουρ-

γία ενεργοποίησης (activation function) τύπου 1 και 2 (AF1 και AF2). Η AF1 βρίσκεται στον τόπο (domain) A/B και συνήθως δεν εξαρτάται από την ουσία σύνδεσης. Η AF2 βρίσκεται στον τόπο σύνδεσης (domain) της ουσίας (E) και συχνά είναι ορμονοεξαρτώμενη. Η ιδιαίτερα προστατευμένη περιοχή σύνδεσης (domain) του DNA (C) αποτελείται από τις 'προεκτάσεις του ψευδαργύρου', που ονομάζεται έτσι επειδή η ύπαρξη ψευδαργύρου σχηματίζει μία αγκύλη στην ακολουθία των αμινοξέων, δημιουργώντας μία δομή που εισέρχεται στην έλικα του DNA.

Υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και ανδρογόνων

Οι υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs) βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου. Αντίθετα, οι υποδοχείς της προγεστερόνης (PRs), οι υποδοχείς των ανδρογόνων (ARs) και οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών και των γλυκοκορτικοειδών βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, όταν δεν υπάρχει ουσία σύνδεσης (ligand). Η σύνδεση της ουσίας με αυτούς τους υποδοχείς επιτρέπει τη μετατόπισή τους στον πυρήνα.

Έχουν κλωνοποιηθεί δύο ισομορφές των υποδοχέων των οιστρογόνων, οι ισομορφές ERα και οι ERβ, οι οποίες κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια. Αυτοί οι υποδοχείς εκφράζονται με διαφορετικό τρόπο στους ιστούς και φαίνεται πως εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες (Εικόνα 15-9) (Kuiper 1997). Για παράδειγμα, τόσο οι ERα όσο και οι ERβ υποδοχείς είναι απαραίτητοι για τη φυσιολογική λειτουργία των ωθηκών. Ωστόσο, τα ποντίκια που δεν έχουν ERα είναι ανωθυλακιορρηκτικά και φέρουν κυστικά ωθυλάκια, ενώ οι ωθήκες των ποντικών που δεν έχουν ERβ έχουν φυσιολογική ιστολογική εικόνα, παρά τη διαταραγμένη ωθυλακιορρηξία (Couse 2000).

Οι υποδοχείς της προγεστερόνης υπάρχουν επίσης σε δύο τουλάχιστον ισομορφές. Οι ισομορφές PRA και PRB, που κωδικοποιούνται από το ίδιο γονίδιο, είναι πανομοιότυπες εκτός από 164 πρόσθετα αμινοξέα, στο τέλος της αλυσού των αμινοξέων (Conneely 2002). Μία τρίτη ισομορφή υποδοχέας PR που ονομάζεται ισομορφή PRC, διαφέρει από τις άλλες δύο στον τόπο σύνδεσης του DNA και πιστεύεται ότι δρα ως αναστολέας της προγεστίνης (Wei 1996). Όπως και οι υποδοχείς των οιστρογόνων, οι ισομορφές των υποδοχέων PR δεν εναλλάσσονται. Για παράδειγμα, οι ισομορφές PRA είναι απαραίτητες για την φυσιολογική λειτουργία της ωθήκης και της μήτρας, αλλά είναι άχρηστες στον μαστό (Lydon 1996). Πρέπει να σημειωθεί ότι τα οιστρογόνα είναι κύριοι διεγέρτες της έκφρασης των PR. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η έκφραση των υποδοχέων PR να είναι γενικά πολύ χαμηλή σε υπο-οιστρογονικές καταστάσεις.

Έχει ταυτοποιηθεί μία μόνο μορφή υποδοχέων των ανδρογόνων. Αυτός ο υποδοχέας έχει την κλασική δομή του υποδοχέα των στεροειδών. Οι μεταλλάξεις αυτού του υποδοχέα είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα (AIS-androgen insensitivity syndrome) σε 46XY ασθενείς, το οποίο χαρακτηρίζεται από απουσία της τριχοφυΐας του φύλου, απουσία μήτρας και σαλπίνγων, ύπαρξη θυλάκου αντί κόλπου και παρουσία ενδοκοιλιακών όρχεων (Κεφ. 18) (Brinkmann 2001).

Μη γονιδιακές επιδράσεις των στεροειδών

Πρόσφατες μελέτες έχουν εισάγει την άποψη ότι μία υποομάδα στεροειδών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και των προγεστίνων μπορεί να τροποποιούν την κυτταρική λειτουργία, μέσω μη γονιδιακών επιδράσεων, δηλαδή ανεξάρτητα από τους κλασικούς πυρηνικούς ορμονικούς υποδοχείς (βλ. Εικόνα 15-7Γ). Αυτές οι μη γονιδιακές επιδράσεις εμφανίζονται ταχέως και μπορεί να γίνονται μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων (Moore 1999). Διάφορα φάρμακα που βρίσκονται υπό έρευνα στοχεύουν συγκεκριμένα σε αυτές τις μη γονιδιακές επιδράσεις, ώστε να κάνουν εφικτή την πιο στοχευμένη θεραπεία των διαταραχών ευαισθησίας στα στεροειδή.

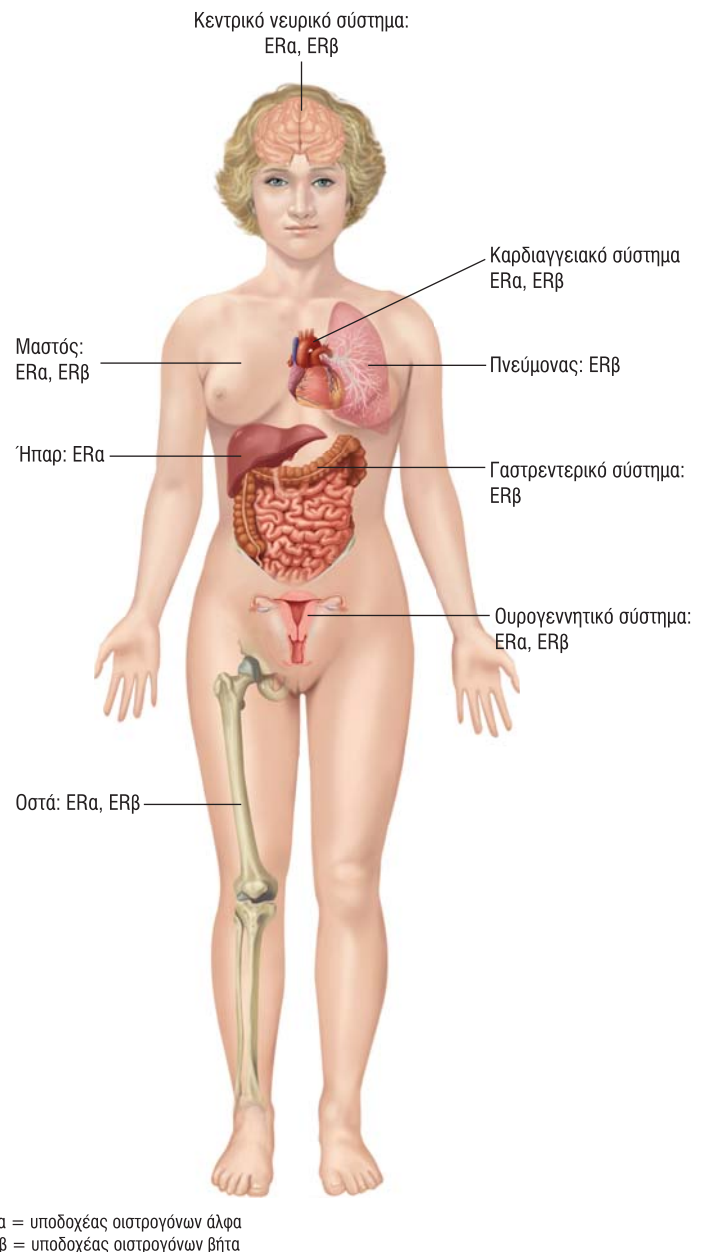
Έκφραση και απευαισθητοποίηση του υποδοχέα

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι τροποποιούν την κυτταρική απάντηση στα στεροειδή του φύλου και τα πεπτίδια. Από αυτούς, ο

αριθμός των υποδοχέων μέσα στο κύτταρο ή στην κυτταρική μεμβράνη είναι σημαντικός για την επίτευξη της μέγιστης ορμονικής απάντησης. Πρέπει να τονιστεί ότι, ο αριθμός των υποδοχέων του κυττάρου μπορεί να τροποποιηθεί σε πολλά επίπεδα της έκφρασης του γονιδίου, από την αντιγραφή του γονιδίου μέχρι την αποδόμηση των πρωτεϊνών του υποδοχέα.

Η αρνητική ρύθμιση των υποδοχέων που προκαλείται από τις ορμόνες ονομάζεται *ομόλογη υρύθμιση προς τα κάτω (downregulation)* ή *απευαισθητοποίηση*. Η απευαισθητοποίηση αποτελεί έναν μηχανισμό περιορισμού της διάρκειας της ορμονικής απάντησης, μέσω ελάττωσης της ευαισθησίας ενός κυττάρου σε ένα σταθερό επίπεδο ορμόνης σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης σε αυτήν.

Στο αναπαραγωγικό σύστημα, η διαδικασία απευαισθητοποίησης είναι περισσότερο γνωστή και κατανοητή για τον υποδοχέα της GnRH και χρησιμοποιείται κλινικά για τη δημιουργία υπο-οιστρογονικής κατάστασης. Οι φαρμακευτικοί αγωνιστές της GnRH, όπως είναι η οξεϊκή λευπρολιδή (Lupron) διεγείρουν αρχικά τους υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, ώστε να προκαλέσουν έκκριση τόσο



ERα = υποδοχέας οιστρογόνων άλφα
ERβ = υποδοχέας οιστρογόνων βήτα

Εικόνα 15-9 Κατανομή των ειδικών υποδοχέων των οιστρογόνων σε συγκεκριμένα όργανα. ERα = υποδοχέας οιστρογόνων άλφα, ERβ = υποδοχέας οιστρογόνων βήτα.

της LH όσο και της FSH. Ωστόσο, με τη χρόνια δράση τους, οι αγωνιστές ρυθμίζουν προς τα κάτω (downregulate) τους υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων, προκαλώντας έτσι την απευαισθητοποίηση στην περαιτέρω έκκριση της GnRH. Αντίστοιχα, η μειωμένη έκκριση της γοναδοτροπίνης οδηγεί σε καταστολή των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, 1 με 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησης του αγωνιστή της GnRH.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΠΕΠΤΙΔΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΤΕΡΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Ανοσολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες

Οι ανοσολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες έχουν αναπτυχθεί για ουσιαστικά όλες τις πεπτιδικές, τις στεροειδικές και τις θυρεοειδικές ορμόνες. Αυτές οι εργαστηριακές δοκιμασίες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες και, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εύκολες και αυτοματοποιημένες. Για τις περισσότερες ορμόνες, η συγκέντρωσή τους αναφέρεται σε διεθνείς μονάδες ανά μονάδα όγκου και όχι ως μάζα ανά μονάδα όγκου (Πίνακας 15-2). Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τις τιμές αναφοράς που χρησιμοποιούνται σε κάθε εξέταση, επειδή τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Τα πρότυπα αναφοράς παράγονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) ή από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health, NIH). Υπάρχουν πάνω από 20 πρότυπα αναφοράς για τη μέτρηση της LH, της FSH, της προλακτίνης (PRL) και της hCG. Κλινικά,

μπορεί να προκύψει τέτοιο ζήτημα με μία ασθενή με πιθανή έκτοπη κύηση, στην οποία οι διαδοχικές μετρήσεις της hCG γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει επίσης να εξετάζεται η πιθανότητα για το φαινόμενο 'hook effect'. Όταν υπάρχουν πολύ υψηλά επίπεδα ορμόνης μπορεί να προκύψει κορεσμός των αντισωμάτων σύνδεσης και να δοθούν ψευδώς χαμηλά αποτελέσματα.

Επίσης, η ποσότητα της ανοσολογικά δραστικής ορμόνης που υπάρχει σε ένα δείγμα δεν σχετίζεται απαραίτητα με τη βιολογική δράση της συγκεκριμένης ορμόνης. Για παράδειγμα, η PRL υπάρχει σε πολλές ισομορφές, πολλές από τις οποίες είναι ανοσολογικά ανιχνεύσιμες, αλλά όχι βιολογικά ενεργείς. Επιπλέον, πιστεύεται ότι τα διαφορετικά πρότυπα γλυκοζυλίωσης των γοναδοτροπινών στις διάφορες φάσεις της αναπαραγωγικής ζωής μεταβάλλουν την βιολογική τους δράση.

Τα 'φυσιολογικά όρια τιμών' πρέπει επίσης να ερμηνεύονται με προσοχή, επειδή το αναφερόμενο φυσιολογικό εύρος είναι συχνά ευρύ. Σε ένα άτομο μπορεί να διπλασιαστεί το επίπεδο μίας ορμόνης και να παραμείνει ωστόσο μέσα στα φυσιολογικά όρια, αν και το αποτέλεσμα είναι στην πραγματικότητα παθολογικό για το συγκεκριμένο άτομο. Στην περίπτωση της υπόφυσης και των ενδοκρινών αδένων-στόχων της θα ήταν επαρκής η μέτρηση μόνο των ορμονών της υπόφυσης. Ωστόσο, η ερμηνεία του αποτελέσματος γίνεται πιο σαφής με τον συνυπολογισμό του επιπέδου της ορμόνης-στόχου. Για παράδειγμα, σε πολλά εργαστήρια, ένα παθολογικό επίπεδο TSH οδηγεί σε 'αντανακλαστικό' έλεγχο των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών. Τα χαμηλά επίπεδα τόσο

της διεγερτικής ορμόνης όσο και της ορμόνης του αδένου-στόχου υποδηλώνουν διαταραχή της λειτουργίας είτε του υποθαλάμου είτε της υπόφυσης (Πίνακας 15-3). Τα υψηλά επίπεδα της ορμόνης του αδένου-στόχου σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα της αντίστοιχης διεγερτικής ορμόνης της υπόφυσης υποδηλώνουν αυτόνομη έκκριση από το όργανο-στόχο, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του υπερθυρεοειδισμού στη νόσου του Graves.

Δοκιμασίες διέγερσης

Αυτές οι δοκιμασίες πραγματοποιούνται όταν υπάρχει υποψία υπολειτουργίας ενός ενδοκρινικού οργάνου. Σε αυτές τις δοκιμασίες χρησιμοποιείται μία γνωστή ενδογενής διεγερτική ορμόνη, ώστε να εκτιμηθεί η διατήρηση της ικανότητας απάντησης του εξεταζόμενου ιστού. Η τροφική ορμόνη που χρησιμοποιείται μπορεί να είναι ένας παράγοντας που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, όπως η GnRH και η θυρεοτροπίνη (TRH). Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα υποκατάστατο μίας ορμόνης της υπόφυσης, όπως η hCG ως υποκατάστατο της LH, ή η κοσυντροπίνη (Cortrosyn) για την ACTH. Η ικανότητα απάντησης του αδένου-στόχου μετράται με την αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα της αντίστοιχης ορμόνης. Η δοκιμασία 'GnRH stim test' είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της καθυστερημένης εφηβείας και περιγράφεται στο Κεφάλαιο 14. Δυστυχώς, η κλινική μέτρηση της GnRH είναι συχνά μη διαθέσιμη.

Δοκιμασίες καταστολής

Αυτές οι δοκιμασίες γίνονται όταν υπάρχει υποψία υπερλειτουργίας ενός ενδοκρινούς αδένου. Για παράδειγμα, η 'δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη' γίνεται σε ασθενείς με την υποψία της διάγνωσης του υπερκορτιζολισμού (νόσος ή σύνδρομο Cushing). Αυτή η δοκιμασία, που περιγράφεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 15-2 Εύρος τιμών αναφοράς για στεροειδή του γεννητικού συστήματος στον ορό ενηλίκων ατόμων

Στεροειδές	Άτομα	Τιμές αναφοράς
Ανδροστενεδιόνη	Άνδρες Γυναίκες	2,8-7,3 nmol/L 3,1-12,2 nmol/L
Τεστοστερόνη	Άνδρες Γυναίκες	6,9-34,7 nmol/L 0,7-2,8 nmol/L
Διϋδροτεστοστερόνη	Άνδρες Γυναίκες	1,0-3,10 nmol/L 0,07-0,86 nmol/L
Δεϋδροεπιανδροστερόνη	Άνδρες/Γυναίκες	5,5-24,3 nmol/L
Θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη	Άνδρες/Γυναίκες	2,5-10,4 μmol/L
Προγεστερόνη	Άνδρες Γυναίκες Οοθυλακική φάση Ωχρινοποιητική	< 0,3-1,3 nmol/L 0,3-3,0 nmol/L 19,0-45,0 nmol/L
Οιστραδιόλη	Άνδρες Γυναίκες Οοθυλακική φάση Ωχρινοποιητική Μέση του κύκλου Μετά την εμμηνόπαυση	<37-210 pmol/L < 37-360 pmol/L 625-2830 pmol/L 699-1250 pmol/L < 37-140 pmol/L
Οιστρόνη	Άνδρες Γυναίκες Οοθυλακική φάση Ωχρινοποιητική Μετά την εμμηνόπαυση	37-250 pmol/L 110-400 pmol/L 310-660 pmol/L 22-230 pmol/L
Θειική οιστρόνη	Άνδρες Γυναίκες Οοθυλακική φάση Ωχρινοποιητική Μετά την εμμηνόπαυση	600-2500 pmol/L 700-3600 pmol/L 1100-7300 pmol/L 130-1200 pmol/L

Αναπαράγεται μετά από άδεια από O' Malley 1999.

στο κεφάλαιο 17, μετρά την δυνατότητα της δεξαμεθαζόνης να αναστείλει την έκκριση της ACTH και επομένως την παραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η αποτυχία της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή να καταστείλει την παραγωγή κορτιζόλης συμβαδίζει με τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραδρεναλισμού.

ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Υπάρχει ένα πλήθος σκευασμάτων οιστρογόνων και προγεστερόνης για χρήση στην κλινική πράξη. Καθένα από αυτά τα φάρμακα διαφέρει ως προς την αποτελεσματικότητά του και οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τους λόγους αυτών των διαφορών.

Οιστρογόνα

Τα κλασικά οιστρογόνα είναι στεροειδικές ενώσεις με 18 άτομα άνθρακα που περιέχουν έναν φαινολικό δακτύλιο (Εικόνα 15-10). Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τα φυσικά οιστρογόνα – οιστραδιόλη, οιστρόνη, οιστριόλη, τα συζευγμένα οιστρογόνα (CEE) και τα παράγωγά τους. Το κύριο συνθετικό C-18 οιστρογόνο είναι η αιθινυλική οιστραδιόλη, το οιστρογόνο που περιέχεται στα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία. Στα συνθετικά μη στεροειδικά οιστρογόνα περιλαμβάνεται

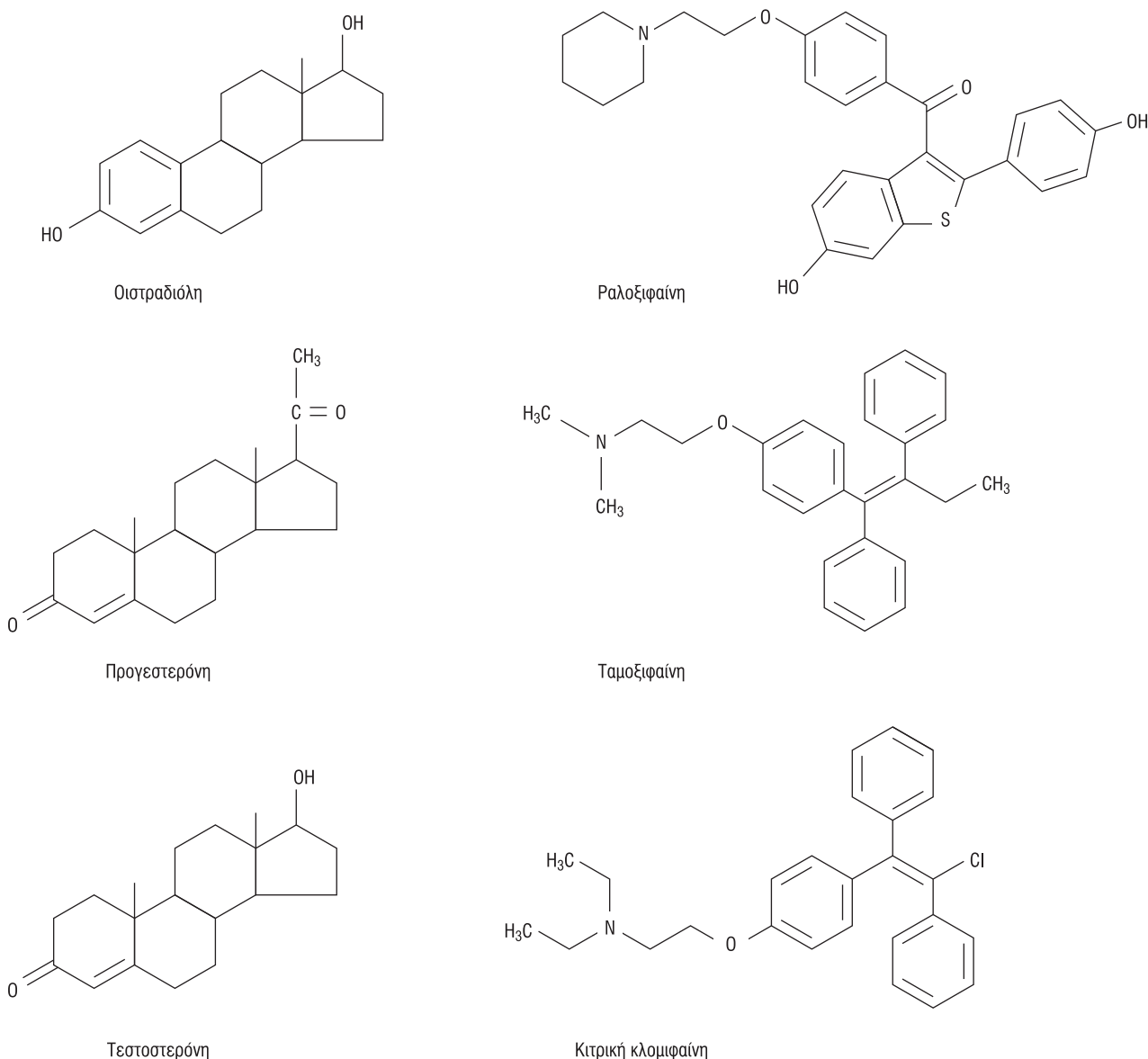
ΠΙΝΑΚΑΣ 15-3 Ταξινόμηση της λειτουργικής αμηνόρροιας

Περιγραφή	LH/FSH	Οιστρογόνα
Υπεργοναδοτροπική	Υψηλή	Χαμηλή
Υπογοναδισμός		
Υπογοναδοτροπική	Χαμηλά	Χαμηλά
Υπογοναδισμός		

FSH = ωοθυλακιότροπος ορμόνη, LH = ωχρινιοποιητική ορμόνη.

νεται η διαιθυλ-στυλβεστρόλη (DES) και οι εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα των οιστρογόνων (SERMs), όπως η ταμοξιφαίνη και η κιτρική κλομιφαίνη. Παρά τις διαφορές τους στο σχήμα του κλασικού στεροειδικού δακτυλίου, αυτά τα μη στεροειδή οιστρογόνα εξακολουθούν να μπορούν να συνδέονται στον υποδοχέα των οιστρογόνων.

Από τα φυσικά οιστρογόνα, το πιο ισχυρό είναι η 17β-οιστραδιόλη και ακολουθεί η οιστρόνη και στην συνέχεια η οιστριόλη. Συγκρίνοντας μερικά οιστρογόνα που χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά, εκτιμάται ότι η αιθινυλική οιστραδιόλη είναι περίπου 100 με 1000 φορές πιο ισχυρή



Εικόνα 15-10 Χημική δομή των σημαντικών στεροειδών του φύλου και των εκλεκτικών τροποποιητών του υποδοχέα των οιστρογόνων.

ανά μονάδα βάρους, σε σχέση με την μικροϊονισμένη οιστραδιόλη και τα συζευγμένα οιστρογόνα (CEE), όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της σφαιρίνης σύνδεσης των ορμονών, η οποία αποτελεί δείκτη της ισχύος των οιστρογόνων (Kuhl 2005, Mashchak 1982).

Προγεσταγόνα

Αν και δεν υπάρχει κάποιος επίσημος κανόνας, τα προγεσταγόνα ταξινομούνται συνήθως ως φυσική προγεστερόνη και ως συνθετικά προγεσταγόνα που ονομάζονται προγεστίνες. Μόνο η φυσική προγεστερόνη μπορεί να διατηρήσει την κύηση στις γυναίκες. Οι συνθετικές προγεστίνες μπορούν να ταξινομηθούν ως παράγωγα είτε της 19-νορπρογεστερόνης είτε της 19-νορτεστοστερόνης (Kuhl 2005). Από τις 19-νορπρογεστερόνες, εκείνες που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι η οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη και η οξείκη μεγεστρόλη.

Οι περισσότερες προγεστίνες που χρησιμοποιούνται στα αντισυλληπτικά προέρχονται από την 19-νορτεστοστερόνη. Συχνά, περιγράφονται ως πρώτης γενιάς (νορεθινδρόνη), δεύτερης γενιάς (λεβονοργεστρέλη, νοργεστρέλη) και ως τρίτης γενιάς (δεσογεστρέλη, νοργεσιμάτη). Κάθε γενιά έχει σχεδιαστεί έτσι, ώστε σταδιακά να υπάρχει μικρότερη ανδρογονική επίδραση. Η προγεστίνη τέταρτης γενιάς με την ονομασία δροσπιρενόνη, είναι μοναδική στο γεγονός ότι προέρχεται από την σπειρονολακτόνη. Αν και δεν έχει καμία ανδρογονική δράση, η δροσπιρενόνη έχει συγγένεια με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών πέντε φορές μεγαλύτερη από την αλδοστερόνη. Αυτό εξηγεί την διουρητική της δράση.

Εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα των στεροειδών

Όπως φαίνεται και από την ονομασία τους, αυτές οι συνθετικές ενώσεις συνδέονται με τους υποδοχείς-στόχους τους και ασκούν ειδική για κάθε ιστό δράση, λειτουργώντας ως αγωνιστές σε μερικούς ιστούς και ως ανταγωνιστές σε άλλους (Πίνακας 15-4). Οι πιο γνωστές από αυτές τις ενώσεις είναι οι εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα των οιστρογόνων (SERMs) (Haskell 2003). Οι διαφορετικές δράσεις των SERMs αποδίδονται σε πολλούς παράγοντες σε μοριακό επίπεδο. Κάθε ένας SERM συνδέεται με έναν υποδοχέα οιστρογόνου, για να δημιουργήσει ένα μοναδικό μοριακό σύμπλεγμα, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζει την αλληλεπίδρασή του με τους συν-παράγοντες αντιγραφής και τους γονιδιακούς τόπους του υποκινητή (promoter). Η απάντηση μπορεί επίσης να τροποποιηθεί από την σχετική έκφραση των ERα και ERβ υποδοχέων στον ιστό-στόχο (βλ. Εικόνα 15-9).

Το ορμονικό περιβάλλον είναι επίσης σημαντικό και για τον προσδιορισμό του αγωνιστικού-ανταγωνιστικού προφίλ ενός συγκεκριμένου SERM. Για παράδειγμα, ένας SERM μπορεί να δρα ως αγωνιστής των οιστρογόνων σε κατάσταση χαμηλού οιστρογονισμού όπως στην εμμηνόπαυση, αλλά ως ανταγωνιστής σε μία ασθενή με υψηλά επίπεδα στην κυκλοφορία του ισχυρού οιστρογόνου την οιστραδιόλη. Αυτό το μοναδικό φαρμακολογικό προφίλ αυτών των ενώσεων επεκτείνει την θεραπευτική τους χρήση.

Πιο πρόσφατα, έχουν δημιουργηθεί οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων προγεστερόνης (SPRMs), ελπίζοντας στην βελτίωση της επείγουσας αντισύλληψης και στην επέκταση των θεραπευτικών επιλογών για παθήσεις, όπως τα λειομύματα και η ενδομητρίωση (Κεφ. 5 και Κεφ. 9) (Chwalisz 2005). Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέ-

ων των ανδρογόνων (SARMs) βρίσκονται επίσης υπό διερεύνηση για την θεραπεία της οστεοπενίας και της μειωμένης σεξουαλικής επιθυμίας στις γυναίκες (Negro-Vilar 1999).

Όπως φαίνεται από την προηγούμενη συζήτηση, η αγωνιστική-ανταγωνιστική δράση μίας στεροειδικής ορμόνης σχετίζεται με την κατάσταση του ιστού-στόχου, με τρόπο που δεν μπορεί να καθοριστεί πλήρως. Αν και αυτή η άποψη αναφέρεται πιο συχνά για τους εκλεκτικούς τροποποιητές των στεροειδών, στην πραγματικότητα όλες οι στεροειδικές ορμόνες μίας ομάδας ασκούν διαφορετικό πρότυπο δράσης στους διάφορους ιστούς. Επομένως, όταν στην θεραπεία επιλέγεται ένα στεροειδές, το κάθε τελικό κλινικό σημείο πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή.

Ισχύς των στεροειδικών ορμονών

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με οιστρογόνα και προγεστερόνη μεταβάλλεται από έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων, όπως: (1) την συγγένεια σύνδεσης με τον υποδοχέα, (2) το σκεύασμα, (3) την οδό χορήγησης, (4) τον μεταβολισμό, και (5) την συγγένεια πρόσδεσης των πρωτεϊνών σύνδεσης. Πρώτον, ακόμη και μικρές χημικές τροποποιήσεις μπορούν να μεταβάλλουν σημαντικά την βιολογική δράση των στεροειδικών σκευασμάτων. Για παράδειγμα, οι προγεστίνες που βρίσκονται σε κλινική χρήση ασκούν όλες προγεστερονική δράση, αλλά μπορεί επίσης να δρουν και ως ήπια ανδρογόνα, αντι-ανδρογόνα, γλυκοκορτικοειδή ή αντι-αλατοκορτικοειδή. Αυτές οι μεταβολές εξηγούνται πιθανόν από τις παραλλαγές στην συγγένεια σύνδεσης με τον αντίστοιχο στεροειδικό υποδοχέα (Πίνακας 15-5).

Δεύτερον, τα οιστρογόνα και οι προγεστίνες μπορούν να χορηγηθούν ως σκευάσματα από το στόμα, διαδερμικά, κολπικά ή ενδομυϊκά. Η επιλογή του μορίου μεταφοράς επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της ορμόνης. Για παράδειγμα, αν και η κρυσταλλική προγεστερόνη δεν απορροφάται καλά από το έντερο, η διασπορά της προγεστερόνης σε μικρά κομμάτια (μικροϊονισμός) αυξάνει σημαντικά την επιφάνεια επαφής και την απορρόφηση.

Τρίτον, τα φάρμακα από το στόμα περνούν στο έντερο και στο ήπαρ πριν από την συστηματική διασπορά τους. Επειδή αυτοί οι ιστοί αποτελούν θέσεις μεταβολισμού των στεροειδών, τα φάρμακα από το στόμα και τα επίπεδά τους μεταβάλλονται σημαντικά προτού φθάσουν στα όργανα-στόχος. Για παράδειγμα, η βιοδιαθεσιμότητα της μικροϊονισμένης προγεστερόνης που χορηγείται από το στόμα είναι κάτω από 10% και υπολείπεται στη σύγκριση με το 50% έως 70% της βιοδιαθεσιμότητας της νορεθινδρόνης και το 100% της λεβονοργεστρέλης. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο υψηλό ποσοστό του μεταβολισμού 'πρώτης διόδου' της μικροϊονισμένης προγεστερόνης (Stanczyk 2002). Ένα άλλο παράδειγμα είναι ότι η ημίσεια ζωή της αιθινυλικής οιστραδιόλης είναι πολύ πιο παρατεταμένη, σε σχέση με εκείνη της συζευγμένης οιστραδιόλης, λόγω της παρουσίας της αιθινυλικής ομάδας, η οποία επηρεάζει τον μεταβολισμό.

Η ταχύτητα απορρόφησης και μεταβολισμού διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ατόμων, λόγω κληρονομικών και επίκτητων διαφορών της ηπατικής, εντερικής και νεφρικής λειτουργίας (Kuhl 2005). Ο τοπικός μεταβολισμός επηρεάζει επίσης την αποτελεσματικότητα των στεροειδών και περιλαμβάνει την μετατροπή μεταξύ των στεροειδών (για παράδειγμα των ανδρογόνων σε οιστρογόνα μέσω της αρωματάσης) ή

ΠΙΝΑΚΑΣ 15-4 Οιστρογονική αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση της ταμοξιφαίνης, της ραλοξιφαίνης και της οιστραδιόλης

Φάρμακο	Μαστός	Οστά	Λιπίδια	Μήτρα
Ταμοξιφαίνη	Ανταγωνιστική	Αγωνιστική	Αγωνιστική	Αγωνιστική
Ραλοξιφαίνη	Ανταγωνιστική	Αγωνιστική	Αγωνιστική	Ανταγωνιστική
Οιστραδιόλη	Αγωνιστική	Αγωνιστική	Αγωνιστική	Αγωνιστική