



# Direct actions of gonadotropins beyond the reproductive system and their role in human aging and neoplasia

Marek Pawlikowski

Department of Immunoendocrinology, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

## Abstract

Pituitary hormones folitropin (follicle-stimulating hormone, FSH) and lutropin (luteinising hormone, LH) are known as the key regulators of human reproduction. However, their receptors have been identified also in several organs and tissues beyond the reproductive system, and there is cumulating evidence of their direct extra-gonadal actions. The expression of LH receptors (LHR) was found in the brain and adrenal cortex. FSH receptors (FSHR) were found to be expressed in osteoclasts, monocytes, adipocytes, and peri- and intra-tumoural blood vessel endothelia of malignant tumours. Other localisations of FSHR and LHR are also suggested by immunohistochemistry, but these findings need confirmation using molecular biology techniques. Because the high levels of gonadotropins are a constant phenomenon during human aging, especially in postmenopausal women, it is hypothesised that the direct actions of FSH and LH are involved in the pathogenesis of age-related disorders. The proposal of therapy based on the inhibition of gonadotropin hypersecretion is also discussed.

(*Endokrynl Pol* 2019; 70 (5): 438–441)

**Key words:** folitropin; lutropin; neoplasia; aging

## Introduction

Glycoprotein hormones: folitropin (follicle-stimulating hormone, FSH) and lutropin (luteinising hormone, LH) are known as key regulators of the mammalian reproductive system. Their numerous effects beyond the reproductive system are considered as indirect, exerted via ovarian and testicular steroid hormones. Nevertheless, the first data indicating the possible direct (i.e. independent of gonadal steroids) actions of gonadotropins were published in the 1960s [1–4]. The quoted authors described the morphological effects of FSH and/or LH administration in the adrenal cortex [2–4] and in autonomic ganglia of hypophysectomised-gonadectomised rats [1]. In 1994 the authors of this review proposed a hypothesis that gonadotropin excess via their direct actions is involved in human aging [5]. Nowadays numerous additional data indicating the possibility of the direct action of gonadotropins as well as the occurrence of their receptors beyond the reproductive system are reported. However, the meaning of direct gonadotropin actions is still undervalued. The present review discusses the data on the extra-gonadal actions of gonadotropins on the adrenal gland, bone, fat tissue, and immune and nervous systems and their role in neoplasia and aging.

## Adrenal cortex

As was indicated in the introduction, the direct effects of both gonadotropins were shown in the 1960s on the model of hypophysectomised-gonadectomised rats [2–4]. More recently the presence of LH/CGR receptors mRNA and protein has been revealed in the zona reticularis and deeper zona fasciculata of the human adrenal gland [6]. The presence of LH/CGR was also shown by immunohistochemistry in all zones of the rhesus ape [7] and human adrenal cortex [8]. Further studies not only confirmed the expression of LH/CGR receptor in normal human adrenal cortex but also reported their increased expression in nodular adrenal hyperplasia or adrenal adenomas connected with Cushing's syndrome [9–11] and in aldosterone-producing adenomas [12–14], as well as in adrenocortical cancers [15]. The functionality of adrenocortical LH/CGR receptors was documented by *in vitro* effects of chorionic gonadotropin on cortisol [10] and aldosterone [12] secretion. LH and chorionic gonadotropin are also involved in adrenocortical hyperfunction [16]. Moreover, the involvement of LH in adrenocortical tumourigenesis was demonstrated in transgenic mice [17, 18]. Although the early studies concerned not only LH, but also FSH [2–4], more recent investigations on this topic are almost absent.

✉ Prof. Marek Pawlikowski, MD, PhD, Department of Immunoendocrinology, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz, Central Clinical Hospital, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, Poland; e-mail: marek.pawlikowski@umed.lodz.pl

Pawlikowski et al. [19] revealed immunopositivity with anti-FSHR antibody in human non-neoplastic adrenal cortex as well as in benign and malignant adrenal tumours; however, the specificity of this immunoreaction is still under discussion [20].

## Nervous system

One of the earliest findings of the direct action of gonadotropins on the nervous system was the observation of degenerative changes in autonomic gangliocytes after FSH or LH administration in hypophysectomised–gonadectomised rats [1]. Further evidence of the direct gonadotropin action of either LH or FSH on neurons was the discovery of “short” feedback loops in the control of gonadotropin secretion. Namely, it was demonstrated that the implantation of LH [21] or FSH [22] to median eminence leads to the decrease of the secretion of respective hormone, probably via suppression of Gn-RH-producing hypothalamic neurons. It has also been shown that LH modulates the activity of hippocampal function in rats [23]. More recently it was shown that LH/CG receptors and GnRH coexist in the same neurons of the rat preoptic area, and hCG is able to down-regulate the GnRH gene in immortalised hypothalamic neurons GT 1-7 *in vitro* [24]. The expression of LH/CG receptors was also found in numerous other structures of the rat brain [25]. The LH/CG receptors were also found in the peripheral and central nervous system during the foetal period, and their role in neuronal development (possibly mediated by neurosteroids) was hypothesised [26, 27]. LH itself was also found in the rodent brain by means of different techniques, including radioimmunoassay [28] and immunohistochemistry [29]; it is present in the hypothalamus but also widely distributed in different extrahypothalamic areas. By means of immunohistochemistry it was localised in neuronal cell bodies as well as in nerve fibres [29]. The inverse relationship between peripheral LH and brain LH exerted via short feedback loop is also hypothesised [30]. The finding of LH/CR receptors and LH in the nervous system is fundamental to the explanation of the involvement of enhanced LH secretion in brain aging (see below).

### The role of gonadotropins in brain aging and Alzheimer’s disease

Alzheimer’s disease (AD) is linked with aging and is prevalent in the female sex. Recent studies indicate that gonadotropins — mainly LH — play a pivotal role in the pathogenesis of AD [30–32]. The impairment of cognitive function scores is also observed in non-demented old women in dependence on high LH levels

[33]. Higher LH levels are also associated with poor memory recall in men, independently of testosterone concentrations [34]. LH levels are also higher in patients suffering from AD than in non-AD subjects. The high levels of LH are considered as a risk factor of AD [35]. The mechanism of the neurodegenerative action of LH seems to depend on LH/CG receptors in the brain (see above). In animal studies, LH was found to increase the accumulation of AD-specific protein  $\beta$ -amyloid [36]. The down-regulation of gonadotropins by means of GnRH analogues leads to improvement in the animal model of AD [37–39]. These results are the basis of the first clinical trials on the treatment of AD with GnRH analogue leuprorelin acetate [40].

## Bone

FSH receptors were revealed in osteoclasts [41] and in chondrocytes [42]. Several data indicate that FSH oversecretion, independently of gonadal deficiency, is responsible for bone loss [43].

## Fat tissue

As early as in the 1960s Romer [44] found that the morphological alterations in the brown fat tissue of the rat induced by hypophysectomy combined with gonadectomy might be reversed by the administration of chorionic gonadotropin. More recently, Liu et al. [45] demonstrated the presence of FSH receptors in mice and human adipocytes. The quoted authors assume that these receptors are involved in lipogenesis and hypothesise that aging-related obesity depends on the high FSH levels in elderly people. They described also the positive correlation of FSH and body mass index (BMI) in postmenopausal women. Recently, we have found the negative correlations of both FSH and LH with BMI in old women [46], but our patients were much older (> 75 years) than those investigated by Liu et al. (51–55 years). It cannot be excluded that in more advanced age the function of gonadotropin receptors is shifted towards lipolysis. Independently of the precise mechanisms at the molecular level, both observations could be interpreted as the direct action of gonadotropins on the fat tissue, because the mediation of ovaries is unlikely in postmenopausal women.

## Immune system

FSHR were identified in human monocytes [41]. Moreover, FSH, LH, and hCG were shown to enhance several cytokines from the human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. The above concerns interferon-gamma [47], interleukin-6 [48], interleukin

$1\beta$ , and tumour necrosis factor- $\alpha$  [49]. It is obvious that gonadotropins, especially their high levels occurring in menopausal and postmenopausal women, may modulate the immune system function.

## The role of gonadotropins in neoplasia

In 2010 Radu et al. [50] reported an important observation concerning peri- and intratumoural vasculature in malignant tumours. The quoted authors found that the endothelia of peritumoral and intratumoural blood vessels in malignant neoplasms express FSHR. In contrast, the non-tumoural blood vessels (with the exception of the vasculature in the reproductive organs and umbilical veins) do not contain FSHR protein. This observation was confirmed soon after by other authors [19, 51–53]. It seems reasonable to suppose that FSHR-positive blood vessels represent the vasculature formed through tumoral neo-angiogenesis, and like in their classical targets, i.e. the reproductive organs, are involved in the neo-angiogenesis process [54]. FSHR were also demonstrated by means of immunohistochemistry in tumoural cells, mostly in tumours of endocrine origin [19, 51–53, 55]. However, in contrast to the expression of FSHR in tumoural cells of the gonadal [18, 56] and prostatic tumours [57, 58], which is well established, their occurrence in tumoural cells beyond the reproductive system is still controversial. The presence of FSHR (at least at the vascular level) in malignant tumours allowed the proposal of novel therapies based on FSHR antagonists, FSHR radioactive ligands, or FSH secretion inhibitors [for review see: 59–61]. It seems that the role of LH in neoplasia beyond the reproductive system is more limited. The LH/CGR are expressed in human adrenocortical adenomas and cancers, and the involvement of LH in adrenal tumorigenesis was shown in mice (see paragraph Adrenal cortex).

LH/CGR was also shown in breast cancer, and its expression is increased in invasive vs. preinvasive tumours [62].

## Conclusions and perspectives

The data presented above indicate that in different organs and tissues beyond the reproductive system expression of gonadotropin receptors occurs. These receptors may mediate the direct effects of the hormones in question. It concerns mainly older people, when gonadotropin secretion is persistently enhanced. It can be concluded that the age-related alterations of the vital functions depend not only on the deficiency of some hormones (mostly the gonadal steroids) but also on gonadotropin excess. The inhibition of gonadotropin excess (e.g. by means of GnRH antagonists) may be

a promising alternative to gonadal hormone replacement therapies. It can be expected that the inhibition of gonadotropin hypersecretion will result in the improvement of mental status and prevent osteoporosis and cancer. Obviously, these presumptions need confirmation in further studies.

## References

- Pawlikowski M. The effect of gonadal and gonadotropic hormones on the prostatic ganglion and superior cervical ganglion in male white rats. *Acta Med Pol.* 1962; 3: 171–183, indexed in Pubmed: [14484663](#).
- Roels H. The effect of some pituitary hormones on volume and DNA content of cell nuclei of the adrenal cortex in hypophysectomized-castrated rats. *Exp Cell Res.* 1963; 31: 407–415, doi: [10.1016/0014-4827\(63\)90017-x](#), indexed in Pubmed: [14065131](#).
- Mikolajczyk H, Pawlikowski T. Histologic changes in the adrenal cortex of hypophysectomized-gonadectomized rats treated with gonadotrophins or adrenocorticotrophin. *Endokrynl Pol.* 1965; 16(4): 359–369, indexed in Pubmed: [4285954](#).
- Mikolajczyk H. Possible synergic influence of ACTH and FSH on the adrenal cortex in hypophysectomized-gonadectomized rats. *Nature.* 1967; 213(5078): 806–807, doi: [10.1038/213806a0](#), indexed in Pubmed: [4292662](#).
- Pawlikowski M. Is gonadotropin excess involved in the process of aging? A hypothesis. *Folia Medica Lodzienia.* 1994; 21: 137–145.
- Pabon JE, Li X, Lei ZM, et al. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(6): 2397–2400, doi: [10.1210/jcem.81.6.8964884](#), indexed in Pubmed: [8964884](#).
- Lasley B, Conley A, Morrison J, et al. Identification of Immunoreactive Luteinizing Hormone Receptors in the Adrenal Cortex of the Female Rhesus Macaque. *Reprod Sci.* 2016; 23(4): 524–530, doi: [10.1177/1933719115607991](#), indexed in Pubmed: [26516122](#).
- Korol P, Jaradowska M, Pawlikowski M. Immunohistochemical demonstration of LH/CGR receptors in non-neoplastic human adrenal cortex and adrenocortical tumors. *Folia Histochem Cytopiol.* 2019; 57(1): 23–27, doi: [10.5603/FHC.a2019.0003](#), indexed in Pubmed: [30924919](#).
- Bertagna X, Groussin L, Luton JP, et al. Aberrant Receptor-Mediated Cushing's Syndrome. *Horm Res Paed.* 2004; 59(Suppl 1): 99–103, doi: [10.1159/000067832](#).
- Feeiders LA, Lamberts SW, Hofland LJ, et al. Luteinizing hormone (LH)-responsive Cushing's syndrome: the demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells which respond the chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1): 230–237, doi: [10.1210/jc.2002-020621](#), indexed in Pubmed: [12519858](#).
- El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(4): M45–M60, doi: [10.1530/EJE-15-0200](#), indexed in Pubmed: [25971648](#).
- Nicolini G, Balzan S, Morelli L, et al. LH, progesterone, and TSH can stimulate aldosterone in vitro: a study on normal adrenal cortex and aldosterone producing adenoma. *Horm Metab Res.* 2014; 46(5): 318–321, doi: [10.1055/s-0033-1358733](#), indexed in Pubmed: [24297486](#).
- Zwermann O, Suttmann Y, Bidlingmaier M, et al. Screening for membrane hormone receptor expression in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(3): 443–451, doi: [10.1530/EJE-08-0711](#), indexed in Pubmed: [19131502](#).
- Saner-Amigh K, Mayhew BA, Mantero E, et al. Elevated expression of luteinizing hormone receptor in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 1136–1142, doi: [10.1210/jc.2005-1298](#), indexed in Pubmed: [16332935](#).
- Doroszko M, Chrusciel M, Stelmaszewska J, et al. GnRH antagonist treatment of malignant adrenocortical tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26(1): 103–117, doi: [10.1530/ERC-17-0399](#), indexed in Pubmed: [30400009](#).
- Carlson HE. Human adrenal cortex hyperfunction due to LH/hCG. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 269(1-2): 46–50, doi: [10.1016/j.mce.2006.06.014](#), indexed in Pubmed: [17363138](#).
- Vuorenjo S, Rivero-Muller A, Kiiveri S, et al. Adrenocortical tumorigenesis, luteinizing hormone receptor and transcription factors GATA-4 and GATA-6. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 269(1-2): 38–45, doi: [10.1016/j.mce.2006.11.013](#), indexed in Pubmed: [17337116](#).
- Huhtaniemi I. Are gonadotrophins tumorigenic — a critical review of clinical and experimental data. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 329(1–2): 56–61, doi: [10.1016/j.mce.2010.04.028](#), indexed in Pubmed: [20471448](#).
- Pawlikowski M, Pisarek H, Kubiak R, et al. Immunohistochemical detection of FSH receptors in pituitary adenomas and adrenal tumors. *Folia Histochem Cytopiol.* 2012; 50(3): 325–330, doi: [10.5603/17850](#), indexed in Pubmed: [23042261](#).

20. Moeker N, Peters S, Rauchenberger R, et al. Antibody Selection for Cancer Target Validation of FSH-Receptor in Immunohistochemical Settings. *Antibodies (Basel)*. 2017; 6(4): 15, doi: [10.3390/antib6040015](https://doi.org/10.3390/antib6040015).
21. David MA, Fraschini F, Martini L. Control of LH secretion: role of a "short" feedback mechanism. *Endocrinology*. 1966; 78(1): 55–60, doi: [10.1210/endo-78-1-55](https://doi.org/10.1210/endo-78-1-55), indexed in Pubmed: [5906863](#).
22. Hirono M, Igarashi M, Matsumoto S. Short- and auto-feedback control of pituitary FSH secretion. *Neuroendocrinology*. 1970; 6(5): 274–282, doi: [10.1159/000121932](https://doi.org/10.1159/000121932), indexed in Pubmed: [4921377](#).
23. Gallo RV, Johnson JH, Kalra SP, et al. Effects of luteinizing hormone on multiple-unit activity in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology*. 1972; 9(3): 149–157, doi: [10.1159/000122046](https://doi.org/10.1159/000122046), indexed in Pubmed: [4551081](#).
24. Lei ZM, Rao CV. Novel presence of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin (hCG) receptors and the down-regulating action of hCG on gonadotropin-releasing hormone gene expression in immortalized hypothalamic GT1-7 neurons. *Mol Endocrinol*. 1994; 8(8): 1111–1121, doi: [10.1210/mend.8.8.7997235](https://doi.org/10.1210/mend.8.8.7997235), indexed in Pubmed: [7997235](#).
25. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, et al. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology*. 1993; 132(5): 2262–2270, doi: [10.1210/endo.132.5.8477671](https://doi.org/10.1210/endo.132.5.8477671), indexed in Pubmed: [8477671](#).
26. Al-Hader AA, Lei ZM, Rao CV. Neurons from fetal rat brains contain functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors. *Biol Reprod*. 1997; 56(5): 1071–1076, doi: [10.1095/biolreprod56.5.1071](https://doi.org/10.1095/biolreprod56.5.1071), indexed in Pubmed: [9160703](#).
27. Apaja PM, Harju KT, Aatsinki JT, et al. Identification and structural characterization of the neuronal luteinizing hormone receptor associated with sensory systems. *J Biol Chem*. 2004; 279(3): 1899–1906, doi: [10.1074/jbc.M311395200](https://doi.org/10.1074/jbc.M311395200), indexed in Pubmed: [14581462](#).
28. Emanuele NV, Anderson J, Andersen E, et al. Extrahypothalamic brain luteinizing hormone: characterization by radioimmunoassay, chromatography, radioligand assay and bioassay. *Neuroendocrinology*. 1983; 36(4): 254–260, doi: [10.1159/000123464](https://doi.org/10.1159/000123464), indexed in Pubmed: [6866212](#).
29. Glass JD, McClusky ME. Immunoreactive luteinizing hormone-containing neurons in the brain of the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*. *Experientia*. 1987; 43(2): 188–190, doi: [10.1007/bf01942846](https://doi.org/10.1007/bf01942846), indexed in Pubmed: [3545894](#).
30. Bhatta S, Blair JA, Casadesus G. Luteinizing Hormone Involvement in Aging Female Cognition: Not All Is Estrogen Loss. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 544, doi: [10.3389/fendo.2018.00544](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00544), indexed in Pubmed: [30319538](#).
31. Casadesus G, Rolston RK, Webber KM, et al. Menopause, estrogen, and gonadotropins in Alzheimer's disease. *Adv Clin Chem*. 2008; 45: 139–153, indexed in Pubmed: [18429496](#).
32. Webber KM, Casadesus G, Bowen RL, et al. Evidence for the role of luteinizing hormone in Alzheimer disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007; 7(4): 300–303, indexed in Pubmed: [18220951](#).
33. Rodriguez MA, Verdile G, Foster JK, et al. Gonadotropins and cognition in older women. *J Alzheimers Dis*. 2008; 13(13): 267–274, indexed in Pubmed: [18430994](#).
34. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, et al. Higher luteinizing hormone is associated with poor memory recall: the health in men study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 19(3): 943–951, doi: [10.3233/JAD-2010-1342](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1342), indexed in Pubmed: [20157250](#).
35. Webber KM, Perry G, Smith MA, et al. The contribution of luteinizing hormone to Alzheimer disease pathogenesis. *Clin Med Res*. 2007; 5(3): 177–183, doi: [10.3121/cmr.2007.741](https://doi.org/10.3121/cmr.2007.741), indexed in Pubmed: [18056027](#).
36. Verdile G, Asih PR, Barron AM, et al. The impact of luteinizing hormone and testosterone on beta amyloid ( $\text{A}\beta$ ) accumulation: Animal and human clinical studies. *Horm Behav*. 2015; 76: 81–90, doi: [10.1016/j.ybeh.2015.05.020](https://doi.org/10.1016/j.ybeh.2015.05.020), indexed in Pubmed: [26122291](#).
37. Palm R, Chang J, Blair J, et al. Down-regulation of serum gonadotropins but not estrogen replacement improves cognition in aged-ovariectomized 3xTg AD female mice. *J Neurochem*. 2014; 130(1): 115–125, doi: [10.1111/jnc.12706](https://doi.org/10.1111/jnc.12706), indexed in Pubmed: [24601954](#).
38. Telegyd G, Tanaka M, Schally AV. Effects of the LHRH antagonist Cetrorelix on the brain function in mice. *Neuropeptides*. 2009; 43(3): 229–234, doi: [10.1016/j.npep.2009.03.001](https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.03.001), indexed in Pubmed: [19375162](#).
39. Telegyd G, Adamik A, Tanaka M, et al. Effects of the LHRH antagonist Cetrorelix on affective and cognitive functions in rats. *Regul Pept*. 2010; 159(1–3): 142–147, doi: [10.1016/j.regpep.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.08.005), indexed in Pubmed: [19706309](#).
40. Bowen RL, Perry G, Xiong C, et al. A clinical study of lupron depot in the treatment of women with Alzheimer's disease: preservation of cognitive function in patients taking an acetylcholinesterase inhibitor and treated with high dose lupron over 48 weeks. *J Alzheimers Dis*. 2015; 44(2): 549–560, doi: [10.3233/JAD-141626](https://doi.org/10.3233/JAD-141626), indexed in Pubmed: [25310993](#).
41. Robinson LJ, Tourkova I, Wang Y, et al. FSH-receptor isoforms and FSH-dependent gene transcription in human monocytes and osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 394(1): 12–17, doi: [10.1016/j.bbrc.2010.02.112](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.112), indexed in Pubmed: [20171950](#).
42. Kong D, Guan Q, Li G, et al. Expression of FSHR in chondrocytes and the effect of FSH on chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495(1): 587–593, doi: [10.1016/j.bbrc.2017.11.053](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.053), indexed in Pubmed: [29133260](#).
43. Sun Li, Peng Y, Sharroff AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell*. 2006; 125(2): 247–260, doi: [10.1016/j.cell.2006.01.051](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.051), indexed in Pubmed: [16630814](#).
44. Romer TE. [Effect of FSH and chorionic gonadotropins on the morphological pattern of brown fat tissue in rats]. *Endokrynl Pol*. 1964; 15: 643–649, indexed in Pubmed: [14329366](#).
45. Liu XM, Chan HC, Ding GL, et al. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the Gαi/Ca(2+)/CREB pathway. *Aging Cell*. 2015; 14(3): 409–420, doi: [10.1111/acel.12331](https://doi.org/10.1111/acel.12331), indexed in Pubmed: [25754247](#).
46. Pawlikowski M, Kostka T, Pisarek H, et al. Gonadotropin and steroid hormones in older people: their mutual connections and relations to body mass indices. *Endokrynologia Polska*. 2019: submitted.
47. Yousefi S, Karamlou K, Vaziri N, et al. The effect of gonadotropins on the production of human interferon-gamma by mononuclear cells. *J Interferon Res*. 1993; 13(3): 213–220, indexed in Pubmed: [8366287](#).
48. Komorowski J, Stepien H. FSH and LH induce interleukin-6 (IL-6) release from human peripheral blood monocytes cultures in vitro. A dose-response study. *Horm Metab Res*. 1994; 26(9): 438–439, doi: [10.1055/s-2007-1001726](https://doi.org/10.1055/s-2007-1001726), indexed in Pubmed: [7835830](#).
49. Musabak U, Bolu E, Ozata M, et al. Gonadotropin treatment restores in vitro interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor-alpha production by stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Exp Immunol*. 2003; 132(2): 265–270, doi: [10.1046/j.1365-2249.2003.02141.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02141.x), indexed in Pubmed: [12699415](#).
50. Radu A, Pichon C, Camparo P, et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med*. 2010; 363(17): 1621–1630, doi: [10.1056/NEJMoa1001283](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001283), indexed in Pubmed: [20961245](#).
51. Renner M, Goeppert B, Siraj MA, et al. Follicle-stimulating hormone receptor expression in soft tissue sarcomas. *Histopathology*. 2013; 63(1): 29–35, doi: [10.1111/his.12135](https://doi.org/10.1111/his.12135), indexed in Pubmed: [23659266](#).
52. Pawlikowski M, Winczyk K, Stepien H. Immunohistochemical detection of follicle stimulating hormone receptor (FSHR) in neuroendocrine tumours. *Endokrynl Pol*. 2013; 64(4): 268–271, indexed in Pubmed: [24002953](#).
53. Pawlikowski M, Fuss-Chmielewska J, Jaradowska M, et al. Expression of follicle stimulating hormone receptors (FSHR) in thyroid tumours — a marker of malignancy? *Thyroid Res*. 2015; 8(1): 1, doi: [10.1186/s13044-015-0014-6](https://doi.org/10.1186/s13044-015-0014-6), indexed in Pubmed: [25685198](#).
54. Reisinger K, Baal N, McKinnon T, et al. The gonadotropins: tissue-specific angiogenic factors? *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 269(1–2): 65–80, doi: [10.1016/j.mce.2006.11.015](https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.11.015), indexed in Pubmed: [17349737](#).
55. Sardella C, Russo D, Raggi F, et al. Ectopic expression of FSH receptor isoforms in neoplastic but not in endothelial cells from pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36(3): 174–179, doi: [10.3275/8472](https://doi.org/10.3275/8472), indexed in Pubmed: [22732316](#).
56. Bose CK. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) antagonist and epithelial ovarian cancer (EOC). *J Exp Ther Oncol*. 2007; 6(3): 201–204, indexed in Pubmed: [17552360](#).
57. Ben-Josef E, Yang SY, Ji TH, et al. Hormone-refractory prostate cancer cells express functional follicle-stimulating hormone receptor (FSHR). *J Urol*. 1999; 161(3): 970–976, indexed in Pubmed: [10022736](#).
58. Mariani S, Salvatori L, Basciani S, et al. Expression and cellular localization of follicle-stimulating hormone receptor in normal human prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol*. 2006; 175(6): 2072–2077, doi: [10.1016/S0022-5347\(06\)00273-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00273-4), indexed in Pubmed: [16697805](#).
59. Papadimitriou K, Kountourakis P, Kottorou AE, et al. Follicle-Stimulating Hormone Receptor (FSHR): A Promising Tool in Oncology? *Mol Diagn Ther*. 2016; 20(6): 523–530, doi: [10.1007/s40291-016-0218-z](https://doi.org/10.1007/s40291-016-0218-z), indexed in Pubmed: [27392476](#).
60. Ghinea N. Vascular Endothelial FSH Receptor, a Target of Interest for Cancer Therapy. *Endocrinology*. 2018; 159(9): 3268–3274, doi: [10.1210/en.2018-00466](https://doi.org/10.1210/en.2018-00466), indexed in Pubmed: [30113652](#).
61. Pawlikowski M. Expression of follicle stimulating hormone receptors in intra-tumoral vasculature and in tumoral cells — the involvement in tumour progression and the perspectives of application in cancer diagnosis and therapy. *Endokrynl Pol*. 2018; 69(2): 192–198, doi: [10.5603/EP2018.0022](https://doi.org/10.5603/EP2018.0022), indexed in Pubmed: [29952426](#).
62. Hudelist G, Wuelfing P, Czerwenka K, et al. Beta-hCG/LH receptor (b-HCG/LH-R) expression is increased in invasive versus preinvasive breast cancer: implications for breast carcinogenesis? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135(2): 191–195, doi: [10.1007/s00432-008-0458-3](https://doi.org/10.1007/s00432-008-0458-3), indexed in Pubmed: [18758818](#).



# Bezpośrednie działanie gonadotropin poza układem rozrodczym i ich rola w starzeniu się i nowotworzeniu u człowieka

**Marek Pawlikowski**

Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Marek Pawlikowski. *Direct actions of gonadotropins beyond the reproductive system and their role in human aging and neoplasia.* Endokrynol Pol 2019; 70 (5): 438–441.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 440–441.

## Streszczenie

Przysadkowe hormony folitropina (FSH) i lutropina (LH) znane są jako kluczowe regulatory ludzkiej rozrodczości. Ich receptory wykryto jednak także w wielu innych narządach i tkankach niezwiązanych z układem rozrodczym. Zwiększa się również liczba informacji na temat ich bezpośredniego pozagonadowego działania. Ekspresję receptorów LH (LHR) stwierdzono w mózgu i korze nadnerczy. Receptory FSH (FSHR) znalezione w osteoklastach, monocybach, komórkach tłuszczowych oraz w śródblonkachokoło- i wewnętrznych naczyń krwionośnych złośliwych nowotworów. Na podstawie badań immunohistochemicznych sugeruje się także inną lokalizację receptorów LH i FSH, lecz wyniki te wymagają potwierdzenia za pomocą technik biologii molekularnej. Wysokie stężenia gonadotropinów są stałym zjawiskiem w okresie starzenia się u ludzi, zwłaszcza u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Z tego względu proponuje się hipotezę bezpośredniego udziału FSH i LH w patogenezie zaburzeń związanych z procesem starzenia. Dyskutowana jest także propozycja terapii opartej na hamowaniu nadmiernego wydzielania gonadotropinów. (*Endokrynol Pol 2019; 70 (5): 442–444*)

**Słowa kluczowe:** folitropina; lutropina; nowotworzenia; starzenie

## Wprowadzenie

Hormony glikoproteinowe folitropina (FSH, *follicle stimulating hormone*) i lutropina (LH, *luteinizing hormone*) znane są jako kluczowe regulatory układu rozrodczego ssaków. Większość ich działań poza układem rozrodczym uważa się za niemające bezpośredniego charakteru, lecz zachodzące za pośrednictwem steroidowych hormonów wytwarzanych przez jajnik i jądro. Pierwsze dane wskazujące jednak na bezpośrednie (tj. niezależne od steroidów gonadowych) działania gonadotropinów opublikowano już w latach 60. XX w. [1–4]. Cytowani autorzy opisali morfologiczne efekty podawania FSH i/lub LH na korę nadnercze [2–4] i zwoje nerwowe układu autonomicznego [1] u szczurów poddanych równoczesnej hipofizektomii i gonadektomii. W 1994 r. autor niniejszej pracy zaproponował hipotezę, w myśl której nadmiar gonadotropinów poprzez swoje bezpośrednie działanie, uczestniczy w procesie starzenia

się u ludzi [5]. Obecnie liczne dodatkowe doniesienia potwierdzają możliwość bezpośredniego działania gonadotropinów, jak również wskazują na obecność ich receptorów poza układem rozrodczym. Nadal jednak znaczenie bezpośredniego pozagonadowego działania gonadotropinów jest niedoceniane. W tej pracy poglądowej omówiono dane dotyczące pozagonadowego działania gonadotropinów na korę nadnercze, układ kostny, układ immunologiczny i nerwowy oraz rolę tych działań w procesach nowotworzenia i starzenia się.

## Kora nadnercza

Jak już wspomniano we wprowadzeniu, bezpośrednie efekty obu gonadotropinów wykazano już w latach 60. ubiegłego stulecia na modelu szczurów poddanych równoczesnej hipofizektomii i gonadektomii [2–4]. W późniejszych latach wykazano obecność mRNA dla receptora lutropiny i gonadotropiny kosmówko-

✉ Prof. dr hab. med. Marek Pawlikowski, Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Pomorska 251; 92-213 Łódź, Poland; e-mail: marek.pawlikowski@umed.lodz.pl

owej (LH/CGR) oraz białko tego receptora w warstwie siateczkowej i głębszej części warstwy pasmowej ludzkiej kory nadnerczy [6]. Obecność LH/CGR stwierdzono również metodą immunohistochemiczną we wszystkich warstwach kory nadnerczy u małp rezus [7] oraz u człowieka [8]. Dalsze badania nie tylko potwierdziły obecność LH/CGR w prawidłowej korze nadnerczy, lecz także ich zwiększoną ekspresję w guzkowym rozroście kory nadnerczy lub gruczolakach nadnerczy związanych z zespołem Cushinga [9–11], gruczolakach wydzielających aldosteron [12–14], jak również w rakach kory nadnerczy [15]. Funkcjonalność korowo-nadnerczowych LH/CGR udokumentowano *in vitro* pobudzającym działaniem gonadotropiny kosmówkowej na wydzielanie kortyzolu [10] i aldosteronu [12]. Lutropina i gonadotropina kosmówkowa uczestniczą także w patogenezie nadczynności kory nadnerczy [16]. Ponadto udział LH w tumorigenезie nadnerczowej wykazano u transgenicznych myszy [17, 18]. Jakkolwiek wczesne badania dotyczyły nie tylko LH, lecz także FSH, brakuje nowszych badań dotyczących roli FSH. Pawlikowski i wsp. [19] wykryli immunopozitwność ludzkiej nienowotworowej kory nadnerczy, jak również łagodnych i złośliwych guzów nadnerczy z przeciwciolem anty-FSHR, lecz swoistość tego odczynu jest przedmiotem dyskusji [20].

## Układ nerwowy

Jednym z pierwszych spostrzeżeń dotyczących bezpośredniego działania gonadotropin na układ nerwowy była obserwacja zmian degeneracyjnych w ganglionach autonomicznych po podawaniu FSH lub LH u szczurów poddanych równoczesnej hipofizektomii i gonadektomii [1]. Innym dowodem bezpośredniego działania LH lub FSH na neurony było odkrycie „krótkiej” pętli sprzężenia zwrotnego w kontroli wydzielania gonadotropin. Wykazano mianowicie, że implantacja LH [19] lub FSH [20] do wyniosłości pośrodkowej prowadzi do spadku wydzielania odpowiednich hormonów przypuszczalnie przez zahamowanie neuronów podwzgórzowych produkujących GnRH. Wykazano także, że LH moduluje także aktywność hipokampa u szczura [21]. Później stwierdzono, że LH/CGR i GnRH występują wspólnie w tych samych neuronach pola przedwzrokowego (*area preoptica*) szczurów oraz wykazano, że ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) może powodować „regulację w dół” (*down regulation*) genu *GnRH* w uniesmiertelionych podwzgórzowych neuronach GT 1–7 *in vitro* [22]. Ekspresję LH/CGR stwierdzono w licznych strukturach szczurzego mózgu [23]. Receptory lutropiny i gonadotropiny kosmówkowej znaleziono także w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym w okresie płodowym i zapropono-

nowano hipotezę o ich udziale w rozwoju neuronów (przypuszczalnie za pośrednictwem neurosteroidów) [24, 25]. Samą lutropinę (LH) również zidentyfikowano w mózgu gryzoni za pomocą różnych technik, w tym metod radioimmunologicznych (*radioimmunoassay*) [26] i immunohistochemii [27]. Jest ona obecna w podwzgórzu, lecz także szeroko rozmieszczona w różnych obszarach pozapodwzgórzowych. Za pomocą immunohistochemii zlokalizowano LH zarówno w ciałach neuronów, jak i w obrębie włókien nerwowych [27]. Sugeruje się także istnienie odwrotności między obwodowym a mózgowym stężeniem LH w wyniku działania krótkiej pętli sprzężenia zwrotnego [28]. Wykrycie LH/CR i samego LH w układzie nerwowym jest podstawą do wyjaśnienia roli zwiększonego wydzielania LH w starzeniu się mózgu (patrz poniżej).

## Rola gonadotropin w starzeniu się mózgu i chorobie Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) jest związana ze starzeniem i występuje częściej u płci żeńskiej. Najświeższe badania wskazują, że gonadotropiny — a zwłaszcza LH — odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie AD [29, 30]. Upośledzenie funkcji kognitywnych obserwuje się także u niecierpiących na demencję starszych kobiet w powiązaniu z wysokimi stężeniami LH [31]. Wysokie stężenia LH są także skojarzone z osłabieniem pamięci u mężczyzn, niezależnie od stężeń testosteronu [32]. Stężenia LH są także wyższe u chorych z AD niż u osób niechorujących na tę chorobę. Wysokie stężenia LH są uważane za czynnik ryzyka AD [33]. Wydaje się, że mechanizm neurodegeneracyjnego działania LH zależy od receptorów LH/CGR w mózgu (patrz powyżej). W badaniach na zwierzętach wykazano zwiększenie kumulacji  $\beta$ -amyloidu, białka specyficznego dla AD [34]. Obniżenie wydzielania gonadotropin za pomocą analogów GnRH powoduje poprawę w zwierzęcym modelu AD [35–37]. Powyższe wyniki stanowią podstawę do podjęcia pierwszych prób klinicznych leczenia AD za pomocą analogu GnRH — octanu leuprolidu [38].

## Tkanka kostna

Receptory FSH wykryto w osteoklastach [39] oraz chondrocytach [40]. Wiele danych wskazuje, że wzmożone wydzielanie FSH, niezależnie od upośledzenia czynności gonad, jest odpowiedzialne za utratę masy kostnej [41].

## Tkanka tłuszczowa

Już w latach 60. XX stulecia Romer [42] stwierdził, że zmiany morfologiczne brunatnej tkanki tłuszczowej

wywołane u szczurów przez hipofektomię skojarzoną z gonadektomią można odwrócić przez podawanie hCG. Później Liu i wsp. [43] wykazali obecność receptorów FSH na mysich i ludzkich adipocytach. Cytowani autorzy sądzą, że receptory te uczestniczą w lipogenezie i przypuszczają, że otyłość związana ze starzeniem jest spowodowana wysokimi stężeniami FSH u starszych ludzi. Badacze ci wykazali także dodatnią korelację między FSH i indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) u kobiet po menopauzie. Nie-dawno zespół autora niniejszej pracy wykazał z kolei ujemną korelację między FSH i LH a BMI u starszych kobiet [46]. Uczestniczące w badaniu pacjentki były jednak znacznie starsze ( $> 75$  lat) niż pacjentki badane przez Liu i wsp. (51–55 lat). Nie można wykluczać, że w bardziej zaawansowanym wieku funkcja receptorów gonadotropinowych przesuwa się w kierunku lipolizy. Niezależnie jednak od szczegółowych mechanizmów molekularnych obie obserwacje można interpretować jako wynik bezpośredniego działania gonadotropin na tkankę tłuszcztową, gdyż pośredniczenie jajników u kobiet po menopauzie wydaje się nieprawdopodobne.

## Układ immunologiczny

Receptory FSH zidentyfikowano w ludzkich monocytoch [41]. Ponadto FSH, LH i hCG nasilają uwalnianie licznych cytokin z ludzkich monocytów krwi obwodowej *in vitro*. Dotyczy to interferonu- $\gamma$  [47], interleukiny-6 [48], interleukiny  $1\beta$  i czynnika martwicy guzów (TNF, *tumor necrosis factor*) [49]. Wydaje się oczywiste, że gonadotropiny, zwłaszcza w wysokich stężeniach obecnych u kobiet w wieku menopauzy i pomenopauzalnym, mogą modulować czynność układu immunologicznego.

## Rola gonadotropin w nowotworzeniu

W 2010 r. Radu i wsp. [50] opublikowali ważną obserwację dotyczącą około- i wewnętrzguzowych naczyń krwionośnych w złośliwych nowotworach. Cytowani autorzy stwierdzili, że śródblonki około- i wewnętrzguzowych naczyń krwionośnych nowotworów złośliwych wykazują ekspresję FSHR, w odróżnieniu od naczyń krwionośnych niezwiązanych z nowotworami, które (za wyjątkiem naczyń narządów rozrodczych oraz żył pępkowych) nie zawierają białka FSHR. Spostrzeżenia te zostały szybko potwierdzone przez innych badaczy. [19, 51–53]. Słuszne wydaje się przypuszczenie, że FSHR-pozytywne naczynia w nowotworach reprezentują unaczynienie powstałe w wyniku neoangiogenezy nowotworowej i — podobnie jak w ich klasycznych umiejscowieniach, czyli narządach rozrodczych — uczestniczą w procesie neoangiogenezy [54]. Receptory FSH wykazano także za pomocą immunohistochemii w komórkach nowotworowych, głównie w guzach pochodzenia endokrynnego [19, 51–53, 55], jednak w odróżnieniu od ekspresji FSHR w komórkach guzowych nowotworów gonad [18, 56] i prostaty [57, 58], która jest dobrze udokumentowana, występowanie FSHR w komórkach guzowych nowotworów poza układem rozrodczym jest przedmiotem kontrowersji. Obecność FSHR (przynajmniej na poziomie naczyniowym) w złośliwych nowotworach stwarza możliwość projektowania nowych terapii, uwzględniających stosowanie antagonistów FSHR, radioaktywnych ligandów FSHR oraz inhibitorów wydzielania FSH (patrz: prace przeglądowe [59–61]). W odróżnieniu od FSH wydaje się, że rola LH w nowotworzeniu poza układem rozrodczym jest bardziej ograniczona. Receptory LH/CGR podlegają ekspresji w gruczolakach i rakach nadnerczy u ludzi, wykazano także ich udział w tumorigenie nadnerczowej u myszy (patrz: *Kora nadnerczy*). Obecność LH/CGR wykazano także w raku piersi i stwierdzono, że jego ekspresja jest wyższa w inwazyjnych guzach w porównaniu z guzami preinwazyjnymi [62].

czenie, że FSHR-pozytywne naczynia w nowotworach reprezentują unaczynienie powstałe w wyniku neoangiogenezy nowotworowej i — podobnie jak w ich klasycznych umiejscowieniach, czyli narządach rozrodczych — uczestniczą w procesie neoangiogenezy [54]. Receptory FSH wykazano także za pomocą immunohistochemii w komórkach nowotworowych, głównie w guzach pochodzenia endokrynnego [19, 51–53, 55], jednak w odróżnieniu od ekspresji FSHR w komórkach guzowych nowotworów gonad [18, 56] i prostaty [57, 58], która jest dobrze udokumentowana, występowanie FSHR w komórkach guzowych nowotworów poza układem rozrodczym jest przedmiotem kontrowersji. Obecność FSHR (przynajmniej na poziomie naczyniowym) w złośliwych nowotworach stwarza możliwość projektowania nowych terapii, uwzględniających stosowanie antagonistów FSHR, radioaktywnych ligandów FSHR oraz inhibitorów wydzielania FSH (patrz: prace przeglądowe [59–61]). W odróżnieniu od FSH wydaje się, że rola LH w nowotworzeniu poza układem rozrodczym jest bardziej ograniczona. Receptory LH/CGR podlegają ekspresji w gruczolakach i rakach nadnerczy u ludzi, wykazano także ich udział w tumorigenie nadnerczowej u myszy (patrz: *Kora nadnerczy*). Obecność LH/CGR wykazano także w raku piersi i stwierdzono, że jego ekspresja jest wyższa w inwazyjnych guzach w porównaniu z guzami preinwazyjnymi [62].

## Wnioski i perspektywy

Omówione powyżej dane wskazują, że w różnych narządach i tkankach poza układem rozrodczym zachodzi ekspresja receptorów gonadotropin, które mogą pośredniczyć w bezpośrednich efektach tych hormonów. Dotyczy to zwłaszcza osób w starszym wieku, kiedy wydzielanie gonadotropin jest zwiększone w sposób ciągły. Można wnioskować, że związane z wiekiem zaburzenia czynności życiowych są spowodowane nie tylko niedoborem niektórych hormonów (głównie steroidów gonadowych), lecz również nadmiarem gonadotropin. Hamowanie wydzielania gonadotropin (np. za pomocą antagonistów GnRH) może być obiecującą alternatywą terapii zastępczych hormonami gonadowymi. Można oczekiwąć, że hamowanie nadmiernego wydzielania gonadotropin będzie skutkowało poprawą stanu umysłowego oraz przeciwdziałało osteoporozie i chorobom nowotworowym. Oczywiście przypuszczenia te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.