

# Regulace reprodukce

# Hypothalamus

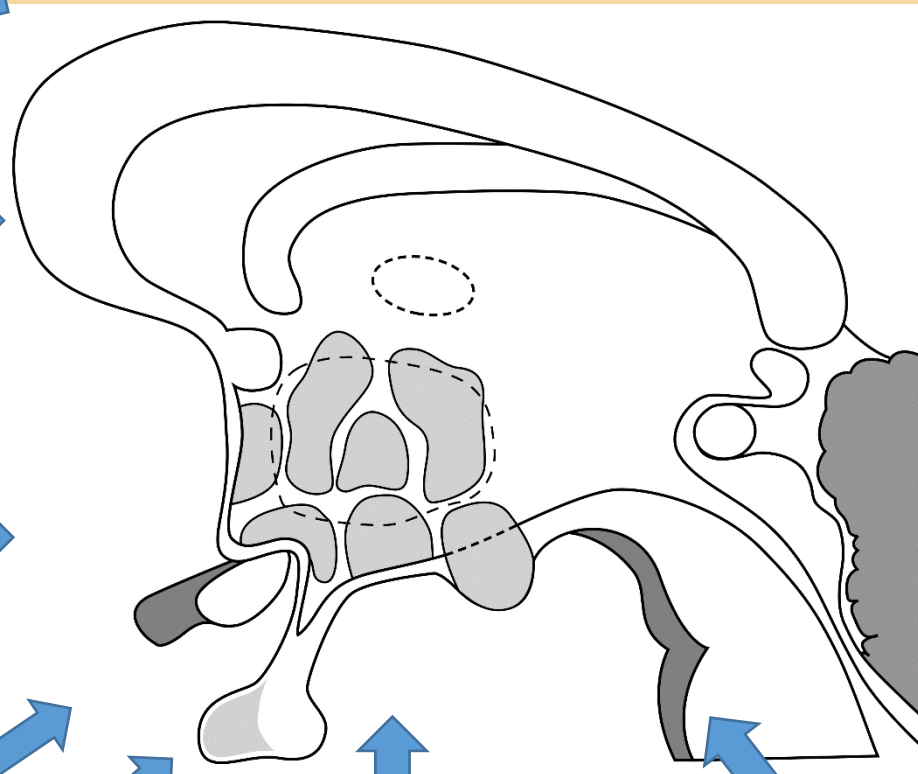
**Ventrolaterální medula**  
(srdce, žaludek)

**Amygdala**  
(asociační oblasti neokortexu, čichový bulbus, hippocampální formace, podkorové struktury včetně mozkového kmene)

**Hipokampus**  
(asociační oblasti neokortexu, thalamu, jader RF a dalších)

**Nucleus solitarius**  
(viscerosensitivní informace – srdce, plíce, GIT, cévy – baro/chemoR)

**Orbitofrontální kortex**  
(senzorické vjemy, reakce na odměnu/trest)



**Locus coeruleus**  
(prefrontální kortex, N. paragigantocellularis – integrace vnějších a autonomních stimulů – stres, panika)

**Lamina terminalis**  
(krev a její složení)

Chování

Řízení tělesné teploty

Neuroendokrinní řízení

Apetitivní chování (hlad, žízeň, sexuální chování)

Obranné reakce

Biorytmy a jejich řízení

Autonomní nervový systém (modulace)

# Cirkumventrikulární orgány

## Eminentia mediana

- Aferentní senzory orgán
- Funkční spojení mezi hypothalamem a hypofýzou
- Místo vstupu některých hormonů z cirkulace (fenestrace) – leptin
- **PŘEVOD HUMORÁLNÍ FAKTORY - HYPOTALAMICKÉ REGULAČNÍ NEURONY**

## OVLT

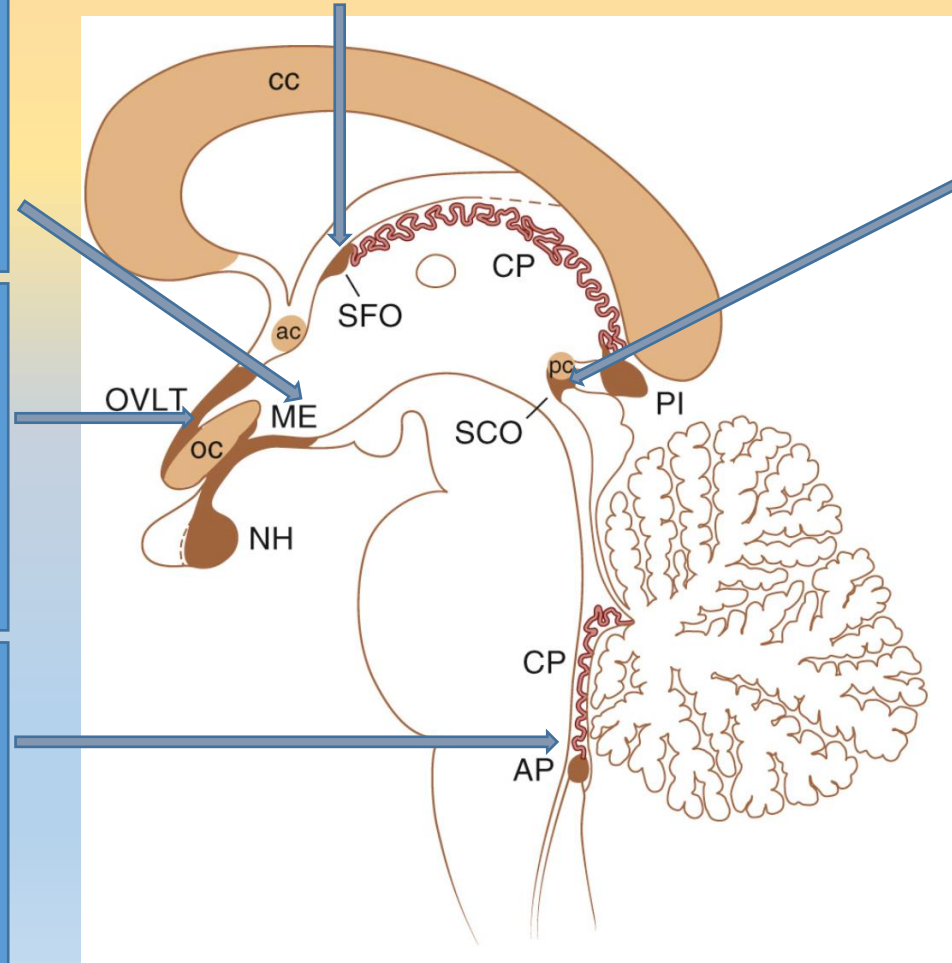
- Regulace autonomních procesů
- Termoregulace
- Osmolalita krve
- Regulace sekrece GnRH stimulovaná estrogeny

## Area postrema

- Aference (n. vagus, n. glossopharyngeus)
- R pro GLP-1 a amylin
- Chemosenzorické neurony s osmoR
- „detekce“ přítomnosti toxinů
- Koordinovaná regulace TK (R pro ATII, ADH, ANP)

## Subfornikální orgán

- Homeostáza tělesných tekutin
- Regulace krevního tlaku (R pro ANP a ATII)
- Regulace sekrece oxytocinu



## Subkomisurální orgán

- Převážně neznámá funkce
- R pro neuropeptidy a neurotransmitery
- ? Produkce somatostatinu
- „vychytávání“ monoaminů z CSF

CC – corpus calosum

OC – chiasma opticum

ac – commisura anterior

pc – commisura posterior

AP – area postrema

CP – choroidní plexus

ME – eminentia mediana

NH – neurohypofýza

OVLT – organum vasculosum laminae terminalis

PI – šišinka

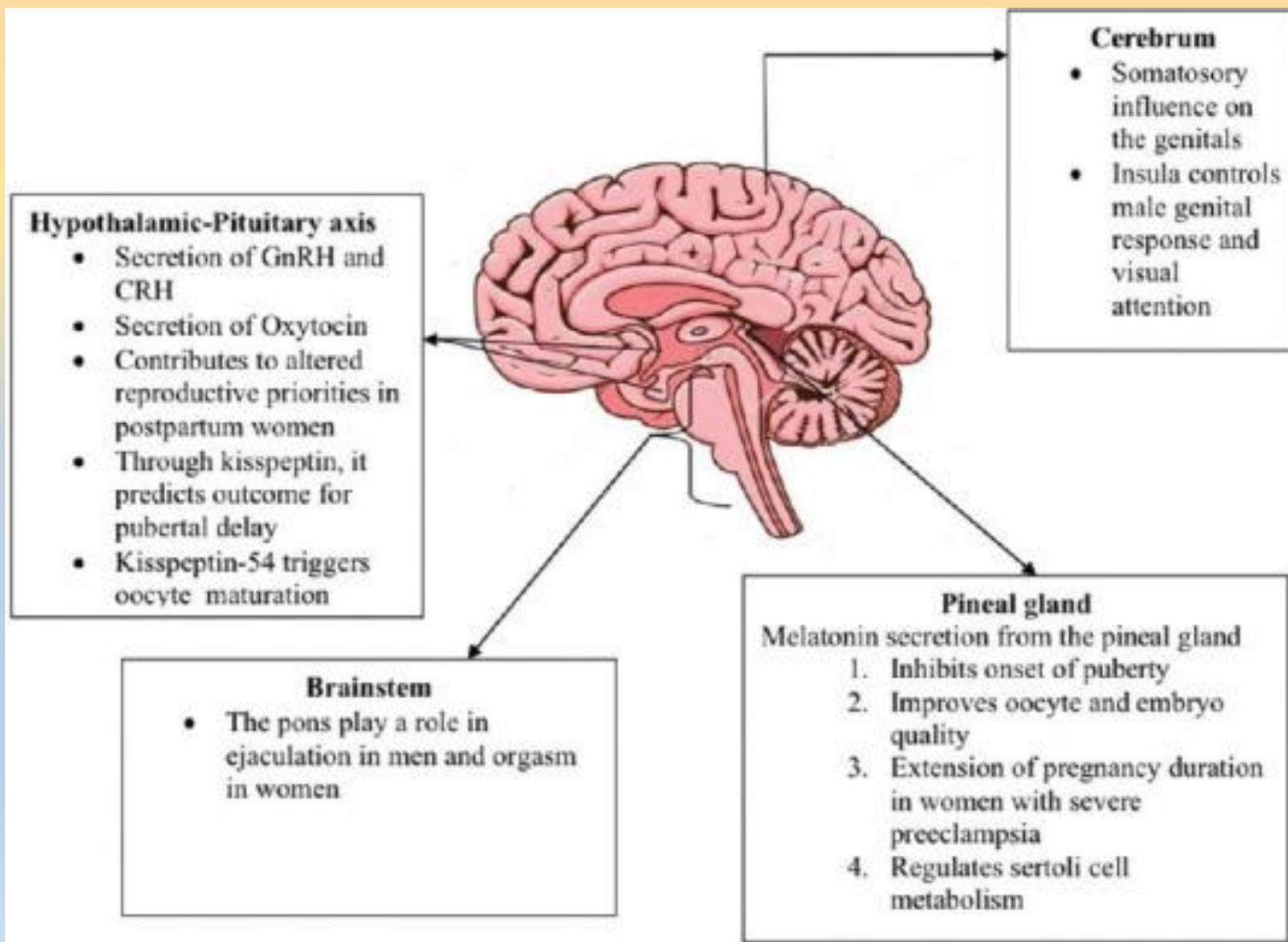
SCO – subkomisurální orgán

SFO – subfornikální orgán

# Jak je regulována reprodukce?

- Komplexní systém pozitivních i negativních zpětných vazeb
  - Hypothalamus a adenohypofýza
  - Limbický systém
  - Pohlavní žlázy
- Úzký vztah je strukturám řídícím metabolismus a stresovou odpověď
- **Klíčový význam kisspeptinu**
  - Nucleus infundibuli (arcuatus)
  - Area preoptica
  - R v dalších strukturách, zejména těch, které řídí emoce, sexuální chování, strach, úzkost, náladu, dále v čichových strukturách

# Nervová regulace reprodukčních funkcí



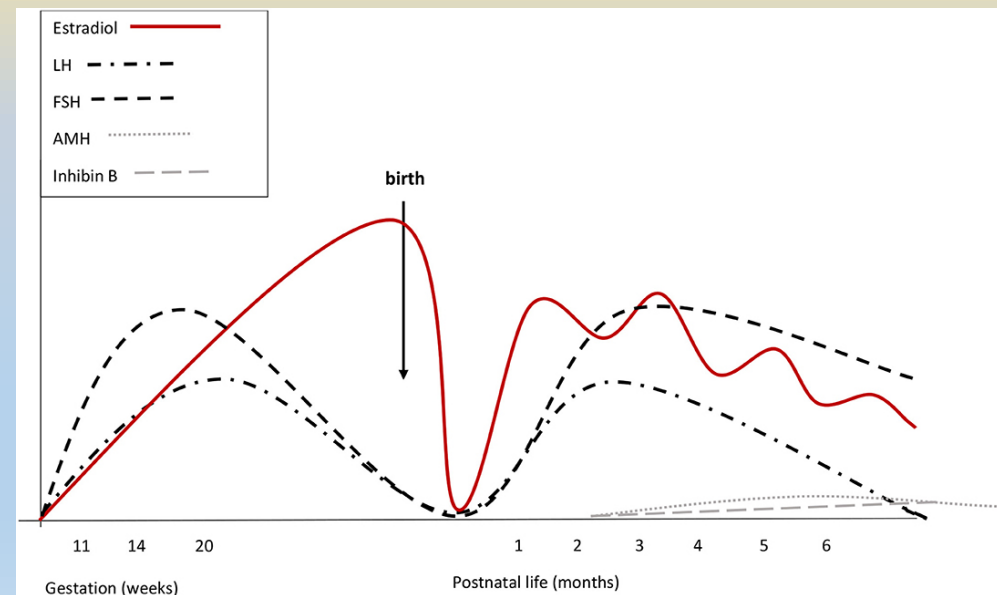
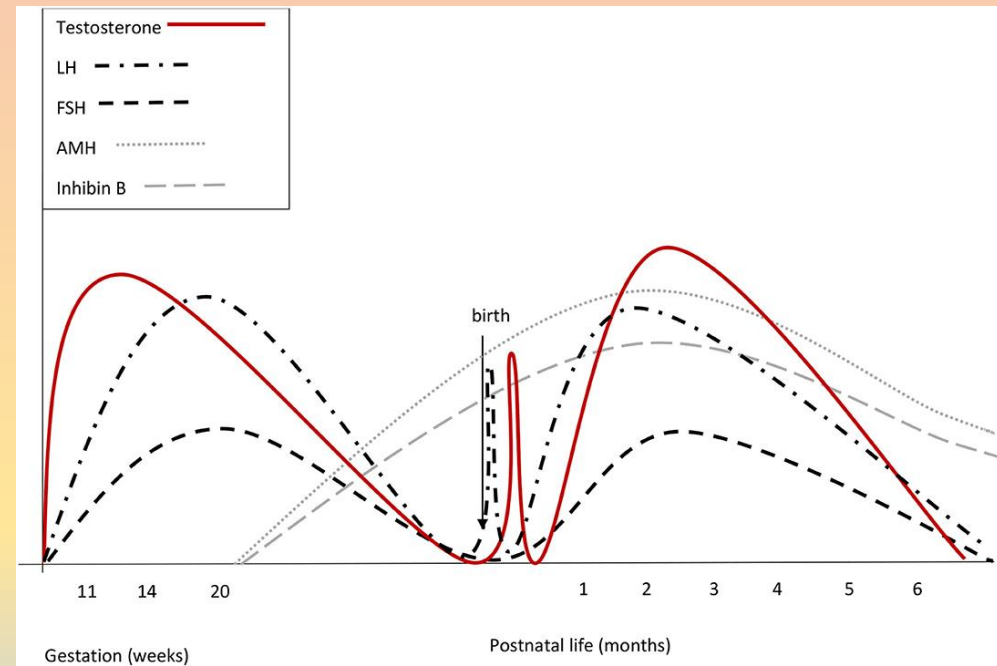
Okafor IA, Okpara UD, Ibeabuchi KC. The Reproductive Functions of the Human Brain Regions: A Systematic Review. J Hum Reprod Sci. 2022 Apr-Jun;15(2):102-111. doi: 10.4103/jhrs.jhrs\_18\_22. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35928473; PMCID: PMC9345277.

# Reprodukční osa u plodu

- V době porodu téměř neaktivní v důsledku negativních zpětných vazeb zprostředkovaných hormonu placenty

(A) Male fetuses and infants. Serum LH, FSH, and testosterone concentrations throughout life in male subjects. In fetal life, placental hCG production stimulates the testosterone secretion in male fetuses during early gestation, and hereafter the fetal endogenous production of pituitary LH continues to stimulate the testosterone secretion which hereafter decreases concomitantly with FSH and LH levels towards birth. After birth LH, FSH, and testosterone increase in minipuberty with maximal levels at 1-2 months of age, followed by a significant suppression until puberty.

(B) Female fetuses and infants. Serum LH, FSH, and estradiol increase in female fetuses midgestation which decreases by the end of gestation to very low levels. After birth FSH, LH, and estradiol increase at 1-2 months of age followed by slowly declining FSH, LH and fluctuating estradiol levels for 12-18 months. Females have higher FSH versus LH levels at all times compared to male fetuses and infants. LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; hCG, human chorionic gonadotropin.

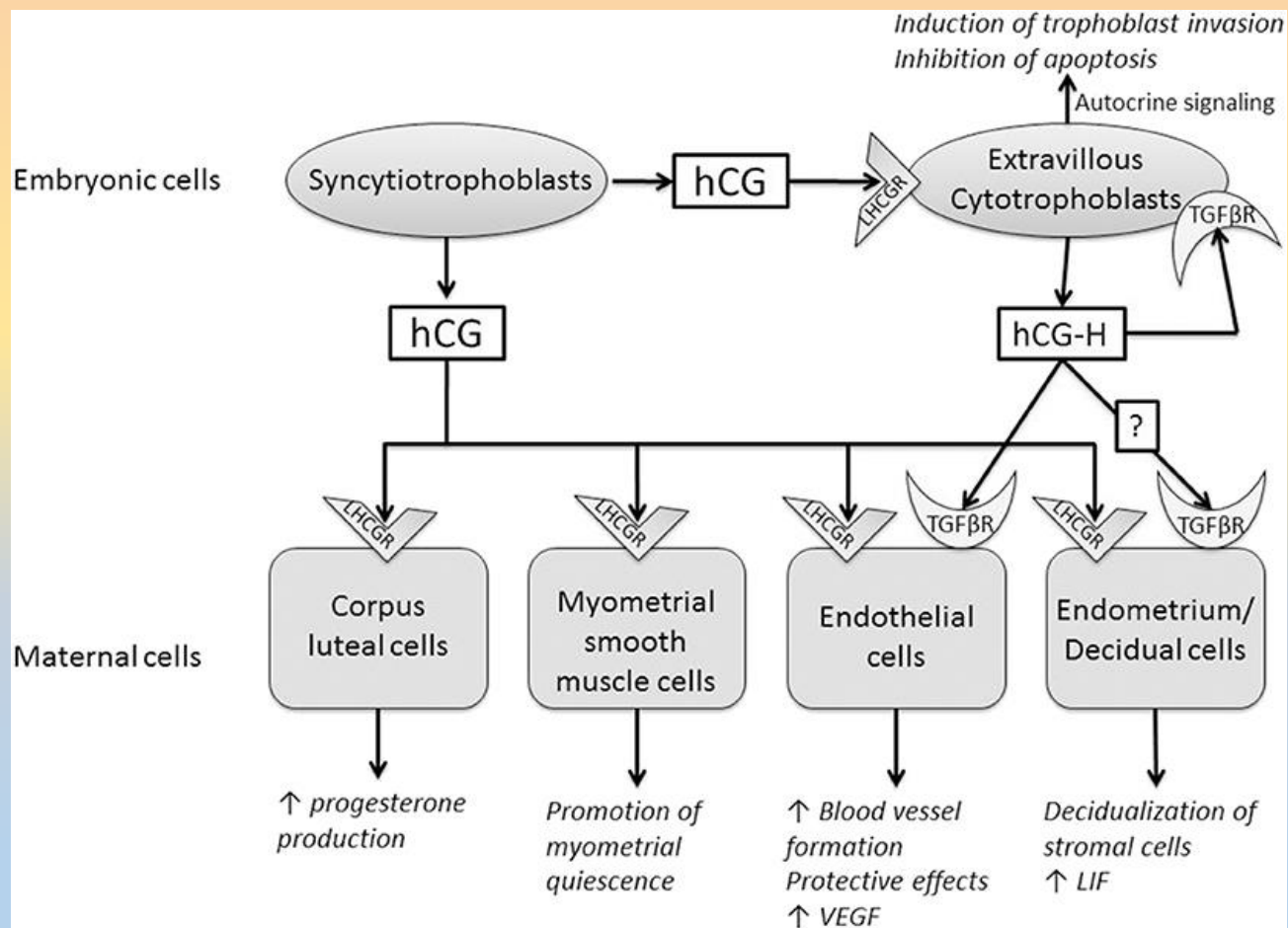


Bizzarri, C., & Cappa, M. (2020). Ontogeny of Hypothalamus-Pituitary Gonadal Axis and Minipuberty: An Ongoing Debate?. *Frontiers in endocrinology*, 11, 187. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00187>

# Postnatální aktivace a deaktivace hypofýzy

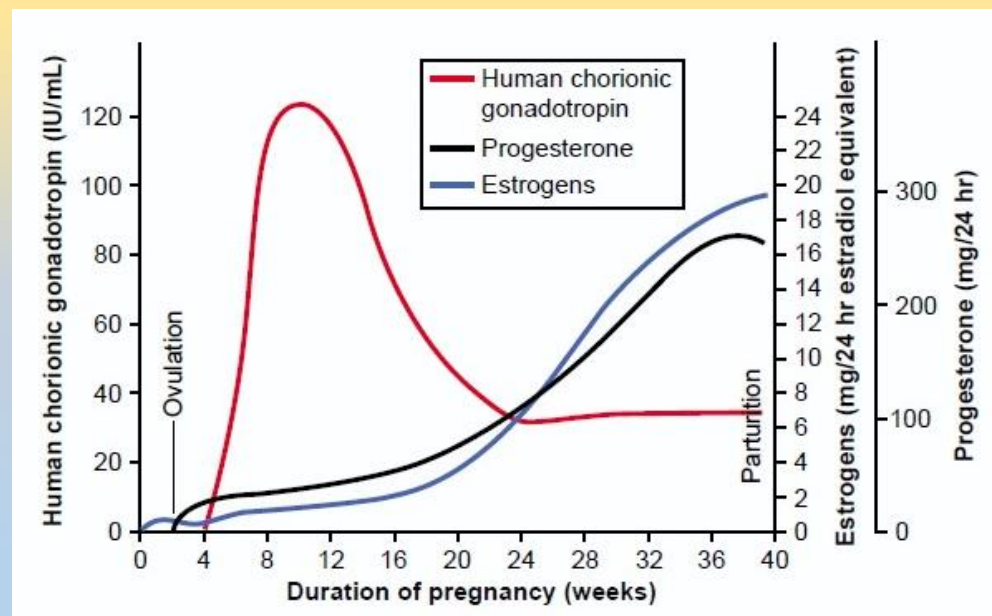
- Po porodu do několika dní odstraněny hormony placenty
- Ukončení negativních zpětných vazeb
- Od 1. týdne vzestup LH a FSH
- U chlapců vyšší LH, u dívek FSH
- Následuje přerušení sekrece GnRH inhibice GABA, NPY, glutamát, NA)
- Pokles LH i FSH, u chlapců rychlejší

# Hormony placenty a jejich funkce - hCG



Summary of the paracrine and endocrine actions of human chorionic gonadotrophin (hCG) and hyperglycosylated hCG (hCG-H). These two molecules act through two different receptors, luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR) and transforming growth factor beta receptor (TGFBR).

Gridelet, V., Perrier d'Hauterive, S., Polese, B., Foidart, J. M., Nisolle, M., & Geenen, V. (2020). Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Frontiers in immunology*, 11, 343. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00343>

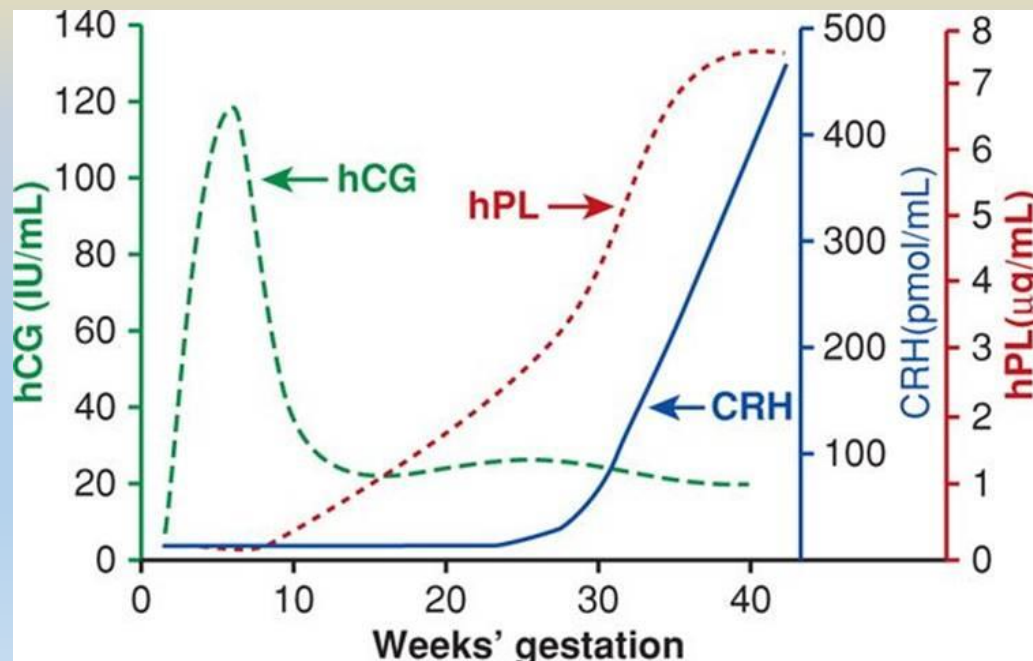


[https://www.brainkart.com/article/Hormonal-Factors-in-Pregnancy\\_20089/](https://www.brainkart.com/article/Hormonal-Factors-in-Pregnancy_20089/)

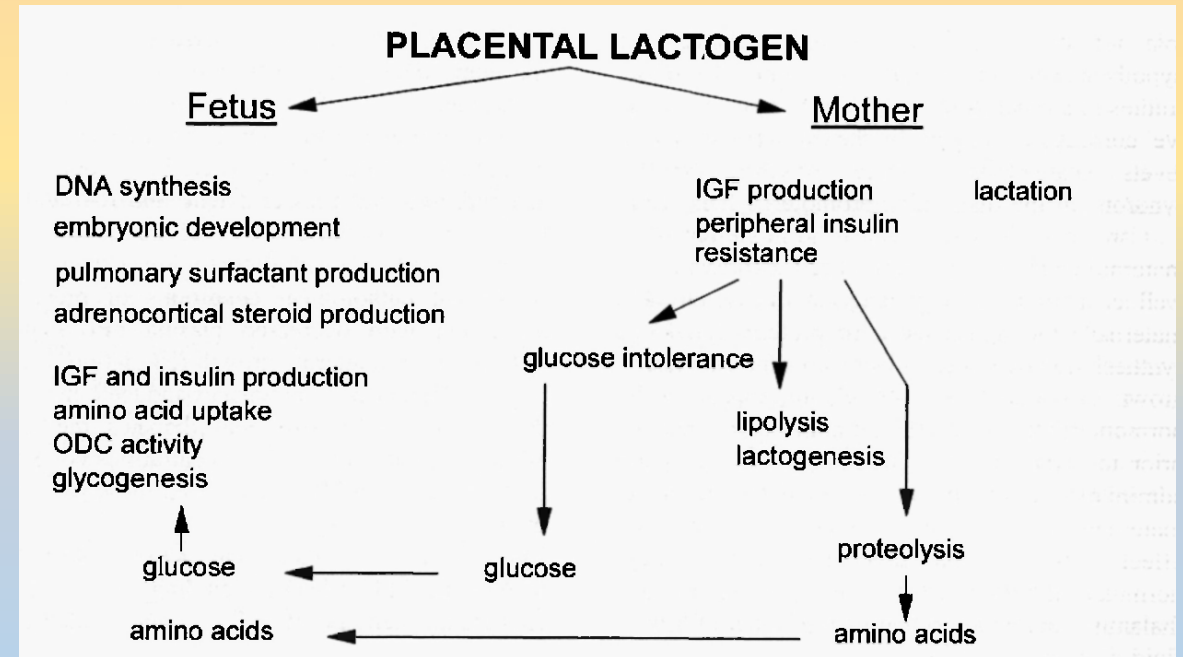


# Hormony placenty a jejich funkce - hPL

- Diabetogenní a laktogenní funkce
- Minimální prorůstová aktivita
- Metabolické funkce



<https://doctorlib.info/gynecology/williams-obstetrics/5.html>



Handwerger, S., & Freemark, M. (2000). The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 13(4), 343–356. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.4.343>

# Hormony placenty a jejich funkce - hPGH

- Syncytiotrofoblasty
- Od 10. až 20. gestačního týdne nahrazuje GH a jeho hladina narůstá
- Nepulzní sekrece
- Regulace sekrece IGF-1 u matky
- Stimulace glukoneogeneze a lipolýzy
- Vývoj a regulace funkcí placenty?
- Vysoká somatogenní a nízká laktogenní aktivita
- Regulace sekrece:
  - Hyperglykémie, leptin, inzulin, kortizol (-)
  - Hypoglykémie (+)

# Postnatální vývoj varlat a ovárií

- Varlata

- Změny koncentrace testosteronu u kojence = změny počtu Leydigových buněk
- Pík testosteronu po prvním týdnu věku
- Poměrně málo volného testosteronu v cirkulaci vlivem SHBG
- Testosteron odpovídá za růst penisu a změny ve tkáni prostaty
- Růst velikosti varlat, postupně mírné snížení velikosti související s poklesem testosteronu
- Spermatogeneze během dětství není možná (není exprimován AR) vlivem Antimulleriánského hormonu (AMH), který je produkován v Sertoliho buňkách
- Kromě AMH produkují SB také estrogeny

- Ovária

- Kolísavé hladiny estradiolu (odpovídají cyklickému dozrávání folikulů)

# Zahájení reprodukčních funkcí

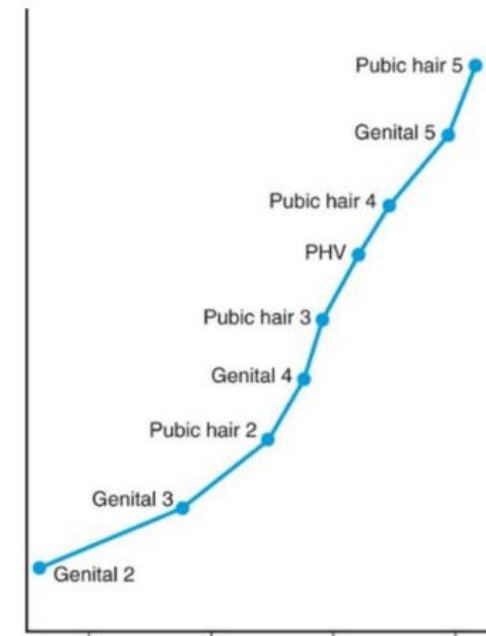
- Puberta
  - Reprodukční zralost + růstový spur
  - Genetické (50 – 75 %) a environmentální faktory
  - Význam **kisspeptinu**
    - Zvýšení exprese *KISS1*
    - Zvýšení senzitivity GnRH neuronů ke kisspeptinu
    - **Výsledkem je nástup pulzní sekrece GnRH s maximem v nočních hodinách**
  - Význam **růstového hormonu**
  - **Pokles melatoninu**
  - Maturace nadledvin (adrenarche) = zvýšení produkce androgenů (DHEA, DHEAS, androstendion) – vývoj pubického ochlupení
- Tannerova kritéria

# Tannerova kritéria

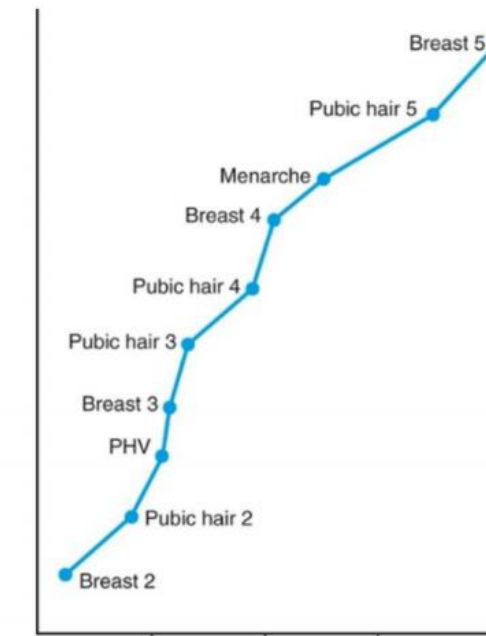
Tanner stage	Male genital appearance	Male genital description	Female pubic hair appearance	Pubic hair description	Breast appearance	Breast description
1		Testicular volume <3ml		No pubic hair		Elevation of papilla only
2		Testicular volume <3ml, change in texture to scrotal skin		Sparse growth chiefly along the labia/base of penis		Breast bud stage
3		Increase in size of penis with further testicular enlargement		Darker, coarser, more curled hair		Enlargement of breast and areola
4		Further enlargement of penis and testicles with development of glans penis		Adult type hair over a smaller area		Projection of the areola and papilla
5		Adult size and shape		Spread to the medial surface of the thighs		Recession of the areola to the contour of the breast, projection of papilla only

Fig 1  
Tanner stages of development. (Reproduced with permission)

<https://www.paediatricpearls.co.uk/wp-content/uploads/2021/05/Pubertal-stages-and-timings.pdf>



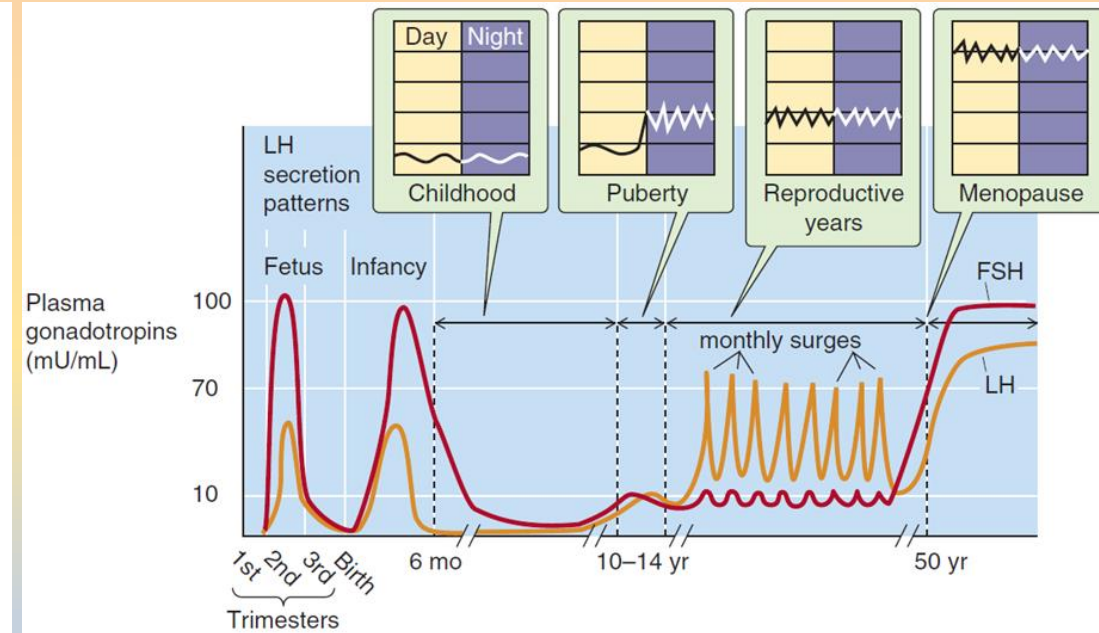
Sequence of pubertal events in males. PHV, peak height velocity.



Sequence of pubertal events in females. PHV, peak height velocity.

# Zahájení reprodukčních funkcí

	What happens	When	Factors involved
Mini-puberty	Gn and sex steroid levels rise after nadir at birth. Facilitates testicular descent in M and gonadal cell populations mature	2–3 months of age	T levels in M reach mid-pubertal levels. Oestradiol levels similar in M and F.
Adrenarche	'Awakening of adrenal gland' causes development of body odour, oily skin and hair, pubic hair (pubarche)	Usually begins at 6–8 years of age and is independent of true central puberty- usually precedes gonadarche by approx. 2 years	Production of androgens by adrenal cortex including DHEA, DHEAS and androstenedione
Thelarche (F)	Onset of female breast development, or budding (Tanner stage 2), usually first sign of puberty in girls	Usually occurs after 8 years of age (mean 10–11, range 8–13 years)	Rising oestrogen levels
Gonadarche	Growth of ovaries and testes and increased sex steroid production (true central puberty).	Testicular enlargement in M usually signals pubertal development. Ovarian growth can't be directly seen but usually coincides with thelarche	Activation of gonads by LH and FSH to increase T and oestrogen levels
Pubarche	Development of first pubic hair	First pubic hair occurs at adrenarche (can be transient) and then again at Tanner stage 3. In F usually 6 m after thelarche.	Rising levels of androgens (during adrenarche) and sex steroids during central puberty
Growth spurt	Peak growth velocity seen in childhood after infancy. Occurs shortly before final height is reached.	Usually occurs at Tanner stage 2 in F and 3–4 in M. Always occurs before menarche in F.	Multiple hormones involved. Rising Oestrogen levels cause GH secretion and act directly at GP. Occurs later in M as T needed in higher conc to convert to oestradiol via aromatase
Spermarche (M)	Development of sperm in the testicle and first ejaculation	Usually coincides with development of secondary sexual characteristics in mid-puberty	Increased T levels from Leydig cells and nocturnal LH surge
Menarche (F)	Onset of menstruation (Often thought of as culmination of pubertal development in F)	Usually occurs 2 years after thelarche and soon after growth spurt	Oestrogen stimulated growth of uterus and vascularity of endometrium, leading to sloughing of part of the lining. Most menstrual cycles are initially anovulatory.



<https://quizlet.com/272625468/the-menstrual-cycle-physio-and-histo-flash-cards/>

# Puberta – dívky X chlapci

- Dívky

- Kritické množství tukové tkáně (leptin – 17 % tělesného tuku) pro aktivaci reprodukční a růstové osy
- Rychlý lineární růst Tanner 2 (6-12 měsíců před menarche)
- Průměrný věk menarche 12,4 roku
- První 2-3 roky nepravidelný průběh menstruace
- Pravidelná ovulace do 5 let po menarche

- Chlapci

- Nejprve intenzivní růst varlat a množení spermatogonií
- Rychlé zvyšování produkce testosteronu (Leydigovy buňky)
- Rychlý lineární růst Tanner 4
- Koncentrace testosteronu koreluje s růstem genitálu a pubického ochlupení
- 2-4 roky

# Regulace reprodukce v reprodukčním věku

- Nucleus arcuatus
  - Kisspeptin, neurokinin B a dynorfin (KNDy neurony)
  - Lokální interakce = pulzní sekrece GnRH
  - Negativní zpětná vazba mezi estrogeny a *KISS1* neurony v nucleus arcuatus
  - Pozitivní zpětná vazba mezi estrogeny a *KISS1* neurony v nucleus preopticus
    - Pozitivní zpětná vazba – ovulace (FSH)
    - Negativní zpětná vazba – selekce dominantního folikulu (FSH)
- Pulzy GnRH
  - 1/90 min, ke konci folikulární fáze 1/60 min, během luteální 1/6-8 hodin
- LH, FSH
  - U žen LH v závislosti na fázi menstruačního cyklu
  - U mužů je FSH řízeno zpětněvazebně a systémem aktivin-inhibin-folistatin



# Reprodukce a další endokrinní osy

- **GH, IGF-1**

- Ženy

- Folikulogeneze spolu s FSH
    - Proliferace a diferenciaci granulózových a tekálních buněk
    - Zvýšení exprese R pro LH

- muži

- GH exprimován ve varlatech – lokální efekt
    - Ve varlatech zejména IGF – stimulace sekrece testosteronu, vývoj a funkce?

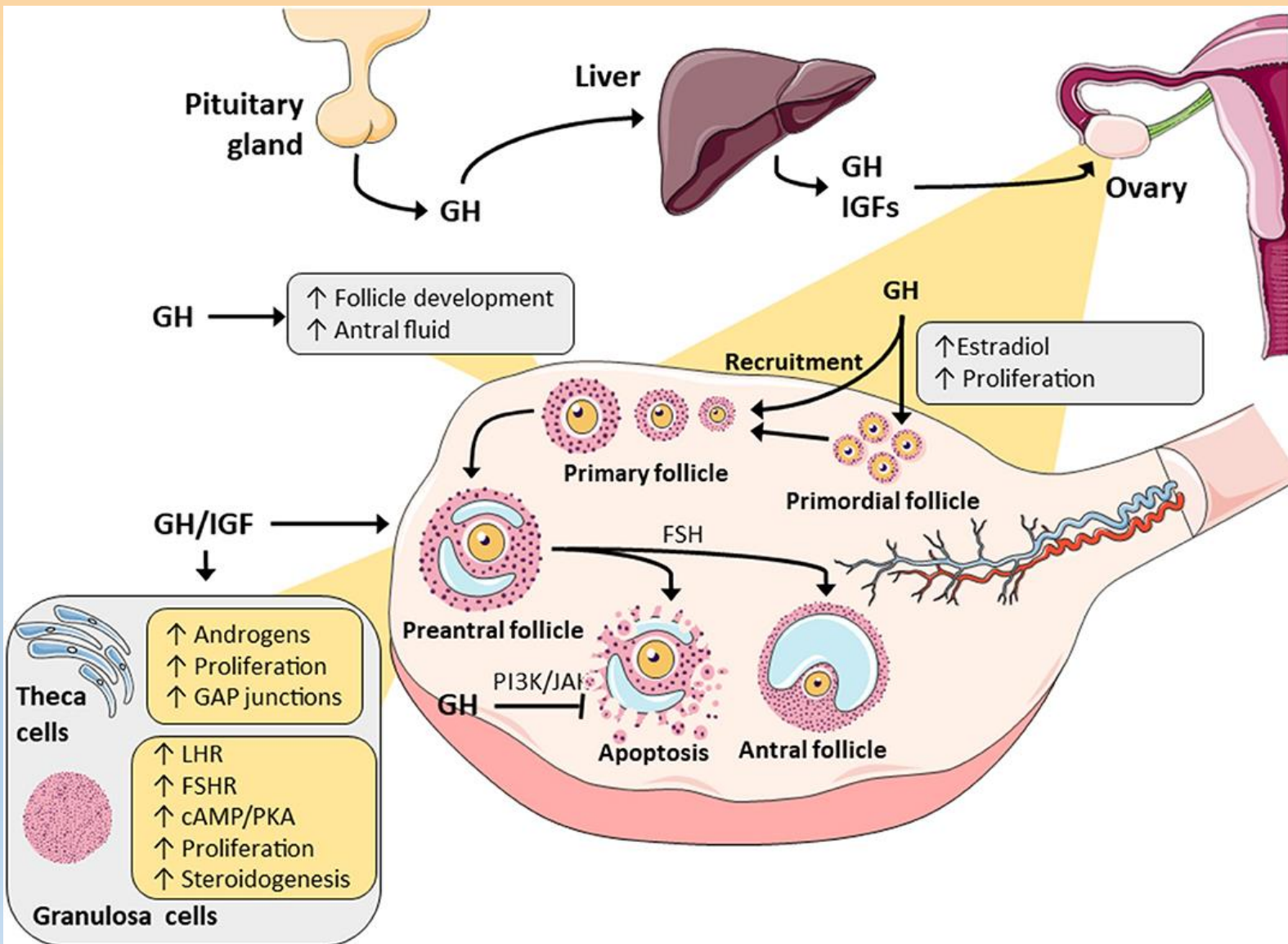
- **Leptin**

- Stimulace sekrece GnRH, přímý efekt na gonadotropní buňky (LH/FSH)

- **Melatonin**

- Epifýza, R v luteálních buňkách a buňkách membrána granulosa
  - Regulace exprese progesteronu
  - Zvýšení kontraktility myometria

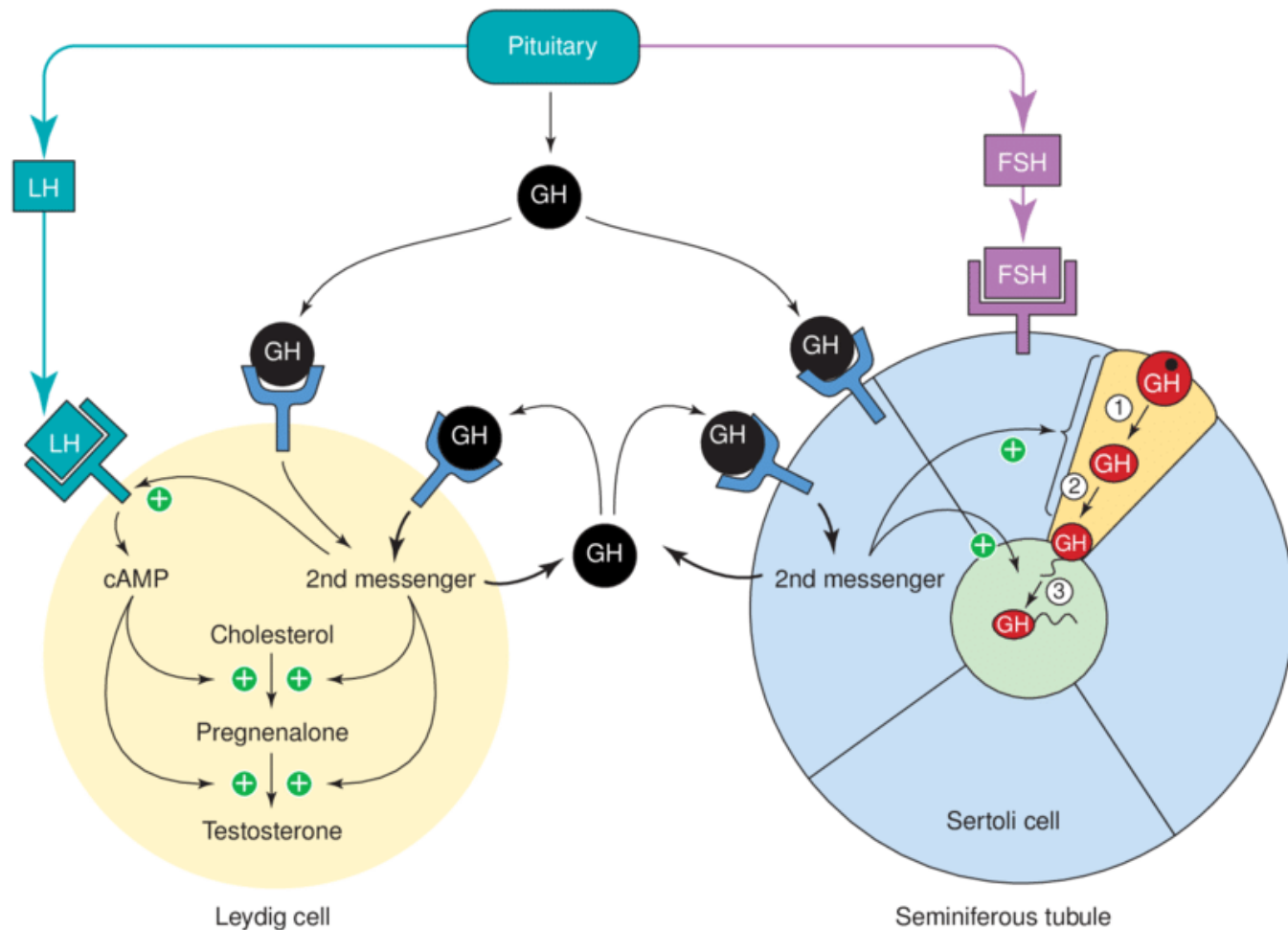
# Reprodukce a další endokrinní osy



Ipsa, E., Cruzat, V. F., Kagize, J. N., Yovich, J. L., & Keane, K. N. (2019). Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Action in Reproductive Tissues. *Frontiers in endocrinology*, 10, 777. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00777>

A summary of the major actions of GH and IGF in ovarian physiology. Both have been demonstrated to promote steroidogenesis in granulosa and theca cells through alterations in metabolizing enzymes. GH/IGF have also been reported to synergistically work with gonadotropins to alter steroidogenesis and this is possibly mediated by changes in the gonadotropic receptors. Finally, through intracellular signaling pathways (JAK/STAT and PI3/AK), GH and IGF may promote follicle selection and survival by decreasing follicular atresia.

# Reprodukce a další endokrinní osy



Role of growth hormone (GH) in testicular function. Steroidogenesis in Leydig cells and gametogenesis in seminiferous tubules are regulated primarily by LH and FSH, respectively. However, pituitary GH (black circles) and testicular GH (red circles) bind Leydig cell GH receptors (GHRs), activate second messenger systems, and stimulate (+) the activity of several steroidogenic enzymes directly and by increasing LH receptor abundance. Pituitary or gonadal GH similarly alters gametogenesis in the seminiferous tubules by binding GHRs on Sertoli cells. Gametogenesis occurs between Sertoli cells, and GH stimulates the conversion of spermatogonia into spermatocytes (1), spermatocytes into spermatids (2), and spermatids into motile spermatozoa (3). Endocrine GH from the pituitary glands may be involved in the 'strategic' maintenance of male reproduction, whereas testicular GH may be involved in 'emergency' modulation of testicular function.

Hull, K. L., & Harvey, S. (2000). Growth hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator?. *Reviews of reproduction*, 5(3), 175–182. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0050175>

# Reprodukce a další endokrinní osy

## • Opioidy

- Centrální regulace reprodukčních funkcí
- Tlumení pulzatilní sekrece GnRH (zejména beta-endorfin)

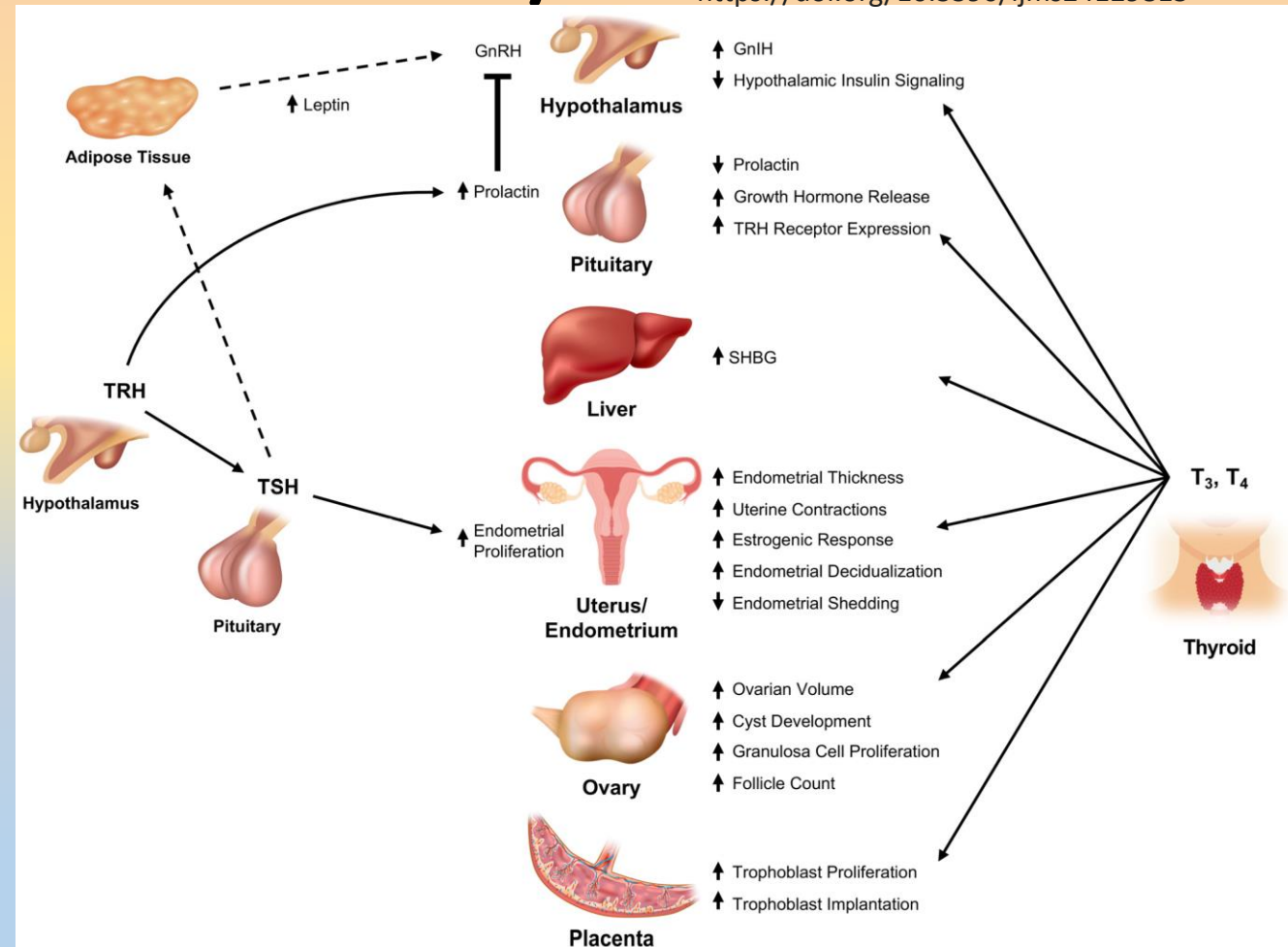
## • TRH-TSH-T3/4

- Zejména zvýšení produkce SHBG

## • Endokanabinoidy

- Omezení aktivity GnRH sekretujících neuronů
- Vývoj a zrání ovariálních folikulů
- Nástup ovulace

Brown, E. D. L., Obeng-Gyasi, B., Hall, J. E., & Shekhar, S. (2023). The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 9815. <https://doi.org/10.3390/ijms24129815>



Effects of Thyroid Hormones on Reproductive Physiology. Interactions between TRH, TSH, T<sub>3</sub>, and T<sub>4</sub> and organ systems relevant to reproduction are shown alongside key effects of each hormone on these systems. Annotation: solid arrows represent stimulatory effects, dashed arrows represent minor/weak effects, and block arrows represent inhibitory effects.

# Klimakterium - menopauza

- Ukončení ovariální cyklické činnosti a menstruace v důsledku fyziologického ovariálního selhání
- Průměrně v 51 letech
- **Zásoby oocytů** – rekrutování folikulů, nejprve pravidelné, poté nepravidelné, současně zánik nerostoucích folikulů atrezií – **kritické snížení ovariální rezervy vede k menopauze**
- **Pokles produkce estradiolu a inhibinu B, mizí ovulace a menstruace**
- Ztráta negativní zpětné vazby – zvýšená produkce GnRH, LH a FSH
- Spolu se změnami v tvorbě neurotransmiterů v hypothalamu nastávají vazomotorické symptomy, změna termoregulace (projekce KNDy do preoptické termoregulační oblasti) a poruchy spánku
- Poškození GABAergních, opioidových a neurosteroidních transmiterů – poruchy nálad, kognitivních funkcí, depresivní syndrom
- Nástup sexuální dysfunkce (pokles steroidů obecně)
- Biochemické změny – menopauzální metabolický syndrom
  - Změny v lipidogramu, hyperinzulinémie, zvýšená glukoneogeneze
  - Pokles GH a IGF-1 – ztráta svalové hmoty, zvýšení kostní resorpce

# Reprodukční stáří u mužů

- Testikulární funkce přetrvávají do pozdního věku
- Pokles koncentrace testosteronu již po 40. roce věku
- Pokles volného testosteronu 2-3 % ročně po 30. roce věku
- Snížení produkce DT, AMH a estradiolu
- Ubývání Leydigových buněk a jejich snížená schopnost reagovat na LH produkcí testosteronu
- Snížení kvality spermií, jejich množství (ale ne snížení fertility)
- Zvýšené riziko dětí s vrozenými vadami
- Vaskulární změny - ateroskleróza

# Sex, emoce a reprodukční funkce

- Pozitivní asociace mezi libidem a objemem amygdaly (vzrušení)
- Klíčová role **kisspeptinu**
  - Zvýšení aktivity a paralimbických a limbických oblastech
  - Integrace serotoninových, noradrenalinových a dopaminových drah
  - Řízení sexuálního chování a integrace s reprodukcí
  - Systém odměňování ze sexuálního vzrušení
  - Pocit bezpečí, snížení úzkosti a strachu
- **GnRH**
  - Vztah k reprodukčním emocím
  - Blokuující efekt na CRH

# Sex, emoce a reprodukční funkce

- **Testosteron**

- Sblížení s preferovaným pohlavím, sebe prezentace, atraktivita maskulinních znaků

- **Estrogeny**

- Vyhledávání sociálních signálů maskulinity
- Preference pro pachy specifické pro muže

- **Oxytocin**

- Sociální a sexuální chování
- Sexuální vzrušení a soulož = zvýšené hladiny oxytocinu
- Důvěra

- **ADH**

- Dosáhnutí příležitosti k pohlavnímu styku
- Vyšší pocit sounáležitosti a menší počet partnerských konfliktů



# Osa dopamin-prolaktin

# Dopamin (PIH, prolactin-inhibiting hormone)

## Charakteristika

- Tuberoinfundibulární dopaminergní neurony (TIDA)
- D2 dopaminové receptory

## Hypothalamo-hypofyzární osa

- Inhibice sekrece PRL (D2R) – laktotropní buňky
- ! Laktotropy s vysokou kontinuální produkcí PRL

## Další funkce a místa tvorby

- Cévy – vazodilatace (fyziologické koncentrace)
- Ledviny – sekrece sodíku
- Endokrinní pankreas – snížení sekrece inzulínu
- GIT – snížení motility
- Vliv D na imunitní systém

## Klinický význam

- Farmaka a vliv na sekreci dopaminu a PRL
- Kardiální šok
- Neurodegenerativní onemocnění (Parkinson)
- Antipsychotika (antag.)

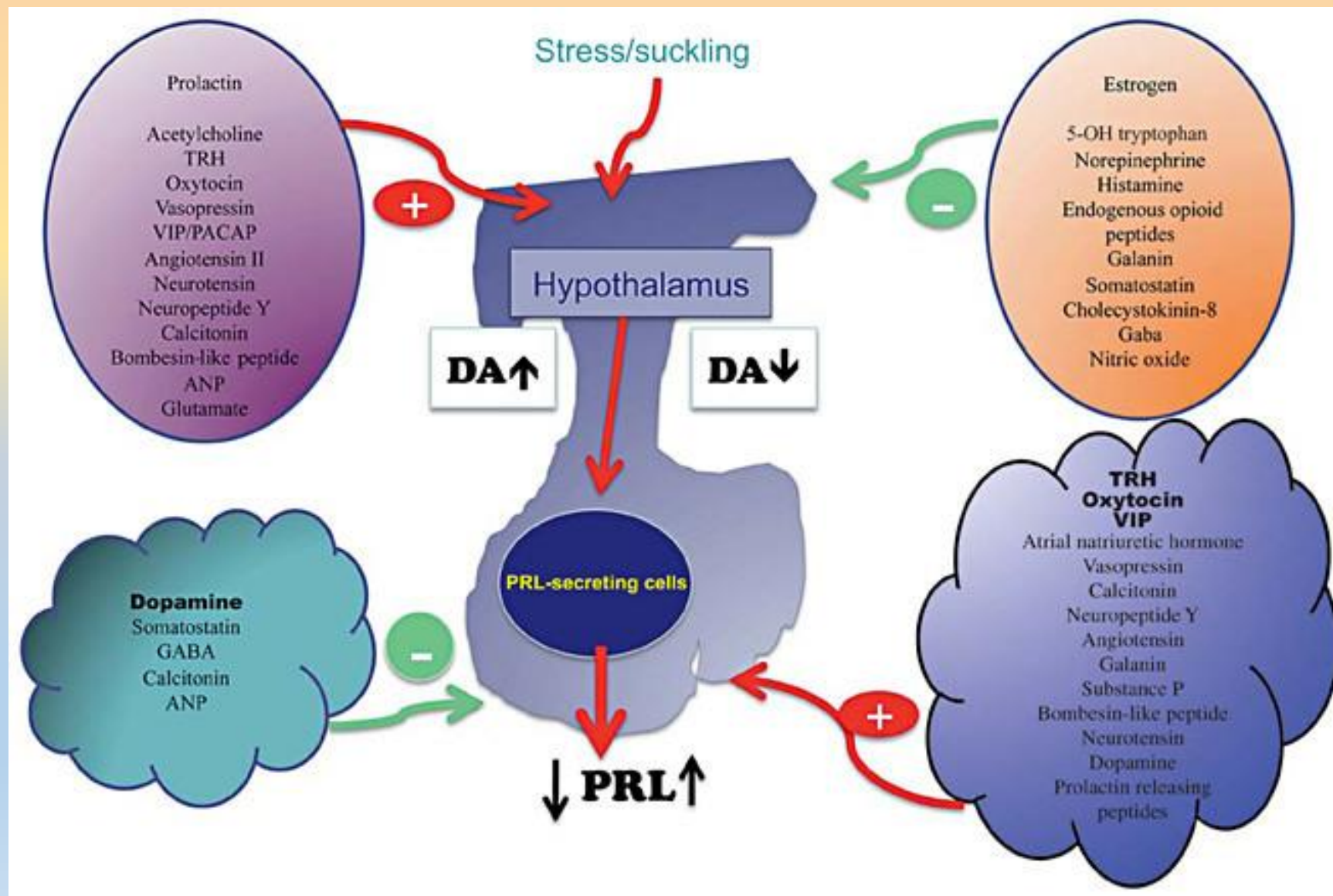
## PROLACTIN-RELEASING faktory (PRF)

- TRH, oxytocin, VIP
- Za specifických podmínek ADH, ATII, NPY, galanin, substance P, GRP, neurotensin
- *prolactin-releasing peptide* (PrRP) – stres, sytost (jiné části CNS)
- PRF mají fyziologický význam pouze při určitých situacích nebo stavech

## - Významný zpětnovazebný mechanismus

- Cirkadiální rytmicita (maximum ranní hodiny)
- Dráždění bradavek (1-3 min, pík 10 – 20 min)

# Prolactin-releasing faktory



Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res.* 2009;72(4):197-205. doi: 10.1159/000236081. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19786791.

# Prolaktin - PRL

## Hypofyzární prolaktin

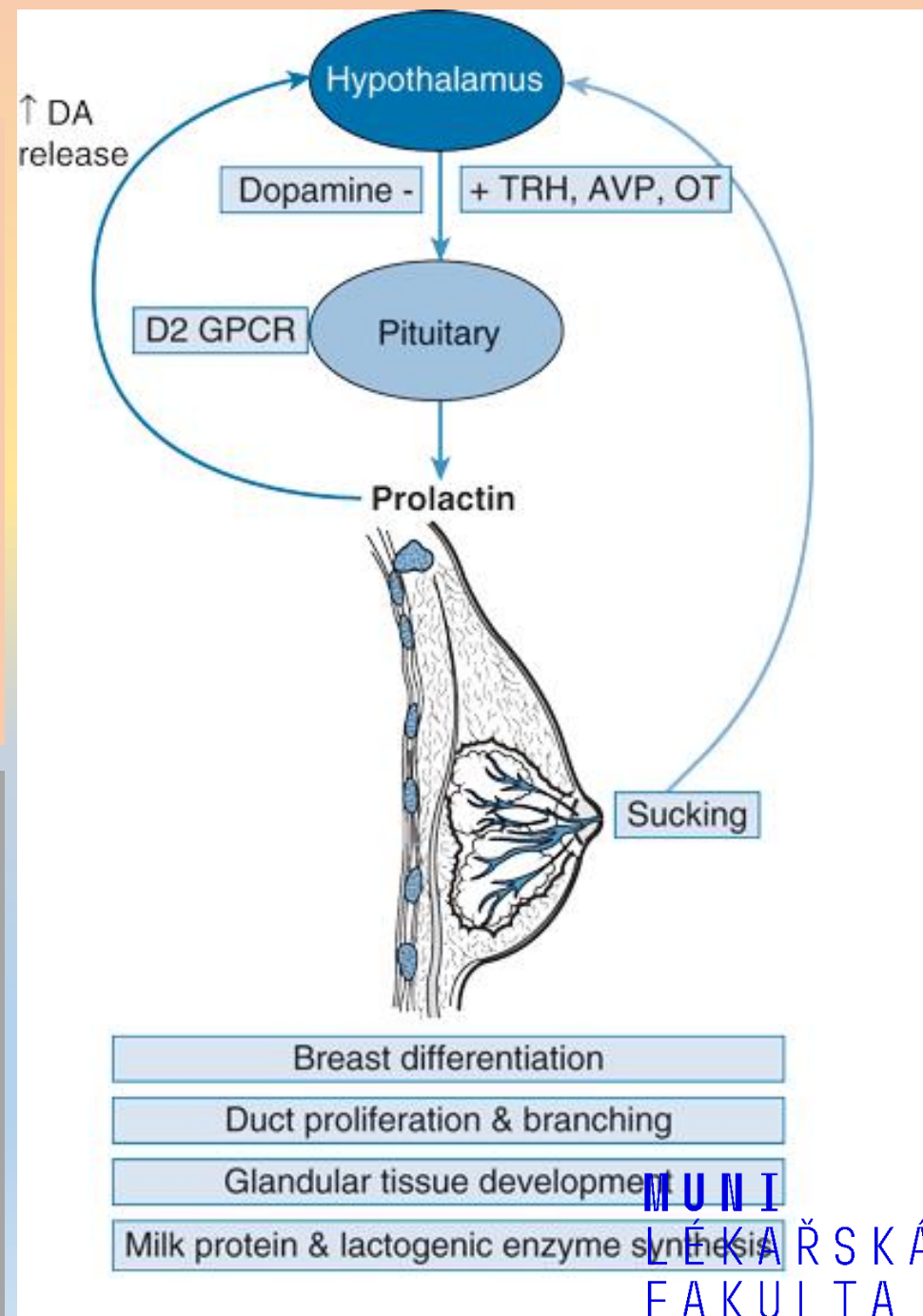
- Laktotropní bb. (pouze PRL) a somatomamotropní bb. (PRL a GH)
- Význam hyperplazie - těhotenství a laktace
- Polypeptid cirkulující ve třech formách (mono-, di-, polymerní)
- Monomerní PRL s nejvyšší biologickou aktivitou
- PRLR – mléčná žl., adenohypofýza, nadledviny, játra, prostata, vaječníky, varlata, tenké střevo, plíce, myokard, SNS, lymfocyty

## Extrahypofyzární prolaktin

- CNS, mamární tkáň, prostata, placenta, imunitní systém
- Bez regulačního vlivu dopaminu
- Prolaktinoergní neurony v CNS – řídí sekreci dopaminu

## Regulace sekrece

- Pulzní sekrece – 4 – 14 pulzů/den
- Nejvyšší hladiny během spánku (REM, nonREM)
- Nejnižší mezi 10:00 a 12:00
- Pokles sekrece s věkem
- endothelin-1, TGF- $\beta$ 1, kalcitonin, histamin (-)
- FGF, EGF (+)
- TRH, estrogeny, VIP, serotonin, GHRH ve vyšších koncentracích (+)
- Stres, úzkost, dráždění bradavek i hrudi, hypoglykémie, hypertermie, orgasmus (stimulace)



# Prolaktin v cirkulaci a jeho funkce

Cirkulace v různých podobách (monomer až polymer) a formách (glykosylovaný, neglykosylovaný, fosforylovaný, nefosforylovaný)

**Produkce mateřského mléka během těhotenství a laktace**  
**Stimulace mateřského chování**

**Vývoj mléčné žlázy a laktace (PRL cirkulující i tvořený lokálně)**

- Puberta – vývoj mléčné žlázy díky GH a IGF-1
- Vliv estrogenů a progesteronu
- Během těhotenství proliferace alveolů a tvorba proteinů mateřského mléka a kolostra
- Během třetího trimestru – tvorba kolostra (PRL, estrogeny, progesteron, GH, IGF-1, hormony placenty)
- Laktace – vzestup PRL po porodu, bez kojení pokles po cca 7 dnech
- Akumulace mateřského mléka brzdí jeho další tvorbu
- Význam OT

**Adaptace na životní prostředí**

**Stimulace imunitních dějů (stres) – antagonismus ke kortizolu**

**Anxiolytický účinek (kojící ženy)**

**Regenerace mozkových buněk**

# Osa GnRH/GnIH-LH/FSH-gonády

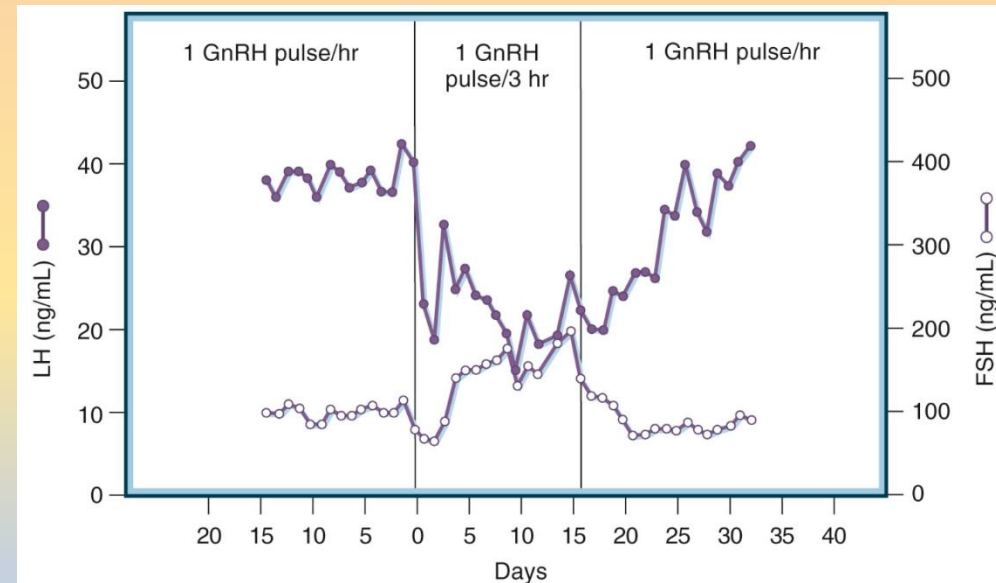
# Gonadoliberin (GnRH)

## Charakteristika

- Specifický původ GnRH neuronů mimo CNS
- Hypothalamický generátor GnRH pulzů (vnitřní aktivita buněk tvořících GnRH)
  - Významný ve fetálním vývoji
  - Po narození útlum (gonadostat)
  - V pubertě desinhibice gonadostatu
  - Pulzy nejprve ve spánku, poté během celého dne
  - U mužů – 3 hod
  - Ženy
    - Folikulární fáze – 1x za 1 až 2 hodiny, nižší amplituda
    - Luteální fáze – 1x za 2 až 6 hodin, vyšší amplituda
- Význam up a down regulace receptorů pro GnRH
- Velmi krátký poločas v cirkulaci (cca 15 min)

## Další funkce a místa tvorby

- CNS – neurotransmitter (preoptická oblast)
  - Placenta
  - Gonády
  - Nádorová tkáň (prostata, endometrium)
- } - Neznámá funkce



## Klinický význam

- Kontinuálně podávaná analoga GnRH – léčba estrogen/steroid-dependentních nádorů reprodukčního systému
- Léčba předčasné puberty (leuprorelin – agonista!)

# Gonadoliberin – regulace sekrece

## Regulace sekrece

- Vstupy z různých oblastí CNS (mozkový kmen, limbický systém)
- Převažující inhibiční efekt pohlavních hormonů s výjimkou estradiolu (negativní-pozitivní zpětná vazba)
  - Estrogeny – amplituda pulzů
  - Progesteron – frekvence
- (+) leptin, IGF-1, NA, neuropeptid Y, PGE2
- (-) GABAergní neurony, PRL
  
- Význam **kisspeptinu**
  - V CNS i mimo CNS
  - „otevívá“ nástup puberty a reprodukční schopnosti
  - Stimulace tvorby steroidů (gonády)
  
- Stres různého původu
  - Akutní – porušení MC bez vlivu na fertilitu
  - Chronický – narušení fertility, snížení hladiny cirkulujících pohlavních hormonů



# Gonadoliberin – KNDy neurony a kisspeptin

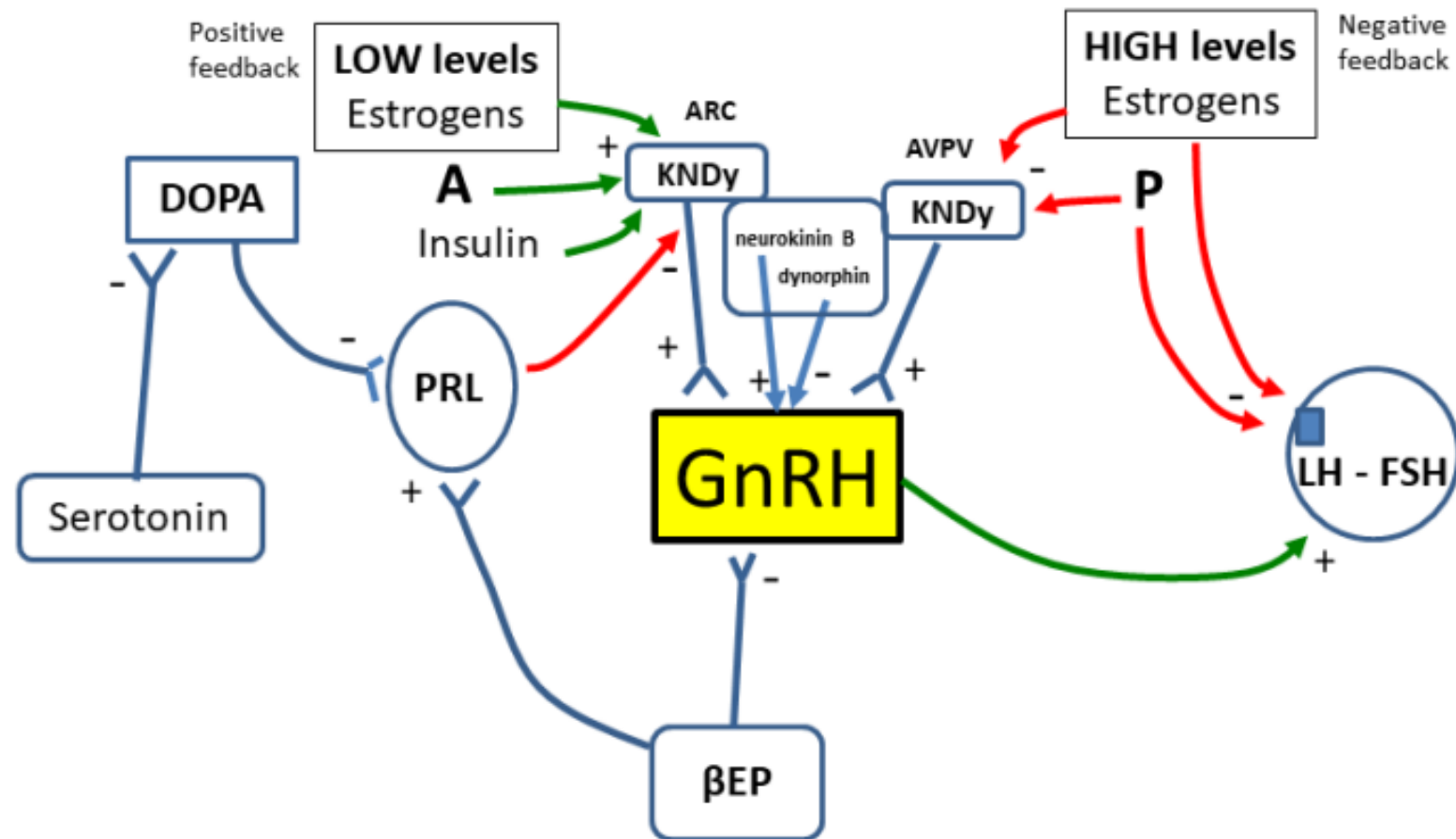
- KNDy neurony jsou neurony produkující:
  - Kisspeptin
  - Neurokinin B (NKB) – **stimulační** vzhledem ke kisspeptinu
  - Dynorfin – **inhibiční** vzhledem ke kisspeptinu
- Nucleus arcuatus, area preoptica
- Klíčové pro frekvenci a amplitudu pulzů gonadoliberinu
- Další význam: sekrece prolaktinu, nástup puberty, stres a reprodukční funkce

# Kisspeptin – význam pro reprodukci

- Objev 2003
- **Regulace sekrece gonadoliberinu** a současně na KNDy receptory pro:
  - ADH, oxytocin, prolaktin, leptin, ghrelin, POMC, GABA, neuropeptid Y, glutamát, NO, neurokinin B, dynorfin, dopamin
- **Sexuální dimorfismus**
  - Rozdílná hustota neuronů (axonů) v nucleus arcuatus a ventrální periventrikulární zóně (více ženy), u žen i v rostrální periventrikulární zóně
- Kisspeptin a **metabolismus**
  - ARC
  - POMC/CART neurony (anorexigenní) a AgRP/NPY (orexigenní) neurony zapojené do regulace tělesné hmotnosti a příjmu potravy
  - Exprese receptorů pro leptin a inzulin
  - KNDy neurony

# Gonadoliberin – KNDy neurony a kisspeptin

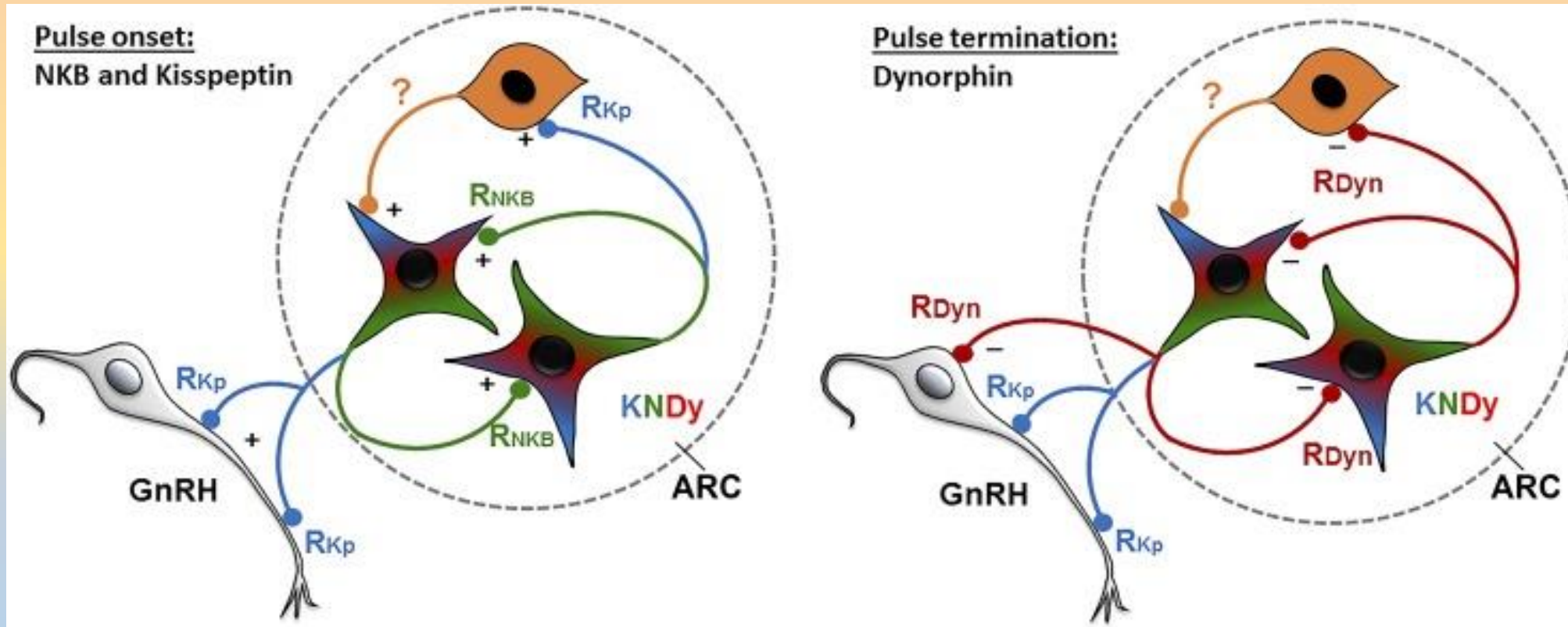
## Endocrine and neuroendocrine control of GnRH neurons



Schematic representation of the neuroendocrine connections that act on and modulate the function of kisspeptin neurons. Kisspeptin neurons have specific sensitivities to numerous hormones and steroids according to their location in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) or arcuate nucleus (ARC). KNDy neurons also release both dynorphin and neurokinin B, which exert inhibitory and stimulatory effects respectively on GnRH-secreting neurons.

Genazzani AD et al. Kisspeptin in female reproduction: from physiology to pathophysiology. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism* 2021; 2(3):148-155

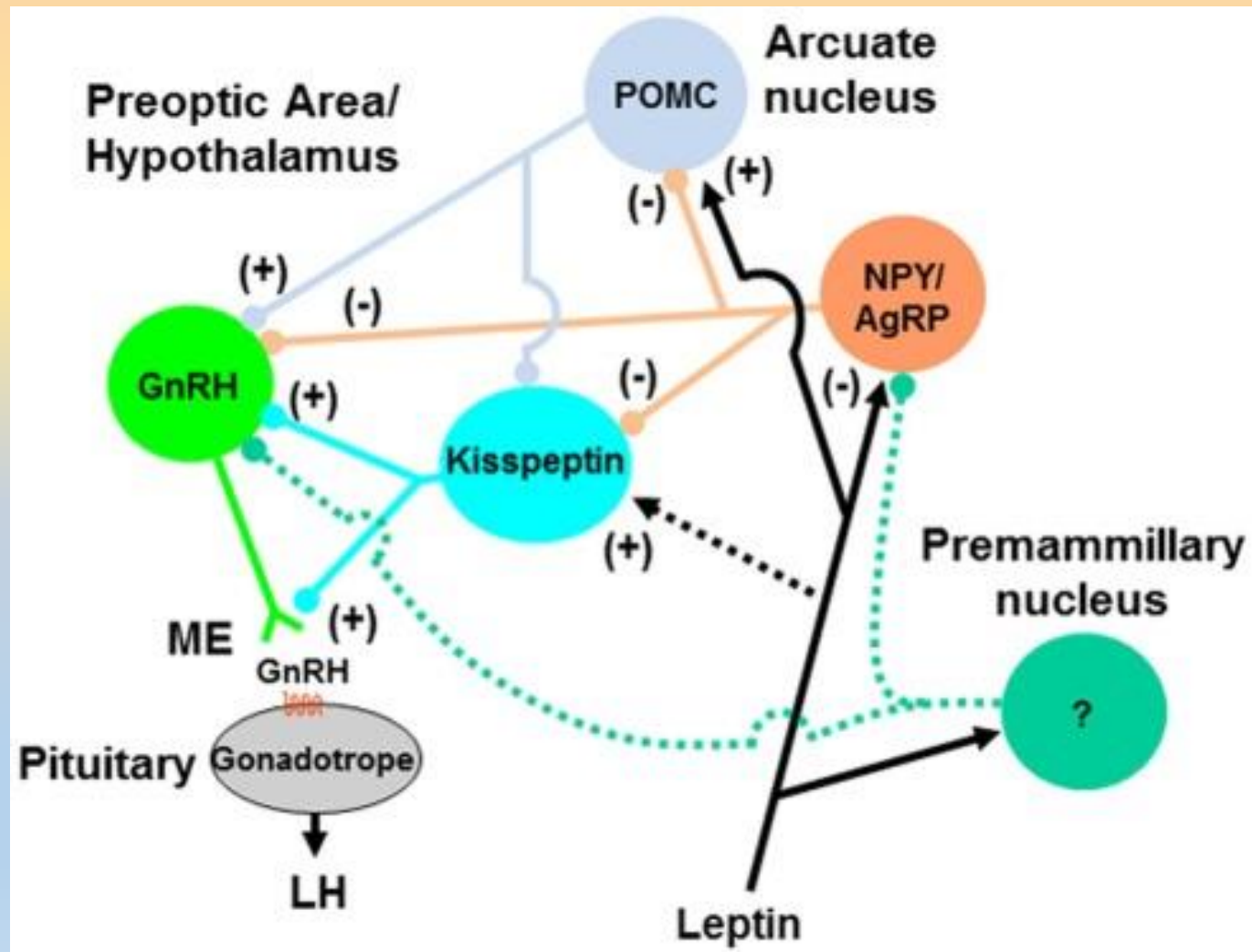
# Gonadoliberin – regulace pulzní sekrece



Moore AM, Coolen LM, Porter DT, Goodman RL, Lehman MN. KNDy Cells Revisited. *Endocrinology*. 2018 Sep 1;159(9):3219-3234. doi: 10.1210/en.2018-00389. PMID: 30010844; PMCID: PMC6098225.

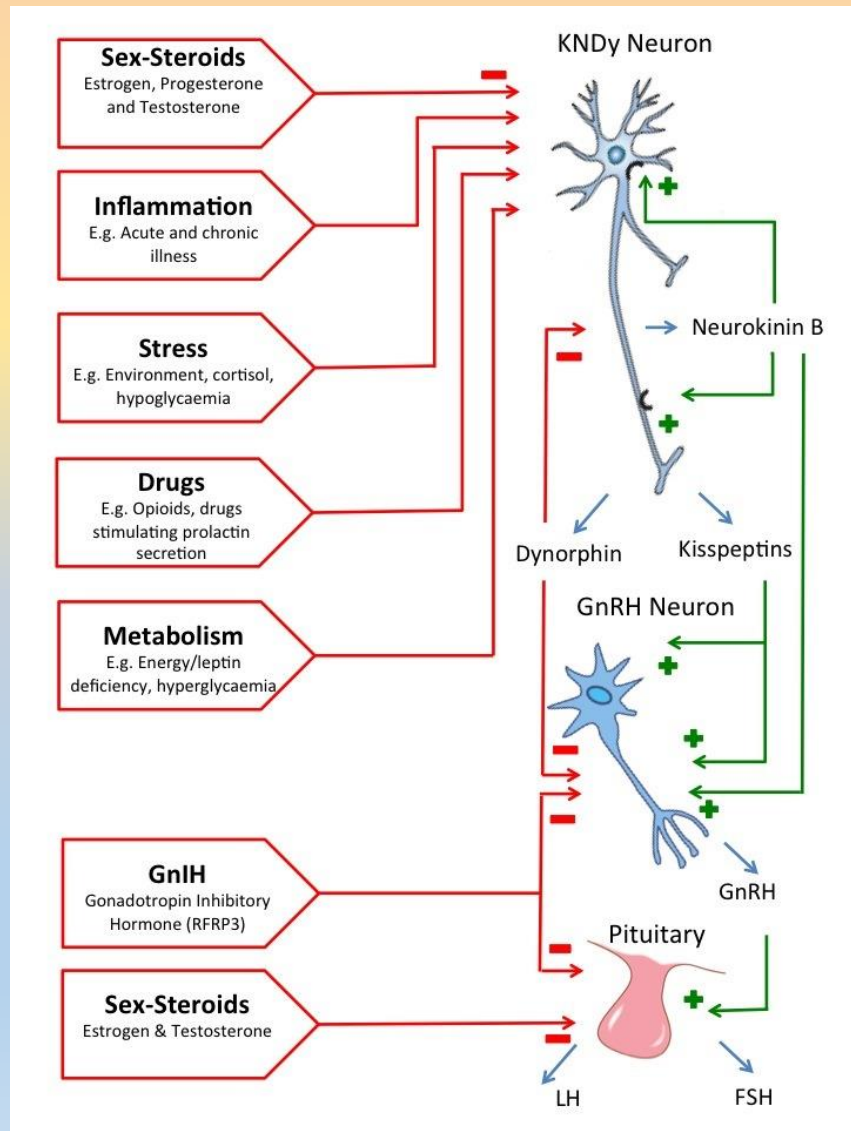
Proposed model for the control of KNDy neuron activity to drive episodic GnRH/LH secretion. Each GnRH pulse is initiated by NKB (green) acting upon reciprocally-connected KNDy neurons to stimulate kisspeptin (blue) release. Kisspeptin drives GnRH (gray) secretion and activates unidentified GPR54/Kiss1R containing ARC neurons (orange) that reinforces the stimulatory actions of NKB on KNDy neurons. GnRH release is then terminated by the release of dynorphin (red) from KNDy neurons acting directly on KNDy neurons, GnRH neurons, and/or unidentified KOR-containing neurons. The color in each terminal indicates the biologically active transmitter (potentially due to selective expression of postsynaptic receptor) and does not reflect selective transport of that peptide to the terminal. Dashed oval represents the ARC. RDyn, KOR; RKp, GPR54/Kiss1R; RNKB, NK3R.

# Kisspeptin, inzulin, leptin a ghrelin

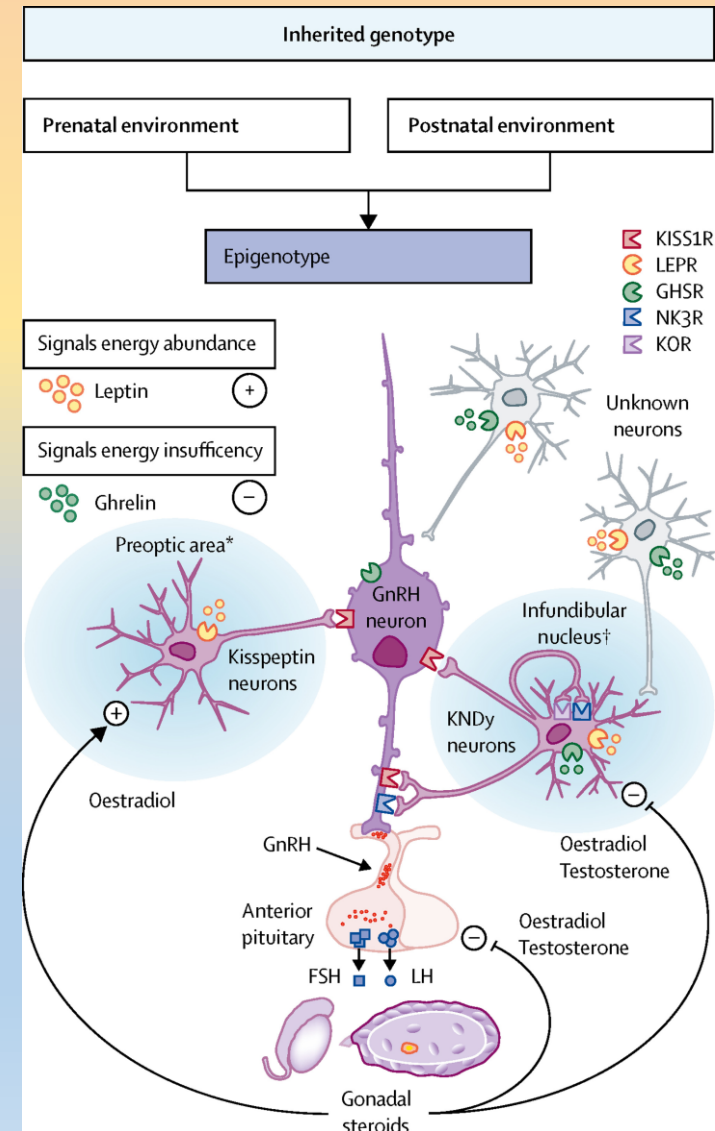


Model for pathways mediating the nutritional regulation of GnRH release during pubertal development. Signals of nutrient sufficiency such as hormones (e.g., leptin) and metabolites are perceived by metabolic-sensing neurons in the hypothalamus (e.g., NPY/AgRP and POMC neurons) that project directly to GnRH neuron soma and dendrites, and/or terminals in the median eminence (ME; not represented). NPY/AgRP and POMC neurons may also regulate GnRH neurons indirectly via kisspeptin neurons. Neurons in the premammillary nucleus could also represent a leptin-sensitive pathway for regulation of GnRH neurons during pubertal transition, but neuronal phenotype and hypothetical projections (green dashed lines) are yet to be characterized. Direct action of leptin on kisspeptin neurons (black dashed line) is unlikely to represent a major pathway. Accelerated growth and adiposity during the juvenile period hastens the peripubertal activation of GnRH neurons by reducing inhibitory signals (e.g., NPY) and enhancing stimulatory signals (e.g., kisspeptin, POMC-derived peptides), and leads to increased frequency of episodic release of GnRH and early onset of puberty.

# Kisspeptin shrnutí



Marques P, Skorupskaite K, Rozario KS, et al. Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion. [Updated 2022 Jan 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>



Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Jan;3(1):44-54. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30306-7. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30446301.

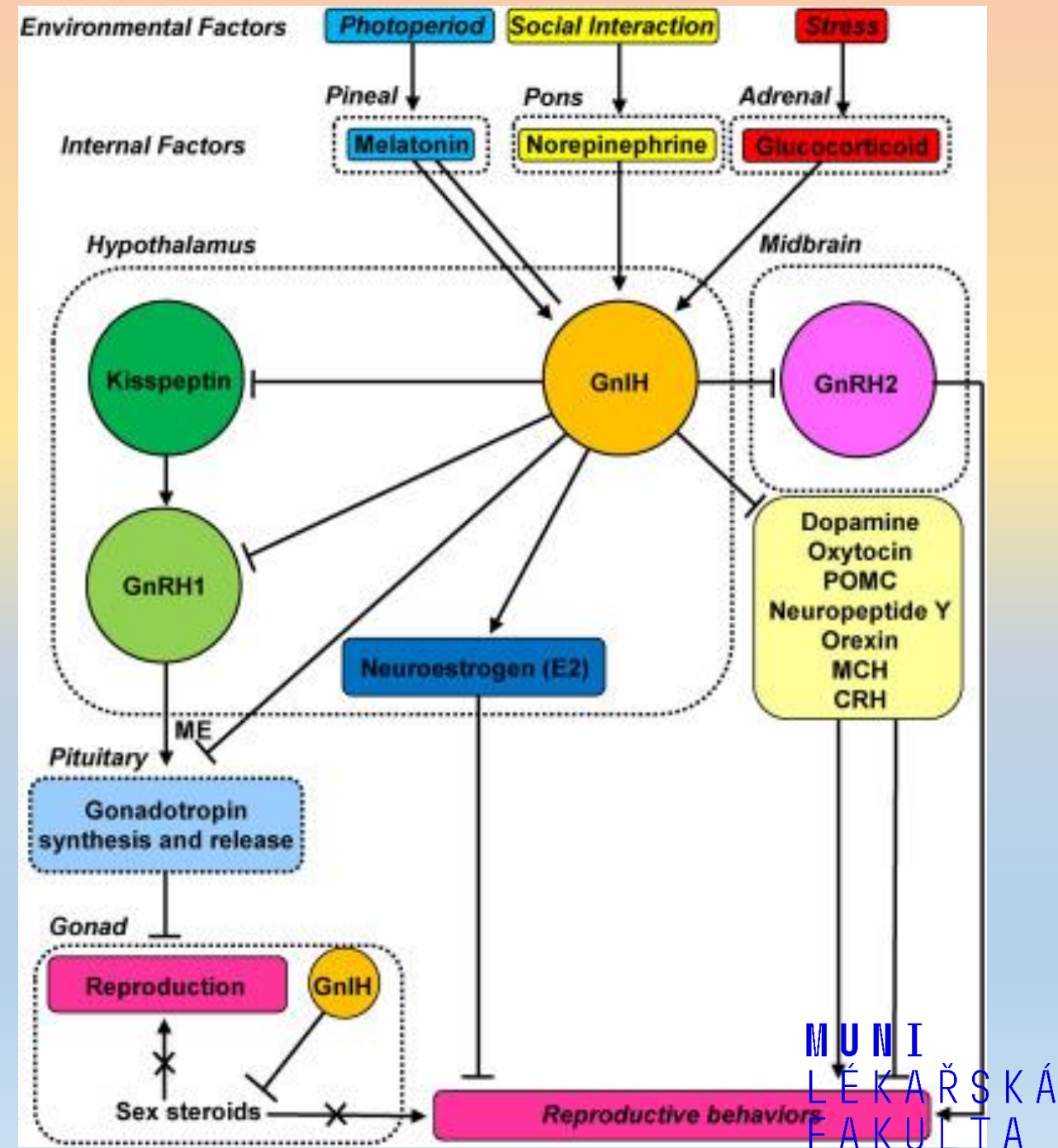
# Gonadostatin

## Charakteristika

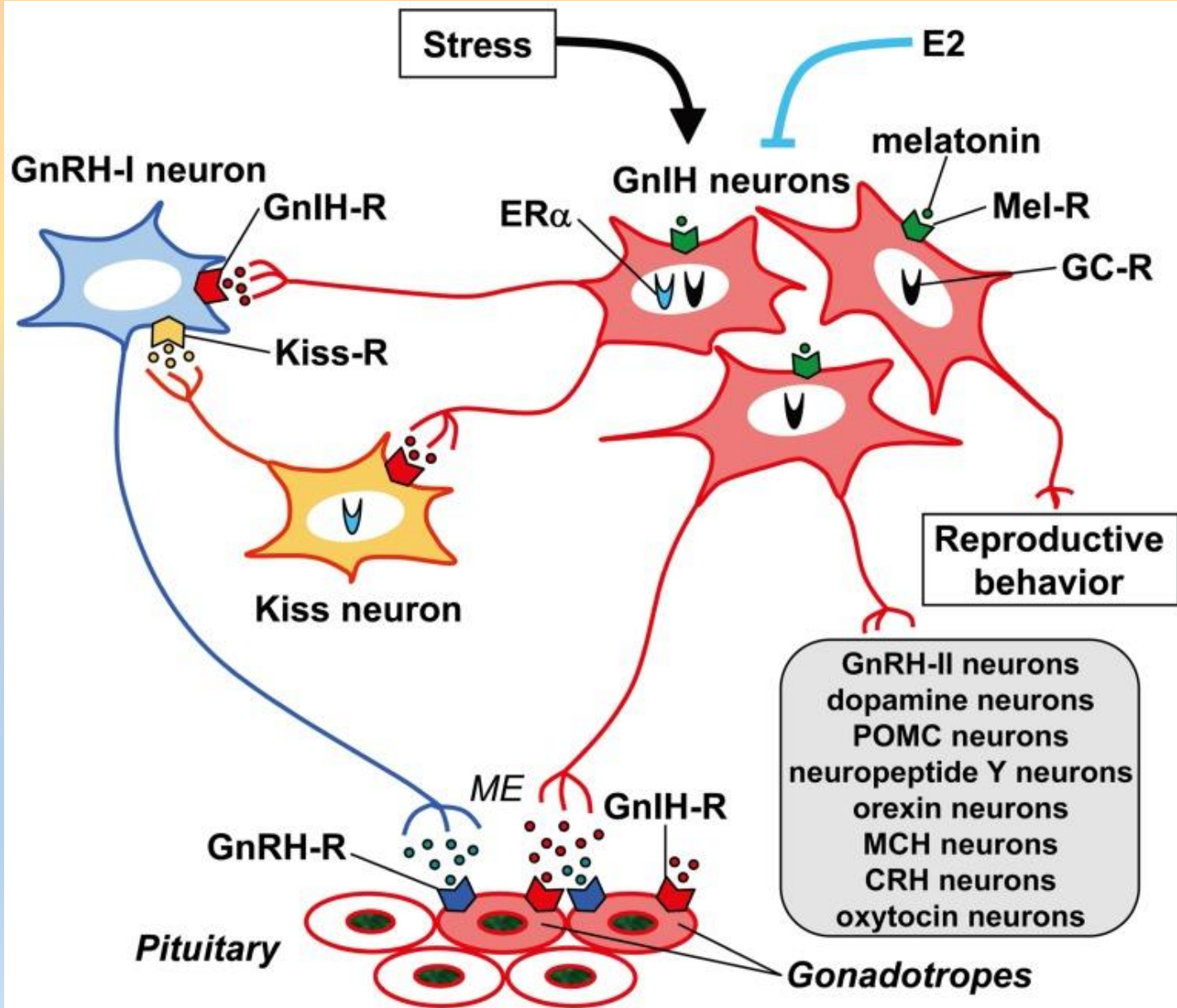
- Objeven až v roce 2000
- Dorzomediální jádro hypothalamu
- Projekce do eminentia mediana
- Vazba na GnIH receptor
  - Hypothalamus, adenohypofýza, ovária
- Rozdílná sekrece v průběhu ovariálního cyklu

## Funkce

- Regulace reprodukční osy včetně nástupu puberty
- Regulace reprodukčního chování
- Regulace některých funkcí CNS (syntéza neurotransmiterů)



# Gonadoliberin X Gonadostatin



Schematic model of GnIH (RFRP) action in the brain and pituitary. GnIH (RFRP) neurons in the brain project their axons to GnRH-I neurons as well as to the median eminence (ME). GnIH receptor (GnIH-R; GPR147) is expressed on GnRH-I neurons as well as gonadotropes. GnIH may thus inhibit gonadotropin synthesis and release by inhibiting the activity of GnRH-I neurons as well as directly inhibiting the pituitary gonadotrope. GnIH (RFRP) neurons may also regulate GnRH-I neurons by regulating the activity of kisspeptin (Kiss) neurons that project to GnRH-I neurons. There are also reports showing that GnIH (RFRP) neurons project their axons to GnRH-II, dopamine, pro-opiomelanocortin (POMC), neuropeptide Y, orexin, melanin-concentrating hormone (MCH), corticotrophin-releasing hormone (CRH) and oxytocin neurons in the brain. GnIH (RFRP) inhibits reproductive behaviors of birds and mammals by possibly acting within the brain. The expression of GnIH (RFRP) is regulated by melatonin, stress, and estradiol-17 $\beta$  (E2). Expressions of melatonin receptor (Mel-R), glucocorticoid receptor (GC-R), or estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) in GnIH (RFRP) neurons were shown in several species. These mechanisms of action of GnIH (RFRP) on gonadotropin secretion or regulatory mechanism of GnIH (RFRP) expression may vary between species, sexes, and developmental stages.

Ubuka T, Son YL, Tobar Y, Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone action in the brain and pituitary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Nov 28;3:148. doi: 10.3389/fendo.2012.00148. PMID: 23233850; PMCID: PMC3515997.



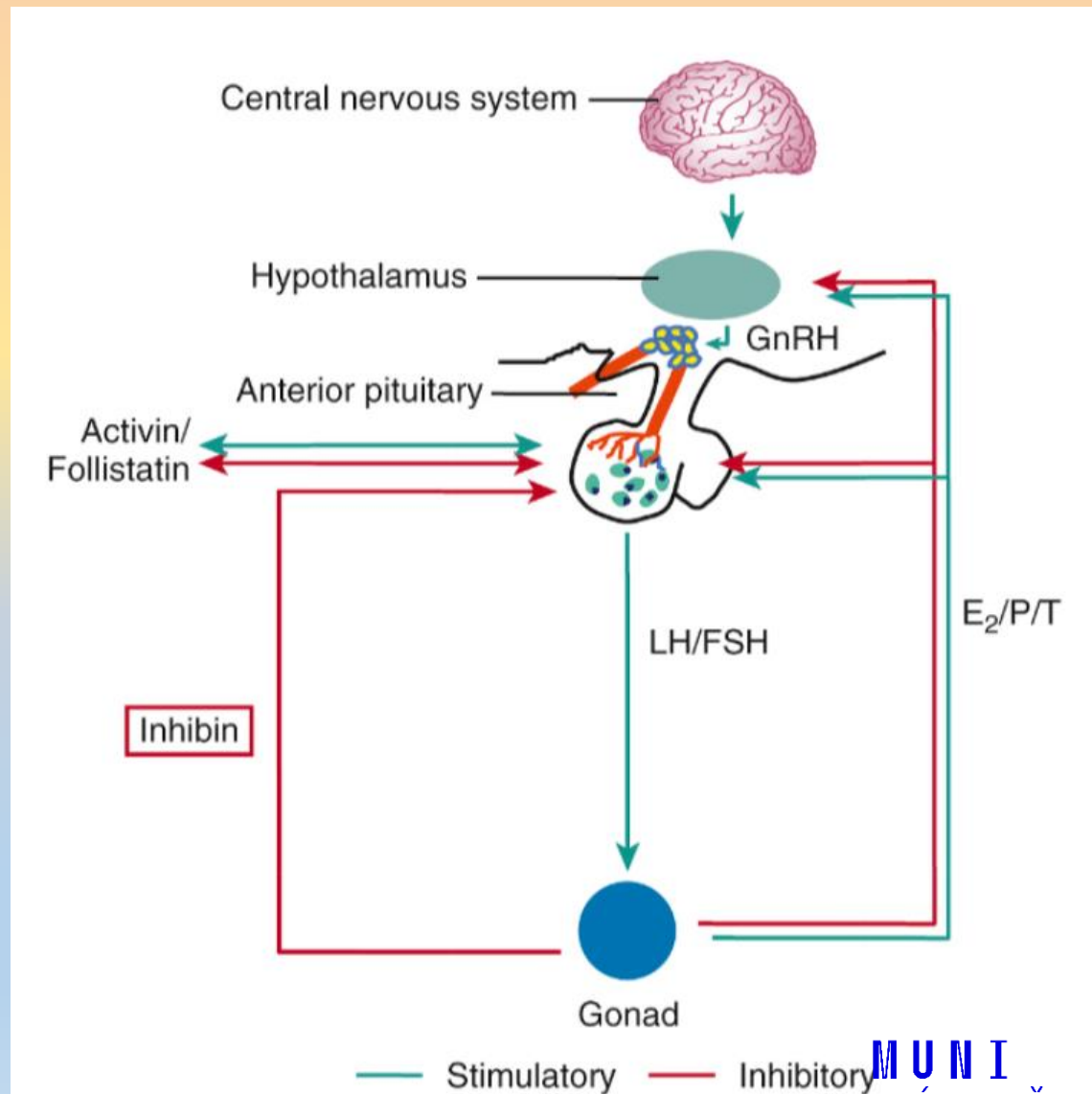
# Gonadotropiny - FSH a LH

## Charakteristika

- Glykoproteiny, současná i oddělená tvorba v buňkách AH
- Strukturální blízkost s hCG (placenta)

## Regulace sekrece

- Dominantně pulzy přicházejícími z hypothalamu
- Estrogeny, progesteron, androgeny – přímý vliv na gonadotropiny, nepřímý vliv prostřednictvím GnRH
  - Estrogeny (-) – inhibice transkripce ( $\alpha$ ), kisspeptin – NEG
  - Estrogeny (+) shift
  - Progesteron (-) – vliv na pulzní sekreci GnRH
  - Testosteron, estradiol (-) – muži, kisspeptinové neurony a AR
- Lokální faktory – parakrinie (aktiviny, inhibiny, follistatin)
  - (+) – glutamát, noradrenalin, leptin
  - (-) – GABA, opioidy



# Funkce FSH a LH

## ŽENY

- FSH
  - Růst a vývoj ovariálních folikulů od dětství až do pohlavní dospělosti
  - Biosyntéza estradiolu
  - Regulace syntézy inhibinu během folikulární fáze
  - Upregulace LH receptorů (preovulatorní folikuly)
  - Výběr dominantního folikulu
  - Nábor dalších folikulů pro následující cyklus
- LH
  - Ovariální steroidogeneze (theca interna – progesteron - androgeny)
  - Procesy vedoucí k ovulaci a udržení funkce žlutého tělíska
  - Ruptura ovulatorního folikulu, ovulace
  - Konverze stěny folikulu na corpus luteum

## MUŽI

- LH
  - Intratestikulární syntéza testosteronu (Leydigovy buňky)
- FSH
  - Spermatogeneze (Sertoliho buňky)

## Klinický význam

- Možná deficiencie gonadotropinů
- Hypogonadotropní hypogonadismus
- Kallmannův syndrom
- Syndrom Prader-Willi
- Reprodukční dysfunkce

# Aktiviny a inhibiny

## Inhibiny

- dimerní peptidy ( $\alpha + 1$  nebo dvě  $\beta_A$  nebo  $\beta_B$ )
- cirkulující hormony produkované gonádami
- inhibin A – dominantní folikul, corpus luteum
- inhibin B – testes, luteální a časná folikulární fáze MC

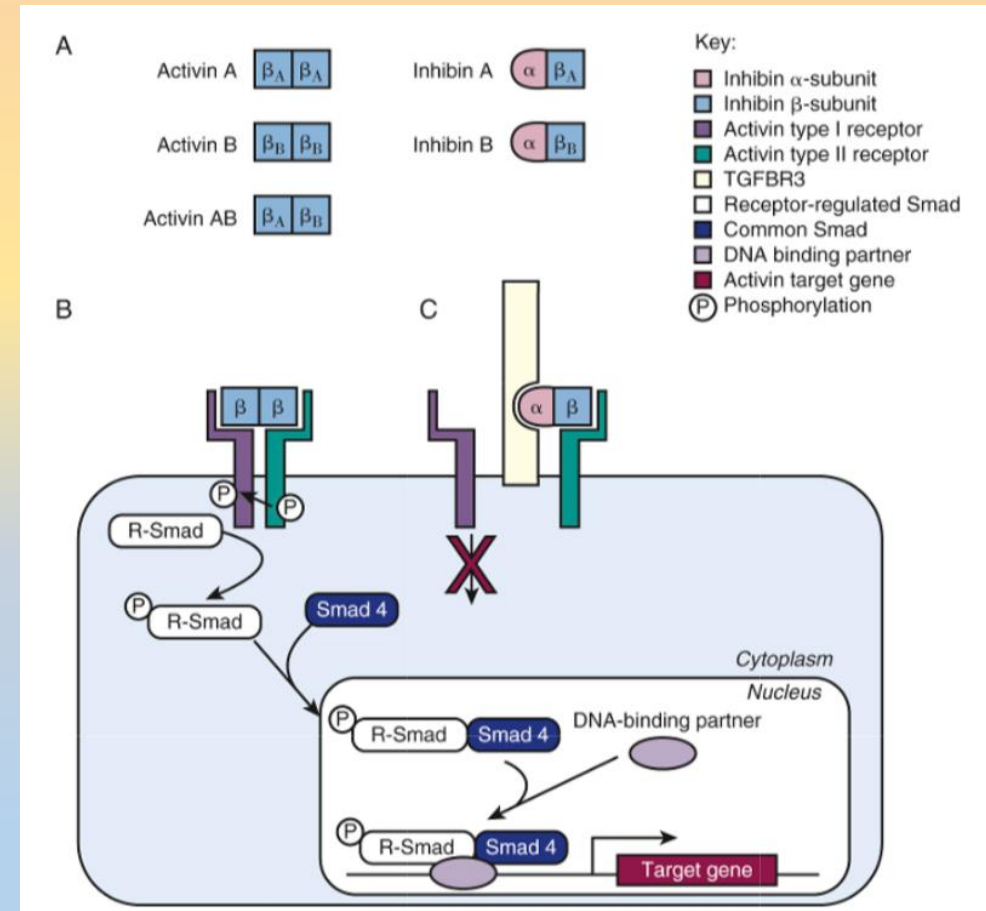
## Aktiviny

- dimerní peptidy – dimery  $\beta$  podjednotek
- stimulace FSH
- autokrinní/parakrinní faktory
- další tkáně – růst a diferenciacie tkání

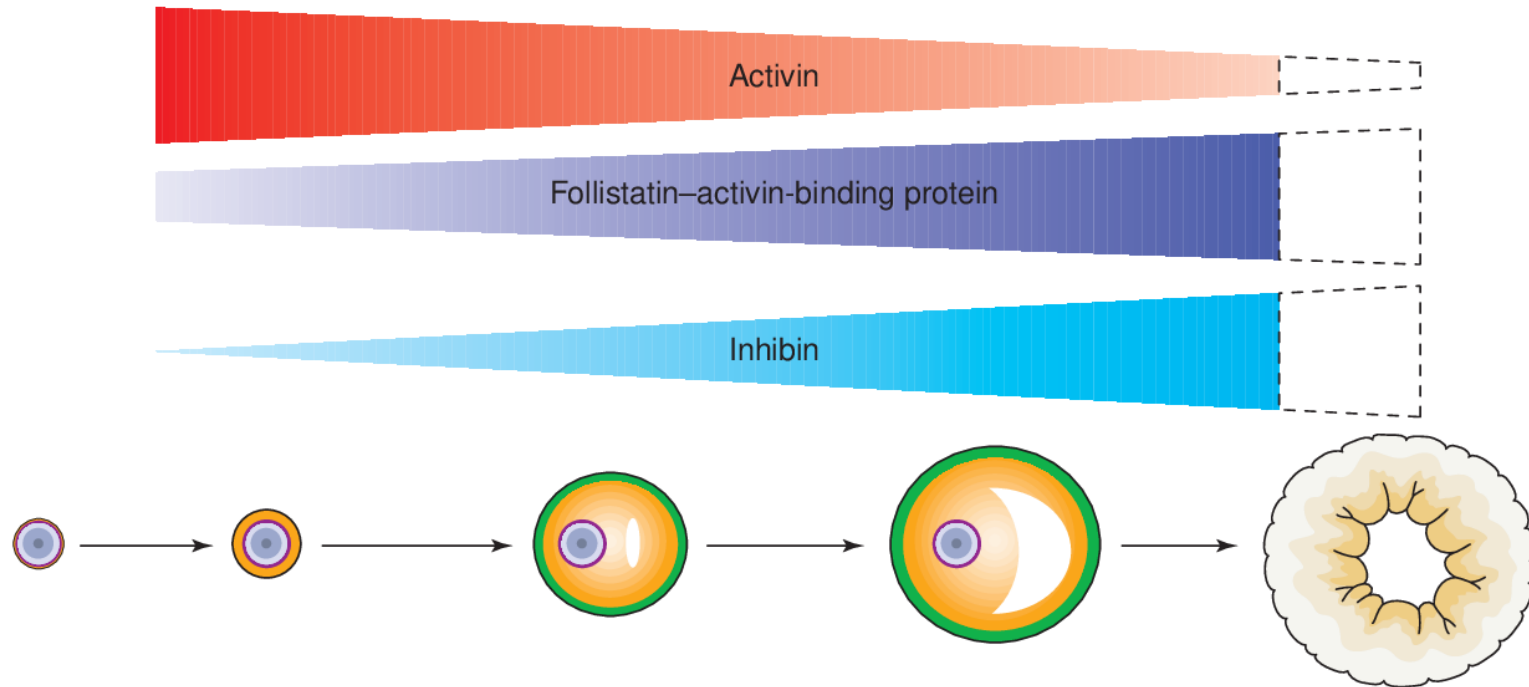
## Folistatin

- monomerní polypeptid
- inhibice FSH

- „doplňková“ regulace sekrece FSH a LH
- aktiviny = regulace transkripce, follistatin a inhibiny = inhibice aktivinů vazbou na příslušný receptor pro aktivin



# Aktiviny a inhibiny - ženy



	Primordial follicle	Primary follicle	Secondary follicle	Tertiary follicle	Corpus luteum
Activin		↑ Granulosa cell proliferation ↓ Follicle atresia?	↑ FSH receptor expression ↑ FSH-induced aromatase ↓ LH-induced androgen production by theca ↓ Follicle atresia	↑ Granulosa cell LH receptors ↑ Oestrogen production by granulosa ↓ Premature luteinization ↑ Oocyte maturation	↓ LH/hCG induced* steroidogenesis ↑ Cell proliferation*
Inhibin		?	?	↑ LH-induced androgen production by theca ↓ Pituitary FSH secretion	↑ LH/hCG induced steroidogenesis* ↓ Pituitary FSH secretion

Schematic diagram relating presumed changes in expression in granulosa cells of inhibin, activin and follistatin at different stages of follicle development to their putative regulatory functions at the intraovarian and peripheral level. Through its activin-binding capacity, follistatin can neutralize the biological activity of activin. Note that expression of inhibin A and follistatin is maintained in primate corpus luteum, but declines after ovulation in other species. Asterisks indicate roles restricted to primate species.

Knight, P. G., & Glister, C. (2001). Potential local regulatory functions of inhibins, activins and follistatin in the ovary. *Reproduction* (Cambridge, England), 121(4), 503–512. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1210503>