

Άρθρο ενημέρωσης

## Ο ρόλος της ανασταλτίνης-B στη διερεύνηση του υπογονίμου άνδρα

Π. Πολυχρόνου  
Δ.Γ. Γουλής  
Ι. Παπαδήμας

### Περίληψη

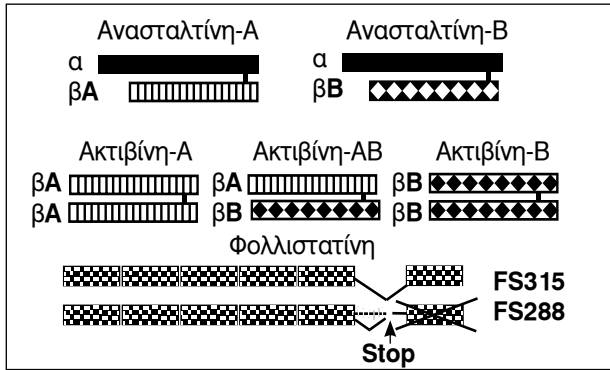
Η ανασταλτίνη-B (Inh-B), ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από μία α και μία ββ υποομάδα, παράγεται στον άνδρα κατά κύριο λόγο στα κύτταρα Sertoli και ελέγχει με αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό την έκκριση της FSH. Στον ενήλικα, η παραγωγή της Inh-B συσχετίζεται θετικά τόσο με την FSH, όσο και με τη σπερματογένεση, αν και δεν είναι απόλυτα γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου επηρεάζουν στην παραγωγή της ορμόνης. Η Inh-B αυξάνει μετά τον τοκετό, φθάνοντας μια μέγιστη τιμή στους 4-12 μήνες, ακολουθεί ελάττωση των επιπέδων της ως το τέλος της παιδικής ηλικίας, παρουσιάζει ένα δεύτερο μέγιστο στο τέλος της εφηβείας, ενώ τέλος ακολουθεί μία σταδιακή μείωση των επιπέδων της με την πρόοδο της ηλικίας. Κατά την ενήλικη ζωή, τα χαμηλά επίπεδα της Inh-B συνήθως αντανακλούν διαταραχές στη σπερματογένεση. Παρότι η Inh-B φαίνεται να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη της σπερματογένεσης από την FSH, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να προσδιορισθεί ο ρόλος της ως διαγνωστικού και προγνωστικού παράγοντα στην ανδρική υπογονιμότητα.

*Όροι ευρητηρίου: Ανασταλτίνη-B, σπερματογένεση, ανδρική υπογονιμότητα.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανασταλτίνη-B (Inh-B), μία από τις πρώτες πρωτεϊνικές ορμόνες που έχουν περιγραφεί, ανιχνεύθηκε αρχικά ως υδατοδιαλυτός παράγοντας του άξονα «υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες» με δράση στην έκκριση των υποφυσιακών ορμονών. Από το 1932<sup>(1)</sup>, οπότε και έλαβε το όνομά της, έως την κλωνοποίησή της 53 χρόνια αργότερα, πολλά εργαστήρια ερεύνησαν τη δράση της. Με την ανακάλυψη ότι οι δύο γοναδοτροπίνες έχουν διαφορετική δράση στις γονάδες, έγινε αντιληπτό ότι η Inh-B ήταν ένας εξειδικευμένος αναστολέας της σύνθεσης και έκκρισης της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Η ανακάλυψη αυτή αύξησε το ενδιαφέρον για την παραγωγή κεκαθαρωμένης Inh-B, καθώς ένας αγωνιστής ή ένας ανταγωνιστής της ορμόνης θα είχε ίσως σημαντική θέση είτε στην αντισύλληψη, είτε στην αποκατάσταση της γονιμότητας τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες. Επιπλέον, ήταν πιθανό ότι κάποια σύνδρομα που χαρακτηρίζονταν από υπογονιμότητα μπορεί να οφείλονταν σε μη φυσιολογική σύνθεση, έκκριση ή δράση της Inh-B. Πράγματι, πρόσφατες έρευνες τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε πειραματόζωα, δείχνουν ότι η Inh-B μπορεί να

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Α.Π.Θ.  
Αλληλογραφία:  
Δημήτριος Γ. Γουλής  
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»  
Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία  
56403, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 991.520  
Fax: 2310 991.510  
E-mail: dgg30@otenet.gr  
Κατατέθηκε: 07/10/2005  
Εγκρίθηκε: 03/12/2005



**Σχήμα 1.** Μοριακές δομές της ανασταλτίνης, της ακτιβίνης και της φολλιστατίνης.

Πηγή: (2).

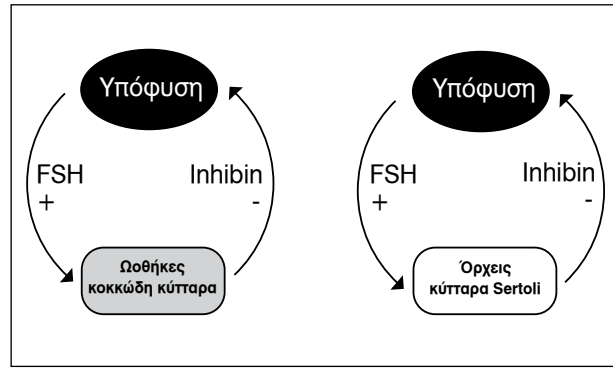
διαδραματίζει βασικό ρόλο στη γονιμότητα και ότι τα επίπεδά της στο περιφερικό αίμα ίσως μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί δείκτες σε διαταραχές της λειτουργίας των γονάδων.

#### ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗΣ

Οι ανασταλτίνες (Inh) είναι διμερείς γλυκοπρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια του μεταρρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (Transforming Growth Factor-β, TGF-β) και οι οποίες εκκρίνονται από τα κύτταρα Sertoli των όρχεων και από τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας των ωθηκών, ως απάντηση στο ερέθισμα της FSH. Η κύρια δράση τους είναι ο έλεγχος της έκκρισης της FSH από την υπόφυση με αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση<sup>(2)</sup>. Ανιχνεύονται στο αίμα, στο σπερματικό υγρό και στο ωοθυλακικό υγρό. Η ολοκληρωμένη μορφή της Inh έχει μοριακό βάρος (MB) 32 kDaltons (kDa) και αποτελείται από μία υπομονάδα α (MB περίπου 18 kDa) και μία υπομονάδα β (MB περίπου 14 kDa) που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό. Οι υπομονάδες αυτές δεν φαίνεται μεμονωμένα να έχουν βιολογική δράση.

Κάθε υπομονάδα παράγεται από διαφορετικό γονίδιο ως μία μεγάλη πρόδρομη πρωτεΐνη. Στο ωοθυλακικό υγρό ανευρίσκονται υπομονάδες με διαφορετικό μέγεθος, έτσι ώστε μπορούν να ανιχνευθούν Inh με MB από 29 έως και πάνω από 160 kDa<sup>(3)</sup>. Παρ' ότι η βιολογική σημασία αυτών των μορφών του διμερούς της Inh δεν είναι διευκρινισμένη, φαίνεται ωστόσο ότι ασκούν παρόμοια βιολογική δράση.

Η πολυπλοκότητα της δομής της Inh αυξάνεται από το γεγονός της ύπαρξης δύο διαφορετικών β υπομονάδων (βA-υπομονάδα και βB-υπομονάδα) και επακόλουθα δύο σαφώς διακριτών πρωτεϊνών (Inh-A και Inh-B αντίστοιχα), που η κάθε μία εμφανίζεται σε 7 έως και 9 διαφορετικές μοριακές δομές (σχήμα 1). Ως σήμερα, οι μορφές της Inh-B ανιχνεύθηκαν τόσο σε ανθρώπους,



**Σχήμα 2.** Αλληλορύθμιση της FSH ορμόνης και της Inh-B στη γυναίκα και στον άνδρα.

Πηγή: (2).

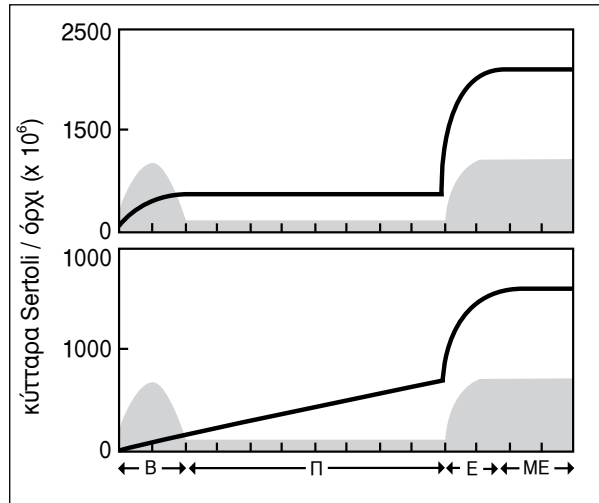
όσο και σε πρωτεύοντα. Στους άνδρες φαίνεται να παράγεται και να εκκρίνεται μόνο η Inh-B, σε αντίθεση με τις γυναίκες όπου εκκρίνεται τόσο Inh-A, όσο και Inh-B.

Η Inh που ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα, δεν βρίσκεται όλη στη διμερή της μορφή. Στον άνθρωπο ανιχνεύεται σε μεγάλο ποσοστό «ελεύθερη» α-υπομονάδα τόσο στο αίμα, όσο και στο ωοθυλακικό υγρό, η οποία δεν φαίνεται να έχει βιολογική δράση. Το γεγονός αυτό δυσκόλεψε αρκετά την ποσοτική μέτρηση της Inh, καθώς τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα αντισώματα αναγνώριζαν μόνο την α-υπομονάδα και την προσμετρούσαν στη διμερή Inh. Στην προσπάθεια επίλυσης αυτού του προβλήματος, αναπτύχθηκε μια μέθοδος ELISA δύο θέσεων (two-site). Το πρώτο αντίσωμα συνδέεται με την α-υπομονάδα, ενώ το δεύτερο συνδέεται με την βB-υπομονάδα της διμερούς Inh, αλλά όχι με την ελεύθερη α-υπομονάδα.

#### ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ

Η Inh-B αλληλεπιδρά με την FSH, καθώς η πρώτη ελαττώνει την έκκριση της δεύτερης, ενώ η δεύτερη προάγει την έκκριση της πρώτης (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση, σχήμα 2)<sup>(4,5-8)</sup>.

Η Inh-B είναι η μοναδική μορφή Inh που εκκρίνεται στον άνδρα<sup>(4,9)</sup>. Η πλήρης εξαφάνισή της μετά από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή δείχνει ότι οι όρχεις είναι η αποκλειστική πηγή της<sup>(9)</sup>. Αν και οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι τα mRNA των α- και βB-υπομονάδων βρίσκονται στα κύτταρα Sertoli και σε μικρότερο ποσοστό στα κύτταρα Leydig<sup>(10,11-16)</sup>, σε λίγες μελέτες οι βB-υπομονάδες βρέθηκαν και στα σπερματοκύτταρα. Η Inh-B εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli κυρίως προς τον αυλό των σπερματικών σωληναρίων, αλλά και προς τον διάμεσο χώρο. Τα επίπεδά της είναι πολύ χαμηλά στο σύνολο σχεδόν των ανδρών με σύνδρομο απλασίας του

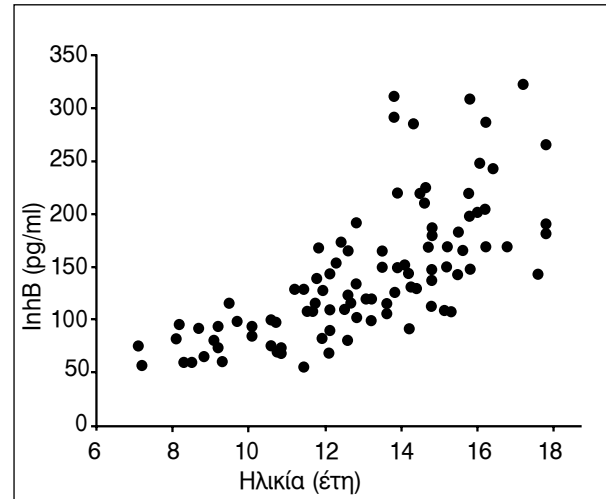


**Σχήμα 3.** Μεταβολή του πληθυσμού των κυττάρων Sertoli σε αγόρια με την πάροδο της ηλικίας (συνεχής γραμμή). Η σκιασμένη περιοχή αντιστοιχεί στα επίπεδα FSH και LH. B: Βρεφική ηλικία, Π: Παιδική ηλικία, Ε: Εφηβική ηλικία, ΜΕ: Μετεφηβική ηλικία.  
Πηγή: (42).

σπερματικού επιθηλίου (Sertoli Cell-Only Syndrome - SCOS)<sup>(10,17)</sup>, όπου παρατηρείται ελάχιστη ή καθόλου σπερματογένεση. Τα χαμηλά αυτά επίπεδα της inh-B αποτελούν πιθανότατα δείκτες δυσλειτουργίας των κυττάρων Sertoli. Υπάρχουν όμως και άνδρες με SCOS που εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα Inh-B, αν και συνήθως στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Σε πολλούς από αυτούς με πολλαπλές βιοψίες όρχεων γίνεται δυνατή η ανεύρεση κάποιων εστιών σπερματογένεσης.

Τα κύτταρα Sertoli πρωτοεμφανίζονται στους εμβρυικούς όρχεις περίπου κατά την όγδοη εβδομάδα της κύησης. Κατά τη γέννηση, οι όρχεις του νεογνού έχουν περίπου το 10% των κυττάρων Sertoli του ενήλικα, που υπολογίζονται περίπου στα τέσσερα δισεκατομμύρια κύτταρα. Το γεγονός ότι η ανεγκεφαλία στον άνθρωπο, καθώς και η υποφυσεκτομή στον πίθηκο Rhesus M. Malatta<sup>(18)</sup> καταλήγουν σε ελάττωση του μεγέθους των όρχεων, υποδεικνύει ότι οι γοναδοτροπίνες της εμβρυικής υπόφυσης παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Sertoli κατά την ενδομήτρια ζωή. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της ρύθμισης είναι άγνωστος, ωστόσο τα αρχέγονα κύτταρα Sertoli εκφράζουν υποδοχείς της FSH νωρίς στην ανάπτυξή τους, όπως φαίνεται από την υψηλή συγγένεια σύνδεσης ραδιοσημασμένης FSH σε εμβρυικούς όρχεις, μεταξύ της 8ης και της 16ης εβδομάδας της κύησης.

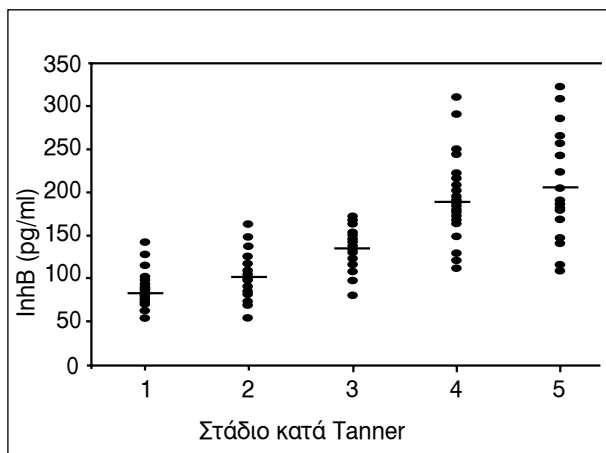
Στο σχήμα 3 απεικονίζονται δύο υποθετικά μοντέλα της αύξησης του πληθυσμού των κυττάρων Sertoli. Στο πρώτο μοντέλο προτείνεται μία διαφασική πρόοδος του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Sertoli με δύο δια-



**Σχήμα 4.** Μεταβολή των συγκεντρώσεων της Inh-B σε αγόρια κατά την παιδική και την εφηβική ηλικία.  
Πηγή: (23).

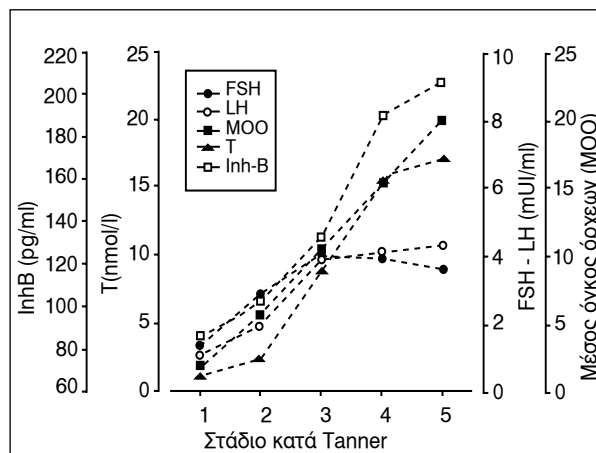
κριτές περιόδους μτώσεων: η πρώτη κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας και η δεύτερη στην αρχή της εφηβείας. Σε αυτό το μοντέλο, οι μτώσεις των κυττάρων Sertoli εξαρτώνται από την αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης των FSH και LH, η οποία λαμβάνει χώρα σε αυτές ακριβώς τις περιόδους, όπως αντιπροσωπεύεται από τις σκιασμένες περιοχές. Στο δεύτερο μοντέλο, η ανάπτυξη του πληθυσμού των κυττάρων Sertoli είναι αρχικά ανεξάρτητη από τις γοναδοτροπίνες, αλλά ακολουθείται, όπως και στο πρώτο μοντέλο, από μία απότομη αύξηση των μτώσεων στην εφηβεία, παράλληλη με την αύξηση της παραγωγής και έκκρισης των FSH και LH. Η αύξηση του αριθμού των κυττάρων Sertoli στις δύο φάσεις του έντονου πολλαπλασιασμού τους εκφράζεται και από μία αύξηση των επιπέδων της Inh-B στο αίμα, σε επίπεδα υψηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα των ενηλίκων<sup>(11,19-22)</sup>.

Στο σχήμα 4 απεικονίζεται η μεταβολή της Inh-B σε 100 υγιή αγόρια κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, η τιμή της Inh-B παραμένει σχετικά σταθερή, ενώ αρχίζει να αυξάνει από την ηλικία των 10-11 ετών έως και την ηλικία των 16-17 ετών. Στο σχήμα 5, τα ίδια 100 αγόρια και έφηβοι χωρίστηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με το στάδιο Tanner. Είναι σαφής η διαφορά των επιπέδων της Inh-B στα στάδια G4 και G5, σε σύγκριση με τα προηγούμενα στάδια. Τέλος, στην ίδια ομάδα αγοριών και εφήβων μετρήθηκαν οι FSH, LH, T, Inh-B και ο μέσος όγκος όρχεων (MOO) (σχήμα 6). Οι FSH και LH αυξάνονται από το στάδιο G1 ως το G3, ενώ μετά παραμέ-



**Σχήμα 5.** Μεταβολή των συγκεντρώσεων της Inh-B σε αγόρια ανάλογα με το στάδιο Tanner.

Πηγή: (23).



**Σχήμα 6.** Μεταβολές των FSH, LH, T, Inh-B και του μέσου όγκου των όρχεων (MOO) ανάλογα με το στάδιο Tanner.

Πηγή: (23)

νουν σταθερές. Παρατηρείται, επίσης, μία σχεδόν γραμμική αύξηση του MOO από το στάδιο G1 ως το στάδιο G5, ήπια αύξηση της τεστοστερόνης (T) στα στάδια G1 ως G2 και G4 ως G5, αλλά πολύ σημαντική αύξηση της T από το στάδιο G2 ως το G4. Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάζει και η Inh-B, δηλαδή μια συνεχή αύξηση σε όλα τα στάδια, με μεγαλύτερη όμως ένταση στα στάδια G2 ως G4<sup>(23)</sup>. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η Inh-B αυξάνεται σημαντικά κατά την εφηβεία, ώσπου να φθάσει στα επίπεδα των ενηλίκων. Άλλες μελέτες<sup>(20,24)</sup> αναφέρουν μία αύξηση της Inh-B ακόμη και σε προεφηβικές ηλικίες σχεδόν ως τα επίπεδα των ανδρών, με σχετική πτώση του ρυθμού αύξησής της κατά την εφηβεία. Και εκεί, επίσης, φαίνεται ότι η Inh-B τείνει να φθάσει στο μέγιστο της συγκέντρωσής της νωρίτερα και ταχύτερα από τις άλλες ορμόνες.

Η αύξηση του πληθυσμού των κυττάρων Sertoli κατά την εφηβεία είναι μάλλον αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης της FSH και της LH. Αυτό διαπιστώθηκε από μελέτες σε νεαρούς Rhesus πιθήκους, όπου η δράση της FSH ήταν παρόμοια με αυτή της LH ως προς την αύξηση του πληθυσμού των κυττάρων Sertoli<sup>(25)</sup>. Θεωρείται επομένως λογικό ότι το γοναδοτροπικό περιβάλλον που δίνει το έναυσμα για την έναρξη του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Sertoli κατά την εφηβεία, καθορίζεται από τη συνδυασμένη δράση της FSH και της LH.

Τα επίπεδα της FSH αυξάνονται με την ηλικία στον άνδρα, ενώ τα επίπεδα της T μειώνονται με αργό ρυθμό από το 40ο έτος της ηλικίας. Όμως, αυτή η ελάττωση της T δεν φαίνεται να συνοδεύεται και από ανάλογη έκπτωση της σπερματογένεσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η λειτουργικότητα των κυττάρων Sertoli διατηρείται παρά την πάροδο της ηλικίας. Ωστόσο, υπάρχουν βιβλιο-

γραφικές αναφορές ότι η Inh-B μειώνεται παράλληλα με την T με την πάροδο της ηλικίας<sup>(26)</sup> και μάλιστα η ελάττωση αυτή της Inh-B αρχίζει νωρίτερα από την αντίστοιχη ελάττωση της T<sup>(27)</sup>.

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗΣ

Η έκκριση της Inh-B ρυθμίζεται από: α. την FSH, β. τα κύτταρα Sertoli και γ. τα κύτταρα της σπερματογένεσης.

## FSH

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η Inh-B ρυθμίζεται από την FSH με μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης. Τα επίπεδα της Inh-B αυξάνουν στη νεογνική περίοδο όπως και κατά την εφηβεία<sup>(19,29,30)</sup>, κατά τη διάρκεια των οποίων αυξάνουν και τα επίπεδα των γοναδοτροπινών. Χορήγηση GnRH σε άτομα με ανεπάρκεια GnRH<sup>(6,7)</sup>, όπως και χορήγηση FSH σε άτομα με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό<sup>(31)</sup> αυξάνουν τα επίπεδα της Inh-B, ενώ η διακοπή της παραπάνω θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της Inh-B, όχι όμως και το μηδενισμό της. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FSH, η πορεία της FSH και της Inh-B. Αρχικά, οι δύο ορμόνες κυμαίνονταν σε προεφηβικά επίπεδα. Η χορήγηση της FSH οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της Inh-B. Στη συνέχεια, όμως, η σχέση τους εξελίχθηκε στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση που παρατηρείται στους ενήλικες.

Υπερδιέγερση με χορήγηση FSH σε φυσιολογικά άτομα, όπως και χρόνια χορήγηση FSH σε ολιγοσπερμικούς άνδρες<sup>(32)</sup>, αυξάνει την Inh-B. Ωστόσο, αν και η αξία της θεραπείας με FSH σε άνδρες με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό είναι αναμφισβήτητη, η θεραπεία αυτή σε άνδρες με ολιγοσπερμία και φυσιολογικά

επίπεδα γοναδοτροπινών είναι ακόμα υπό διερεύνηση.

### Κύτταρα Sertoli

Τα κύτταρα Sertoli παίζουν κεντρικό ρόλο στη σπερματογένεση, καθώς συντηρούν την αρχιτεκτονική των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου, τους παρέχουν ενεργειακό υπόστρωμα και συμβάλλουν στη δημιουργία του αιματο-ορχικού φραγμού. Κάθε κύτταρο Sertoli μπορεί να υποστηρίξει έναν περιορισμένο αριθμό γεννητικών κυττάρων<sup>(33,34)</sup>, παρ' ότι σε φυσιολογικές συνθήκες η δραστηριότητά τους κυμαίνεται σε ένα μόνο ποσοστό του μέγιστου δυναμικού τους<sup>(35)</sup>.

Μια σειρά από μελέτες τεκμηριώνουν ότι η έκκριση της Inh-B εξαρτάται από τον πληθυσμό των κυττάρων Sertoli. Η αύξηση της Inh-B κατά τη νεογνική περίοδο ή κατά την εφηβεία λαμβάνει χώρα σε περιόδους αύξησης του πληθυσμού των κυττάρων Sertoli<sup>(36,37)</sup>. Κατά την προεφηβική περίοδο, η χορήγηση FSH ακολουθείται από αύξηση Inh-B σε περιόδους όπου τα κύτταρα Sertoli μπορούν να διαρρηθύν<sup>(31)</sup>. Τέλος, πειραματική μείωση των κυττάρων Sertoli ελαττώνει αντίστοιχα και τα επίπεδα της Inh-B στο αίμα<sup>(30)</sup>.

### Κύτταρα της σπερματογένεσης

Τα πειραματικά δεδομένα είναι συμβατά με την υπόθεση της ρύθμισης των επιπέδων της Inh-B από τα κύτταρα της σπερματογένεσης. Η έκκριση Inh-B φαίνεται να προάγεται από πρόδρομες μορφές των σπερματοζωαρίων και ειδικότερα από τις ώριμες σπερματίδες<sup>(39-41)</sup>. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται πως η ρύθμιση επιτυγχάνεται μέσω ενός προϊόντος των σπερματίδων. Είναι πιθανό η FSH να μην διεγείρει την παραγωγή Inh-B με άμεση δράση στα κύτταρα Sertoli, αλλά με έμμεση δράση που επιτυγχάνεται με επαγωγή της σπερματογένεσης.

Σε μια σειρά μελετών, η Inh-B σε ετερόπλευρη ορχεκτομή, μετά από μία αρχική πτώση των επιπέδων της, αυξήθηκε παράλληλα με την αύξηση της σπερματογένεσης στον εναπομείναντα όρχι<sup>(12,35,42)</sup>. Αντίθετα, σε άνδρες που λαμβάνουν ανδρογόνα για αντισύλληψη<sup>(9,43,44)</sup>, τα επίπεδα της Inh-B ήσαν σταθερά μειωμένα, παράλληλα με την ελάττωση της σπερματογένεσης<sup>(44)</sup>.

### ΑΝΑΣΤΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΤΟΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ Y

Οι μικροελλείψεις του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος Y (Yq) που ανευρίσκονται σε άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα σχετίζονται με υποσπερματογένεση και εντοπίζονται σε τρεις περιοχές του Yq, τους παράγοντες αζωοσπερμίας a b και c (Azoospermia Factor / AZFa, AZFb και AZFc), στις οποίες υπάρχουν γονίδια που σχετίζονται με την εξέλιξη ή/και τη ρύθμιση της σπερματογένεσης<sup>(45,46)</sup>. Οι πιο συνηθισμένες μικροελλείψεις

είναι αυτές της περιοχής AZFc, ενώ οι μικροελλείψεις στις περιοχές AZFa και AZFb είναι σχετικά σπάνιες. Φαινοτυπικά, οι μικροελλείψεις AZFa και AZFb αντιστοιχούν σε SCOS και αναστολή της σπερματογένεσης αντίστοιχα, ενώ οι μικροελλείψεις στην περιοχή AZFc σε ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία<sup>(46,47)</sup>. Έχειδειχθεί και είναι γενικά αποδεκτό ότι οι συγκεντρώσεις της FSH και της Inh-B αντικατοπτρίζουν τη λειτουργικότητα του σπερματικού επιθηλίου<sup>(48,49)</sup>. Ειδικότερα, η Inh-B ανευρίσκεται ελαττωμένη σε άνδρες με σοβαρότερη διαταραχή σπερματογένεσης και ιδιαίτερα σε αυτούς με σύνδρομο SCOS ή με αναστολή σπερματογένεσης σε πρώιμο στάδιο, δηλαδή στο επίπεδο των σπερματογονίων<sup>(50-52)</sup>. Αντίθετα, φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα Inh-B ανευρίσκονται σε αζωοσπερμικούς ασθενείς με αναστολή σπερματογένεσης σε ωριμότερο στάδιο στην εξέλιξη των γεννητικών κυττάρων, ή σε άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία. Είναι εμφανές ότι η συνεκτίμηση των επιπέδων της Inh-B με το γενετικό έλεγχο θα αποτελέσει σημαντική διαγνωστική και προγνωστική παράμετρο της σπερματογένεσης σε άνδρες με προβλήματα υπογονιμότητας.

### Summary

*Polihronou P, Goulis D, Papadimas J*

*The role of Inhibin-B in male infertility investigation*

*Hellen Obstet Gynecol 18(1): 68-75, 2006*

Inhibin-B (Inh-B) is a dimer of an  $\alpha$  and a  $\beta$ B subunit, produced mostly by the Sertoli cells and controls FSH secretion via a negative feedback mechanism. In the adult male, Inh-B production correlates positively with both FSH and spermatogenesis, although it is yet unknown how germ cells contribute to Inh-B production. Inh-B increases after birth reaching a peak at 4-12 months of age, after which, a decrease follows during childhood. Consequently, Inh-B levels increase again reaching another peak at the end of puberty followed by a gradual decline throughout the years. During adulthood, low Inh-B levels are usually reflecting spermatogenesis disturbances. Although Inh-B seems to be a better marker for spermatogenesis than FSH, more studies are needed to evaluate the role of Inh-B as a diagnostic and prognostic tool in male infertility.

*Key words: Inhibin-B, spermatogenesis, male infertility.*

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCullagh DR. Dual endocrine activity of testes. Science 1932; 76:19.
2. Ying SY. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr Rev 1988; 9:267-293.
3. Hopko Ireland JL, Good TE, Knight PG & Ireland

- JJ. Alterations in amounts of different forms of inhibin during follicular atresia. *Biol Reprod* 1994; 50:1265-1276.
4. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, et al. Inhibin-B: A likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1321-1325.
  5. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: Correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4059-4063.
  6. Seminara SB, Boepple PA, Nachtigall LB, Pralong FP, Khoury RH, Sluss PM, et al. Inhibin B in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency: Changes in serum concentration after short-term physiologic GnRH replacement – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3692-3696.
  7. Nachtigall LB, Boepple PA, Seminara SB, Khoury RH, Sluss PM, Lecain AE et al. Inhibin B secretion in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency before and during long-term GnRH replacement: Relationship to spontaneous puberty, testicular volume, and prior treatment - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3520-3525.
  8. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin-B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2496-2501.
  9. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, Bremner WJ. Serum inhibin-B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3341-3345.
  10. Roberts V, Meunier H, Sawchenko PE, Vale W. Differential production and regulation of inhibin subunits in rat testicular cell types. *Endocrinology* 1989; 125:2350-2359.
  11. Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, Groome NP, Riley SC. Inhibin B in seminal plasma: Testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 13:920-926.
  12. Ramaswamy S, Marshall GR, McNeilly AS, Plant TM. Evidence that in a physiological setting Sertoli cell number is the major determinant of circulating concentrations of inhibin-B in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Androl* 1999; 20:430-434.
  13. Marchetti C, Hamdane M, Mitchell V, Mayo K, Devisme L, Rigot JM, et al. Immunolocalization of inhibin and activin  $\alpha$  and  $\beta$  subunits and expression of corresponding messenger RNAs in the human testis. *Biol Reprod* 2003; 68:230-235.
  14. Shaha C, Morris P, Chen CC, Vale W, Bardin CW. Immunostainable inhibin subunits are in multiple types of testicular cells. *Endocrinology* 1989; 125:1941-1950.
  15. Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM, Evans LR, Groome NP, Saunders PT. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology* 1997; 138:2136-2147.
  16. Zhang T, Zhou HM, Liu YX. Expression of plasminogen activator and inhibitor, urokinase receptor and inhibin subunits in rhesus monkey testes. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:223-231.
  17. Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin-B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4451-4458.
  18. Gulyas BJ, Tullner WT, Hodgen GD. Fetal or maternal hypophysectomy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): effects on the development of testes and other endocrine organs. *Biol Reprod* 1977; 17:650-660.
  19. Byrd W, Bennett MJ, Carr BR, Dong Y, Wians F, Rainey W. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2849-2854.
  20. Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland CV, Kelnar CJH. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol* 2002; 56:215-221.
  21. Anderson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Skakkebaek NS. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83:675-681.
  22. Anderson A, Skakkebaek NE. Serum Inhibin B levels during male childhood and pregnancy. *Molecular Cell Endocrinol* 2001; 180:103-107.
  23. Radicioni AF, Anzuini A, De Marco E, Nofroni I, Castracane VD, Lenzi A. Changes in serum inhibin B during normal male puberty. *Eur. J Endocrinol* 2005; 152:403-409.
  24. Andersson AM, Anders J, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3976-3981.
  25. Ramaswamy S, Plant TM, Marshall GR. Pulsatile

- stimulation with recombinant single chain human luteinizing hormone elicits precocious Sertoli cell proliferation in the juvenile male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Biol Reprod* 2000; 63:82-88.
26. Bohring C, Krause W. Serum levels of inhibin B in men of different age Groups. *Aging Male* 2003; 6:73-78.
  27. Mahmoud A, Goemaere S, De Bacquer D, Comhaire FS, Kaufman JM. Serum inhibin B levels in community-dwelling elderly men. *Clin Endocrinol* 2000; 53:141-147.
  28. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum inhibin-B in healthy pubertal and adolescent boys: Relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3976-3981.
  29. Mann DR, Akinbami MA, Wallen K, Gould KG, Groome NP, Swanson I, et al. Inhibin-B in the male rhesus monkey: Impact of neonatal gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment and sexual development. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1928-1933.
  30. Crofton PM, Illingworth PJ, Groome NP, Stirling HF, Swanson I, Gow S, et al. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:109-114.
  31. Young J, Couzinet B, Chanson P, Brailly S, Loumaye E, Schaison G. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: Study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3239-3244.
  32. Foresta C, Bettella A, Merico M, Garolla A, Plebani M, Ferlin A, et al. FSH in the treatment of oligozoospermia. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161:89-97.
  33. Orth JM, Gunsalus GL, Lamperti AA. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology* 2002; 122:787-794.
  34. Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press 1994; 1363-1434.
  35. Ramaswamy S, Marshall GR, McNeilly AS, Plant TM. Dynamics of the follicle-stimulating hormone (FSH)-inhibin B feedback loop and its role in regulating spermatogenesis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by unilateral orchidectomy. *Endocrinology* 2000; 141:18-27.
  36. Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl* 1987; 10:589-596.
  37. Mueller J, Skakkebaek NE. Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *Int J Androl* 1983; 6:143-156.
  38. Raivio T, Toppari J, Perheentupa A, McNeilly AS, Dunkel L. Treatment of prepubertal gonadotrophin-deficient boys with recombinant human follicle-stimulating hormone. *Lancet* 1997; 350:263-264.
  39. Pineau C, Sharpe RM, Saunders PTK, Gerard N, Jegou B. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 72:13-22.
  40. Allenby G, Foster PMD, Sharpe RM. Evidence that secretion of immunoreactive inhibin by seminiferous tubules from the adult rat testis is regulated by specific germ cell types: Correlation between in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 1991; 128:467-475.
  41. Carreau S. Human Sertoli cells produce inhibin in vitro: An additional marker to assess the seminiferous epithelium development. *Hum Reprod* 1995; 10:1947-1949.
  42. Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 2001; 22:764-786.
  43. Marshall GR, Zorub DS, Plant TM. Follicle-stimulating hormone amplifies the population of differentiated spermatogonia in the hypophysectomized testosterone-replaced adult rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1995; 136:3504-3511.
  44. Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, Bellis AJ, Wu FC. Physiological relationships between inhibin-B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod* 1997; 12:746-751.
  45. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10:383-393.
  46. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5:933-943.
  47. Krausz C, McElreavey K. Y chromosome and male infertility. *Front Biosci* 1999; 15:1-8.
  48. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4059-4063.
  49. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-

- stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2496-2501.
50. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and in men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3341-3345.
51. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Balliere Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:389-397.
52. Petersen PM, Andersson A-M, Rørth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:213-215.