

Controllo del differenziamento sessuale cerebrale (2)

Modello classico del differenziamento sessuale cerebrale nei mammiferi

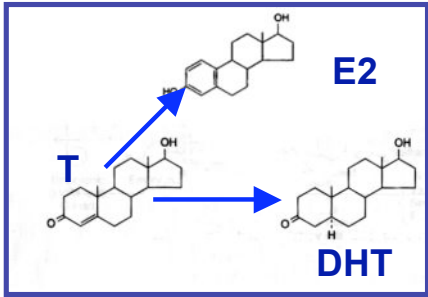
- Nei mammiferi la mascolinizzazione è legata al testosterone, in particolare ai suoi metaboliti androgenici per la periferia ed ai suoi metaboliti estrogenici per l'encefalo ed il sistema nervoso**
- I circuiti cerebrali si differenziano in senso femminile per l'assenza di estrogeni che vengono bloccati dalla presenza di particolari proteine carrier in grado di impedire il passaggio della barriera emato-encefalica**

Cromosoma Y

Sry



Testosterone

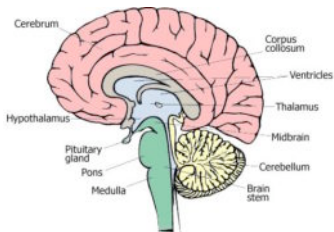


aromatasi

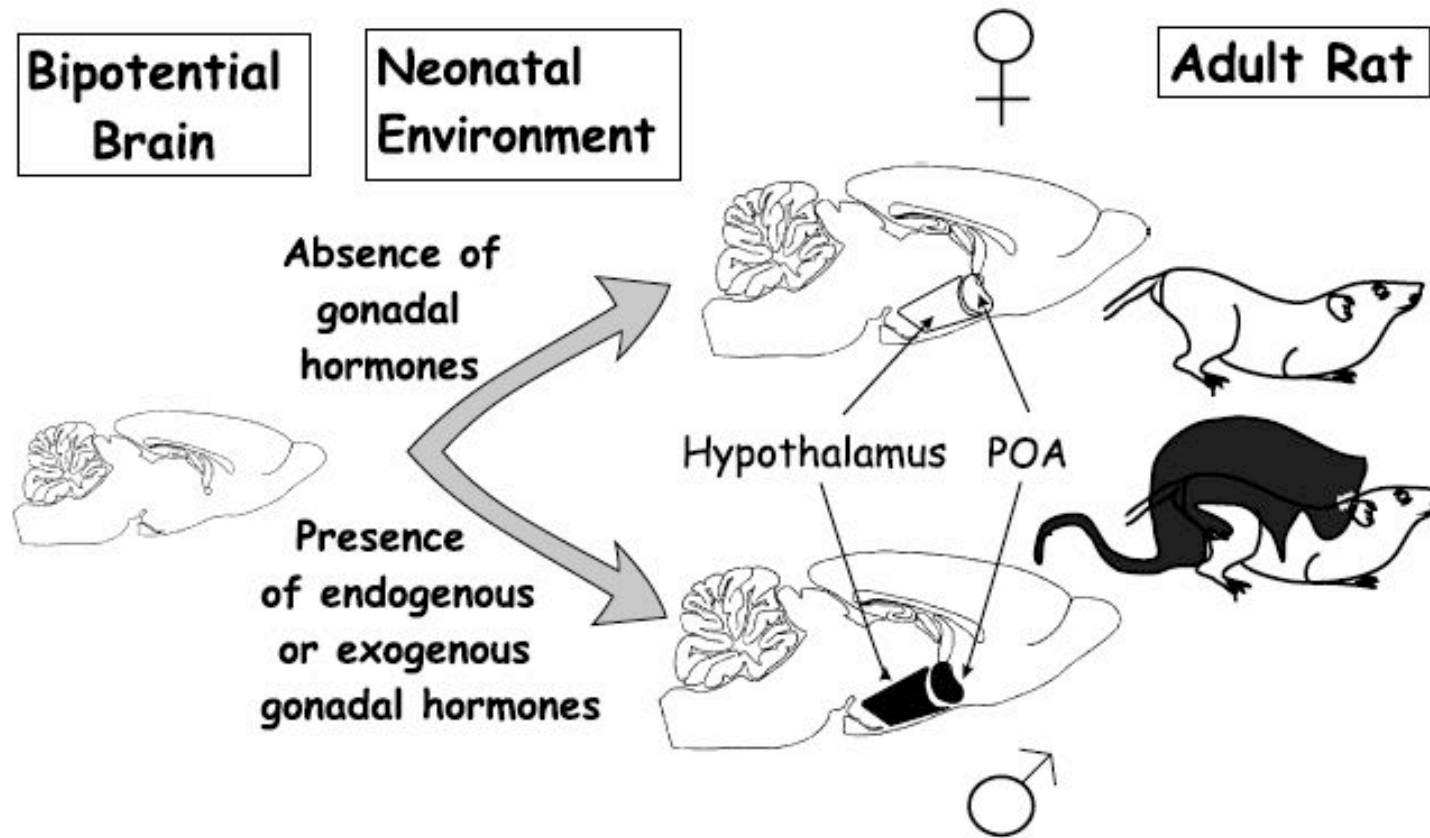
5α-reduttasi

Estradiolo E₂
Mascolinizzazione e Defeminizzazione dell'encefalo

Diidrotosterone DHT
Mascolinizzazione periferica



Classic model of the organizational and activational effects of steroids on development:
Reproductive Parameters



MODELLO CLASSICO

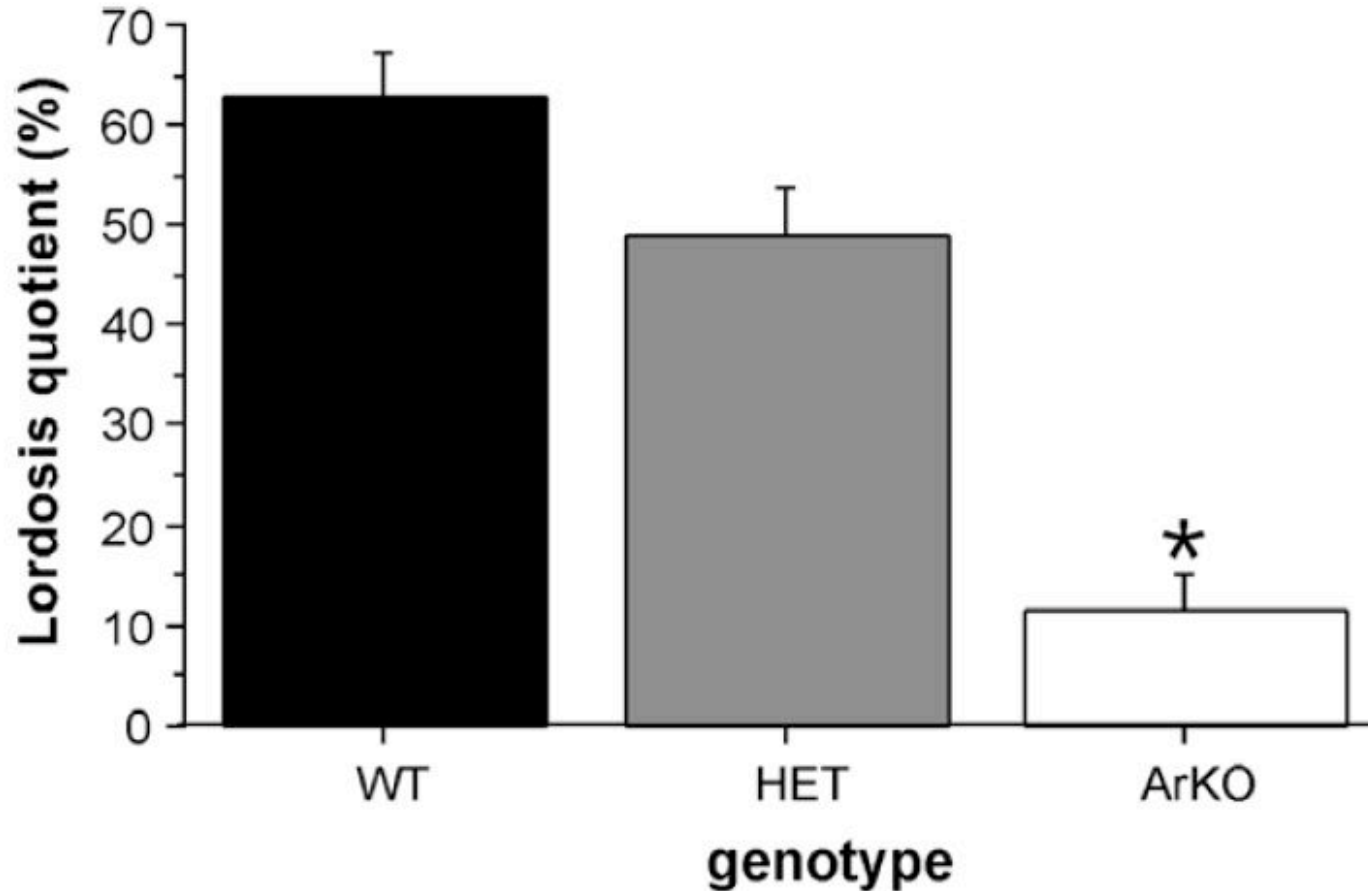
La mascolinizzazione dei circuiti dipende dall'esposizione all'estradiolo, se non c'e' questa esposizione si sviluppano i circuiti femminili

- **L'estradiolo ha un ruolo nel differenziamento sessuale cerebrale delle femmine?**
- **Il testosterone (gli androgeni) hanno un ruolo?**

Femmine KO per aromatasi

- I mutanti ArKO non possono sintetizzare estrogeni. ***Questo avviene in tutta la vita dell'individuo, a partire dalla condizione di zigote fino nell'adulto.***
- La mancanza di estradiolo dovrebbe condizionare in senso femminile i circuiti cerebrali ed il comportamento

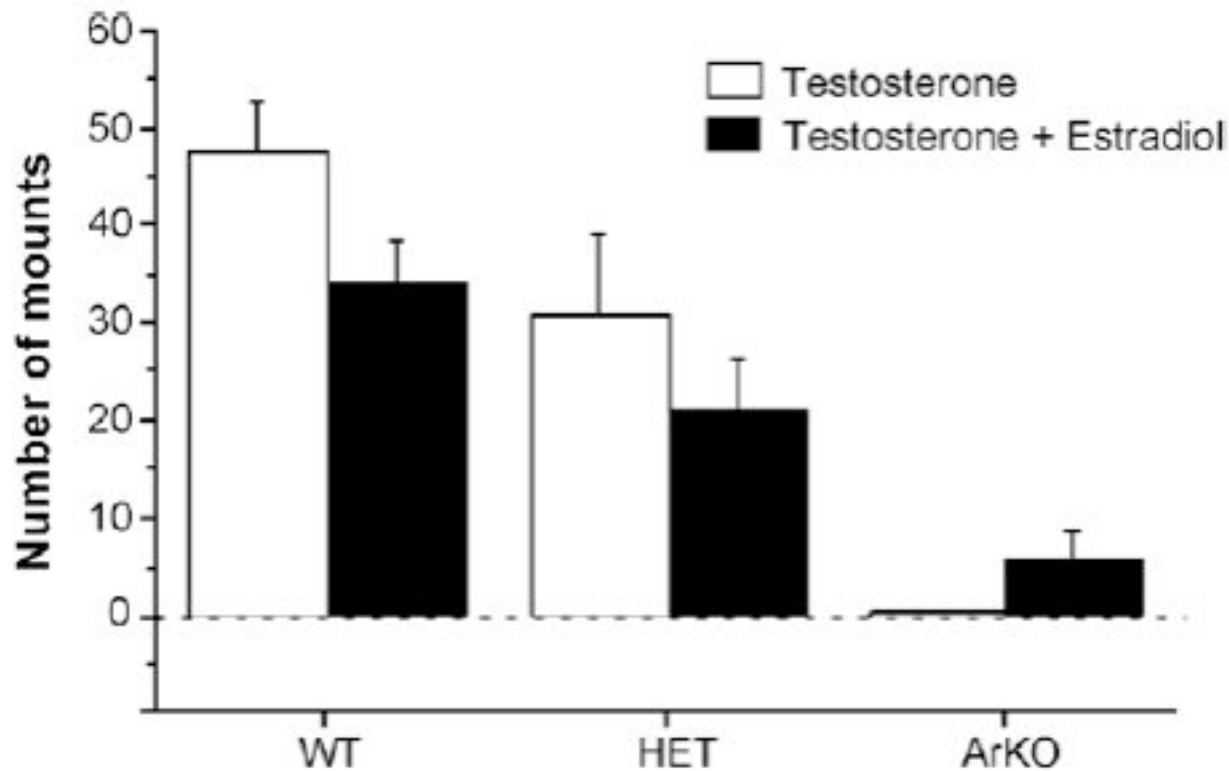
Effetto E₂ sul comportamento di lordosi



- Quoziente di lordosi in femmine WT, eterozigoti (HET) e KO per aromatasi. La mancanza di sintesi di E₂ riduce fortemente l'espressione del comportamento di lordosi (**defemminilizzazione**)

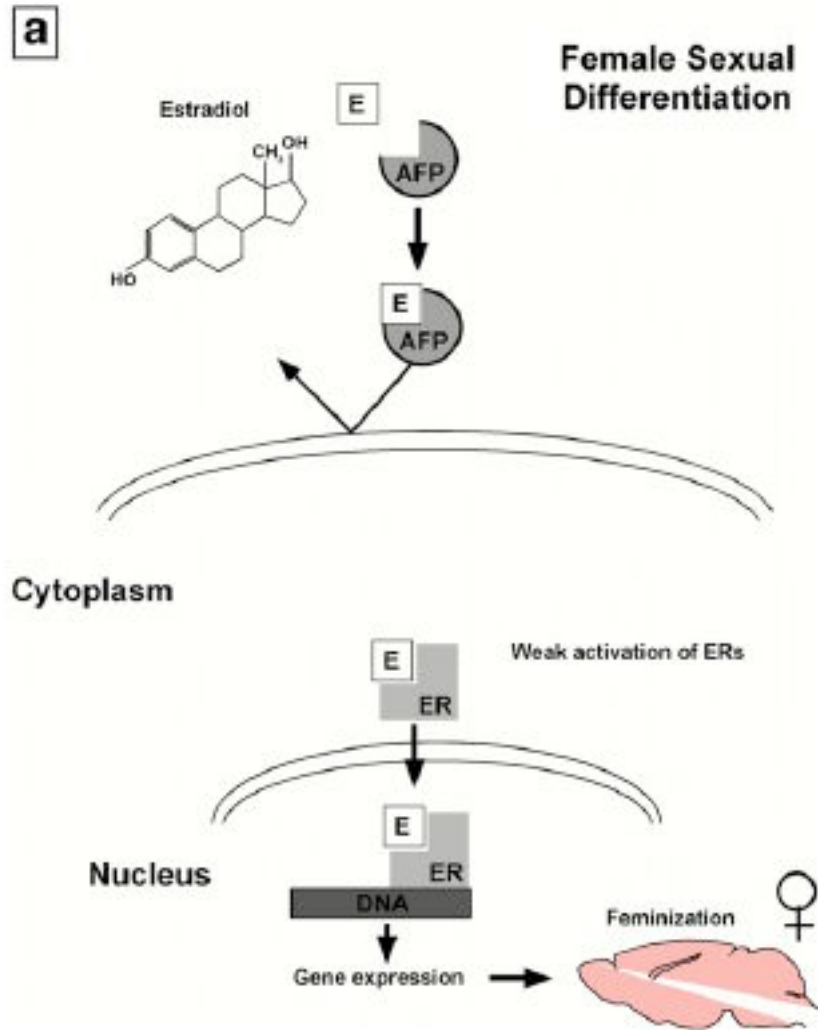
- **Il comportamento di lordosi per essere organizzato durante lo sviluppo ha necessità di estradiolo (*non compare in sua assenza*)**

Comportamento di copula nelle femmine

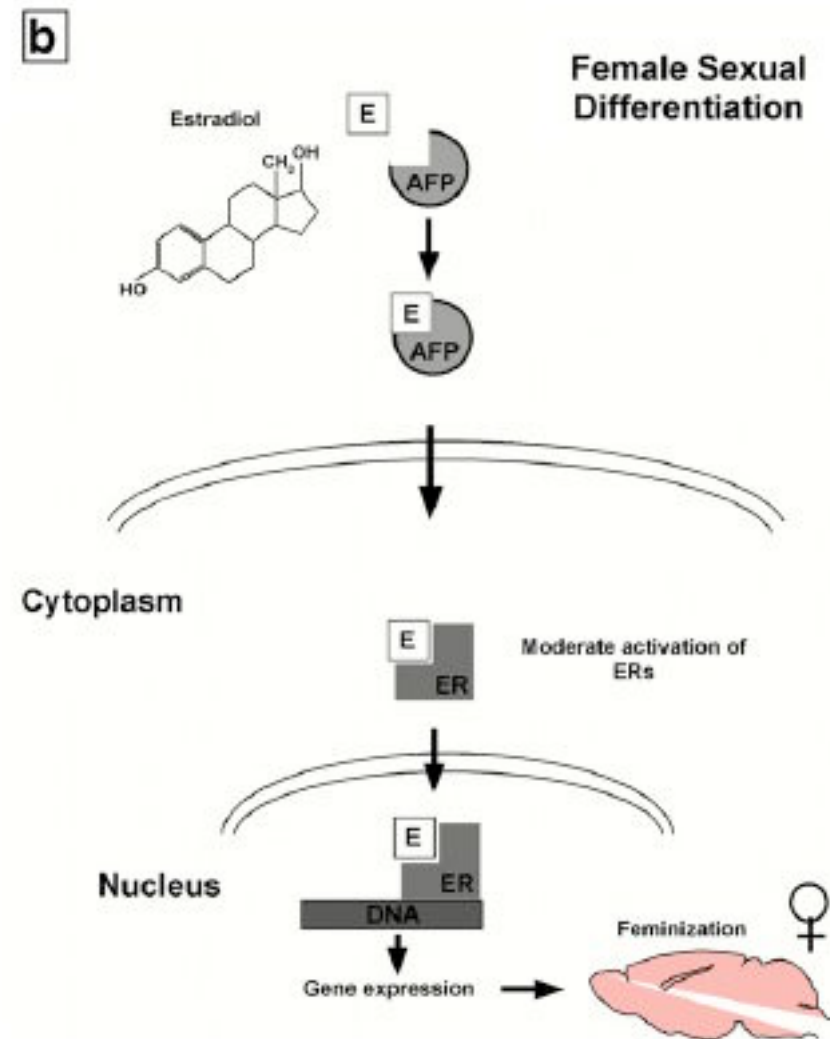


- Femmine ovariectomizzate da adulte e trattate con T (trattamento che stimola la copulazione).
- Esposte a T o a T+E durante lo sviluppo postnatale
- La mancanza di estradiolo nello sviluppo impedisce l'organizzazione di circuiti di controllo per il comportamento maschile (**demascolinizzazione**)

Doppia ipotesi sul ruolo della AFP



Impedisce agli estrogeni di raggiungere l'encefalo

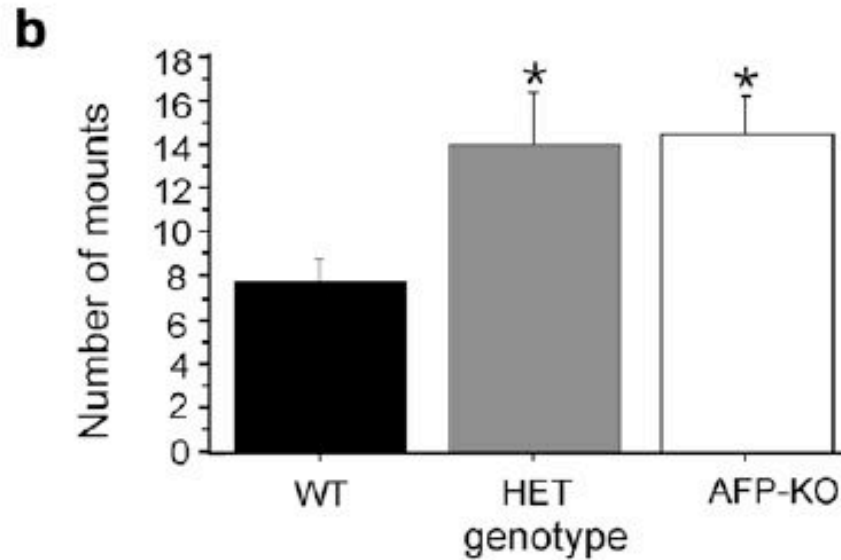


Porta gli estrogeni per raggiungere siti specifici dell'encefalo

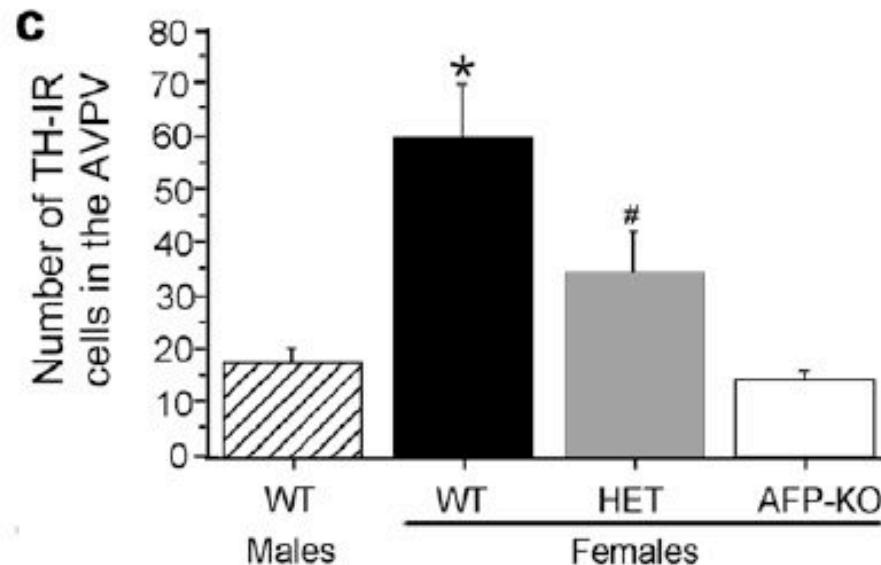
Femmine mutanti KO per la AFP

- Topi mutanti per AFP ricevono alte quantità di estrogeni che possono influenzare lo sviluppo dei circuiti sessualmente dimorfici
- ***L'assenza di AFP dovrebbe indurre una mascolinizzazione del fenotipo comportamentale e dei circuiti cerebrali***

Femmine AFP-KO



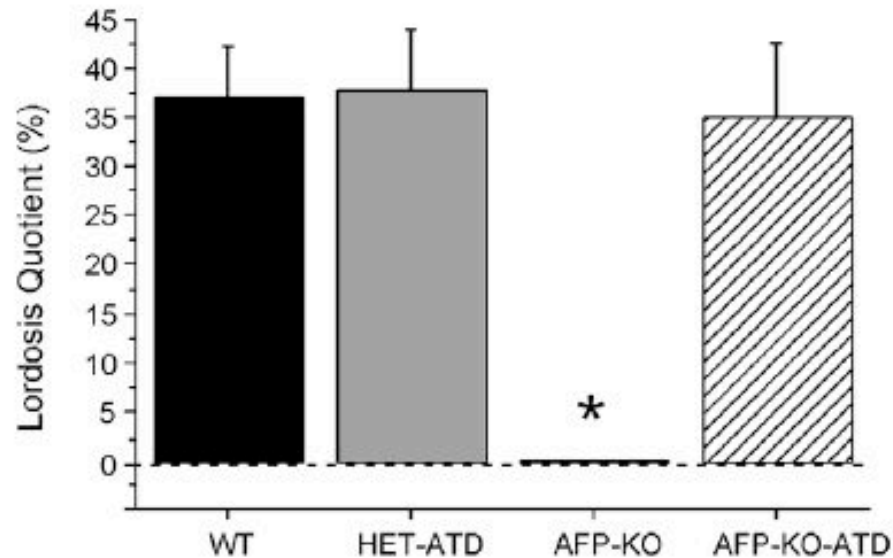
Il comportamento (monta) maschile aumenta notevolmente nelle femmine AFP-KO (**mascolinizzazione**)



Il numero di neuroni catecolaminergici (identificati con la presenza dell'enzima TH) presenta valori bassi (simili a quelli dei maschi) nell'area ipotalamica anteriore delle femmine AFP-KO (**mascolinizzazione**)

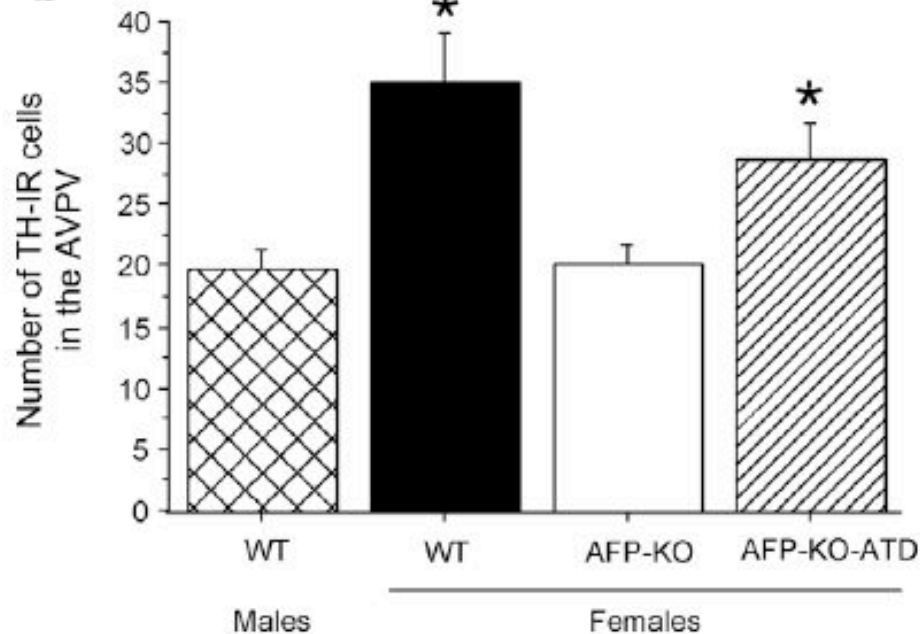
Ruolo aromatasi - Inibizione

a



- L'inibizione dell'aromatasi in periodo prenatale (ATD=inibitore) determina la comparsa di comportamento di lordosi (scomparso nei AFP-KO) uguale alle femmine normali

b



- Il numero dei neuroni a TH è significativamente diverso dalle femmine AFP-KO e dai maschi

La sintesi locale di estradiolo è importante per organizzare il comportamento femminile ed i circuiti dimorfici.

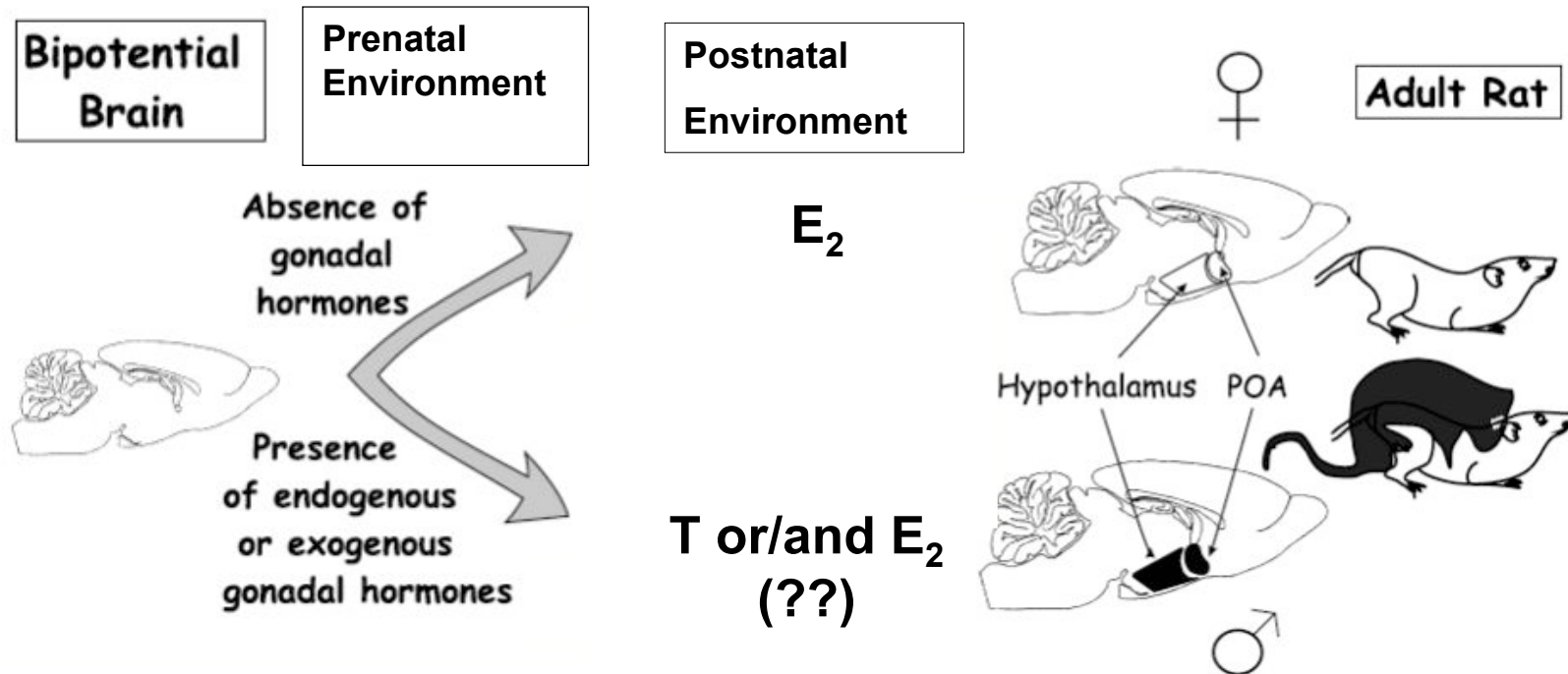
Conclusioni

- La principale azione degli estrogeni è di defemminilizzare e mascolinizzare i circuiti cerebrali ed il comportamento
- ***La mancanza di aromatasi funzionante evidenzia tuttavia un contributo attivo degli estrogeni allo sviluppo dell'encefalo femminile***

Ipotesi del differenziamento sessuale cerebrale progressivo

- ***Prima della nascita E2 ha un'azione defemminilizzante***
- ***Dopo la nascita E2 è necessario per femminilizzare i circuiti***
- Questo è in accordo con il fatto che dopo la nascita i livelli di AFP diminuiscono drasticamente: 50% in meno nelle prime 24 ore e 0,01% del livello fetale dopo 3 settimane
- Le ovaie iniziano a secernere E2 verso PN7 quindi quando i livelli di AFP sono molto bassi.

Nuovo modello

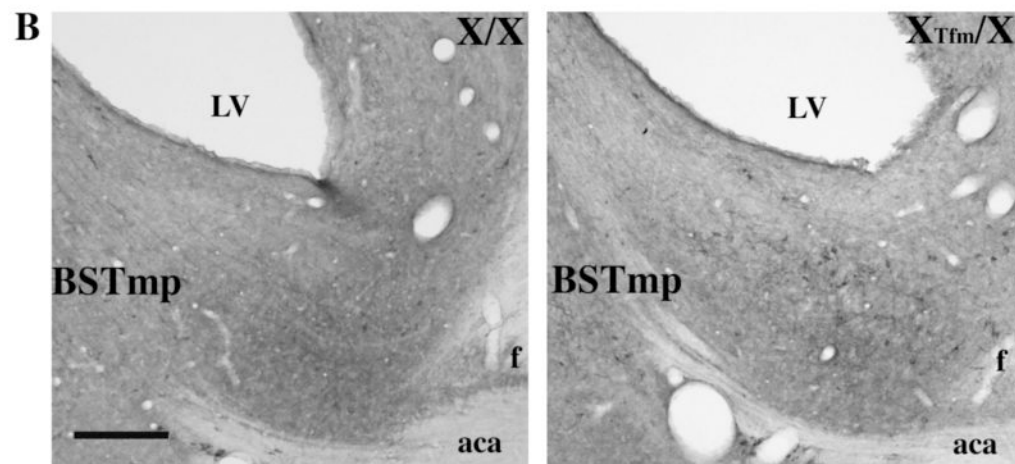
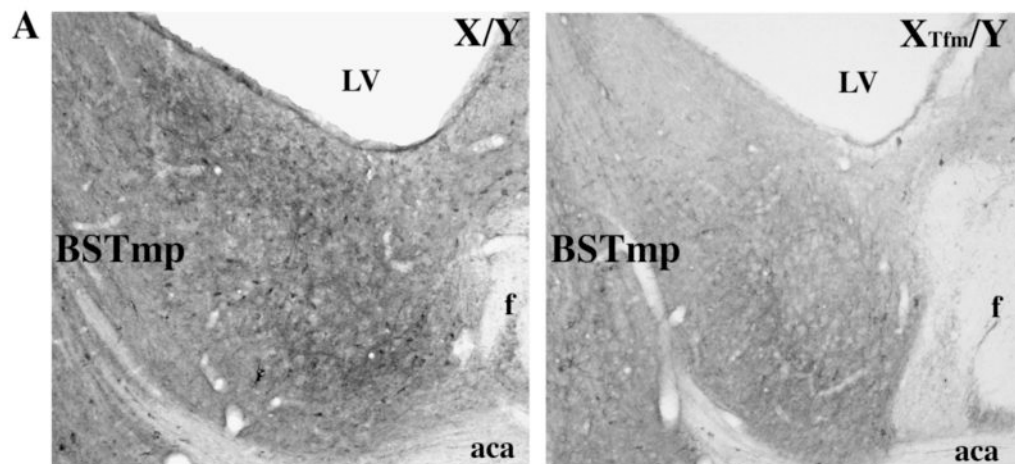


Anche il T può avere un ruolo simile nel maschio??

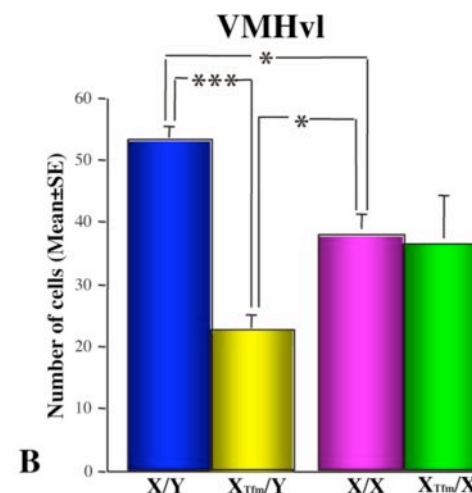
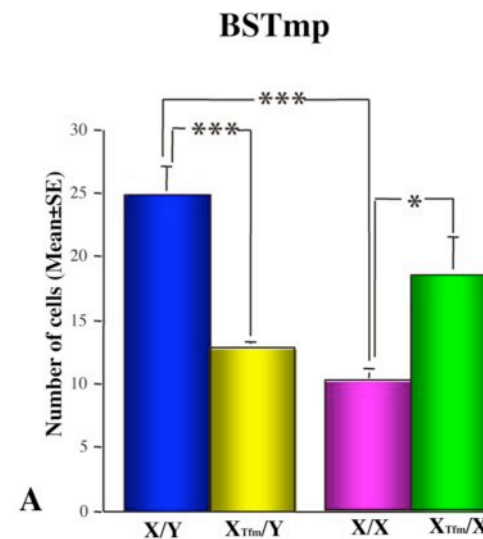
Mutanti tfm

- I ratti mutanti tfm (*testicular feminization mutant*) hanno una deficienza nel gene per il recettore degli androgeni
- Tessuti e circuiti cerebrali non possono quindi rispondere alle stimolazioni da parte degli androgeni
- Se il differenziamento sessuale è legato all'azione degli estrogeni non dovremmo avere nessun effetto sui circuiti dimorfici

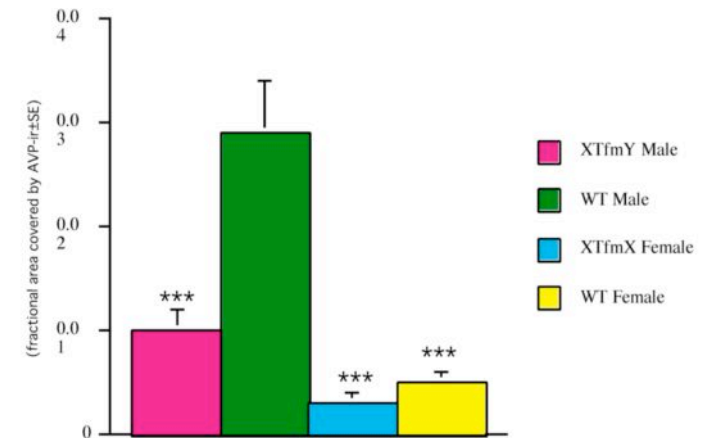
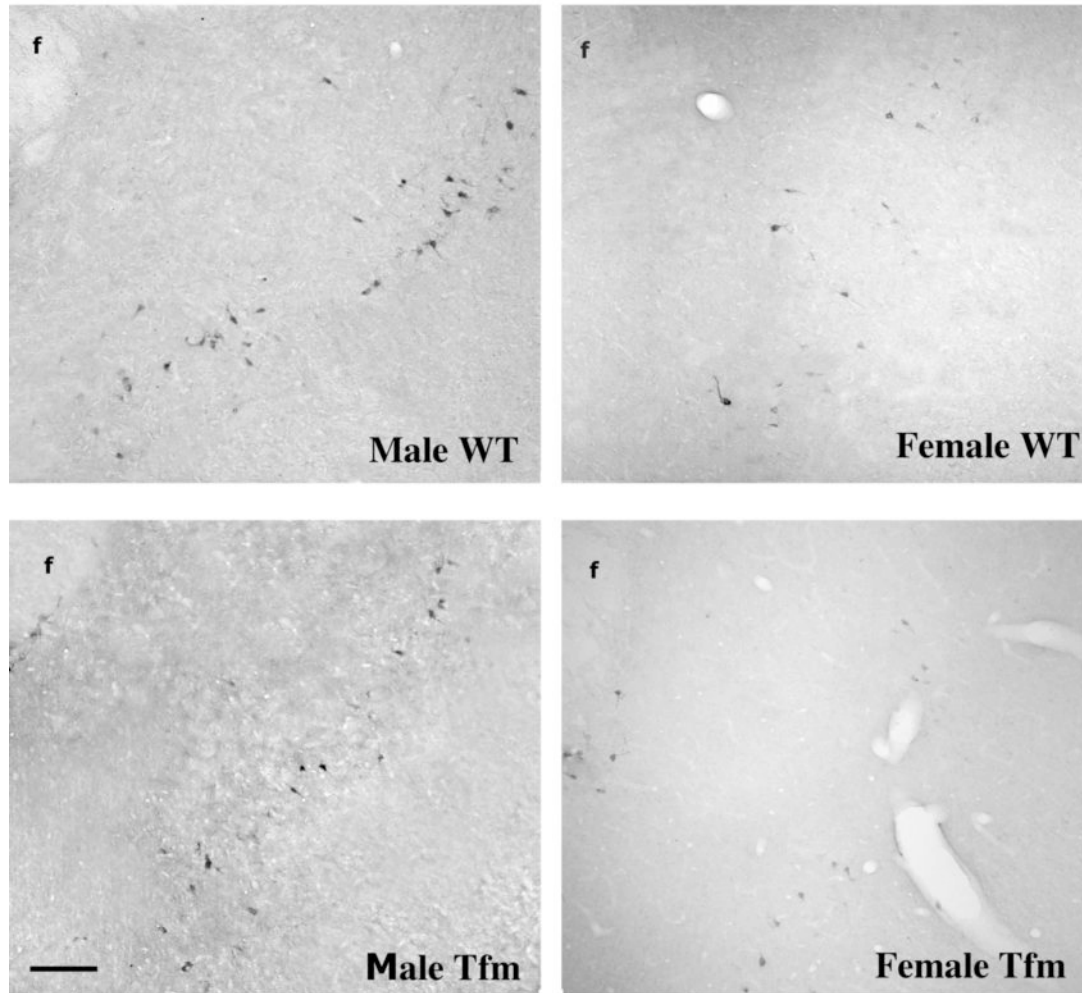
Sistema a NOS nel BST e VMN



- La mancanza di androgeni femminilizza il sistema a NOS nel BST e lo riduce fortemente nel VMN



Sistema a VP nel BST



- La non funzionalità del recettore per gli androgeni femminilizza il sistema a vasopressina del BST

Conclusione (1)

- **Gli androgeni sono necessari per il differenziamento sessuale di due circuiti cerebrali implicati nel controllo del comportamento sessuale (NOS) e del comportamento aggressivo (NOS e VP)**
- **Non si sa se la presenza di androgeni è necessaria nel periodo pre- o postnatale**

Conclusione (2)

- **Esposizione agli estrogeni è necessaria durante la vita postnatale per completare il differenziamento in senso femminile dei circuiti cerebrali**
- **Esposizione agli androgeni è necessaria nel periodo pre- o postnatale per completare il differenziamento in senso maschile dei circuiti cerebrali**