

Osie hormonalne zależne od GnRH

GnRH dependent hormonal axes

Karolina Kociszewska

STRESZCZENIE

Koło STN przy Zakładzie Histologii
Katedry Morfologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
Opiekun Koła i pracy:
dr hab. n. med. Piotr Czekaj

Receptor gonadoliberyny (GnRHR) jest celem dla GnRH, nadrzędnego decapeptydu funkcjonującego w osi podwzgórze–przysadka mózgowa–gonady oraz dla analogów GnRH, będących agonistami bądź antagonistami tego receptora. Skutkiem działania analogów GnRH na gonadotrofy jest desensytyzacja przysadki mózgowej, jednak mechanizm działania agonistów i antagonistów jest odmienny. Możliwa jest też interakcja między GnRH i jego receptorami zlokalizowanymi na kortykotrofach części pośredniej przysadki, skutkująca wydzielaniem ACTH, co prawdopodobnie modyfikuje zarówno sekrecję gonadotropin, jak i funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Uważa się, iż receptory GnRH występujące pozaprzysadkowo odgrywają istotną rolę w tworzeniu lokalnych osi hormonalnych. W jajnikach GnRHR mogą zmieniać przebieg cyklu jajnikowego: wywołują owulację, a równocześnie wyprzedzają stymulację przysadkową. Aktualnie badania zmierzają do uzyskania nowej generacji analogów, która byłaby zdolna do wybiórczego działania na poziomie osi lokalnych. Zaletą takich leków byłoby mniejsze narażenie pacjentów na skutki niepożądane będące wynikiem hamowania osi głównej.

SŁOWA KLUCZOWE

gonadoliberyna, receptor dla gonadoliberyny, oś podwzgórze–przysadka–jajnik, analogi GnRH

ABSTRACT

Gonadoliberin receptor (GnRHR) constitutes the target for GnRH – superior decapeptide of hypothalamic–pituitary–gonadal axis and for GnRH analogs – receptor’ agonists and antagonists, which are currently used in oncology and gynecology. Desensitization of the pituitary gland is the effect of their work, however a mechanism of their action differs. Results indicate probable interaction among GnRH and GnRHR on corticotrophes, and ACTH secretion in the pituitary pars intermedia, what probably modifies either gonadotropins’ secretion and hypothalamic-pituitary-adrenal axis’ function. It is suggested, that extrapituitary GnRHRs have also a role in the creation of local axes. In the ovary GnRHR could take part

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr. hab. n. med. Piotr Czekaj
Zakład Histologii Katedry Morfologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
tel. 32 208 83 74
e-mail: pcz@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 5–6, 54–60
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

in changes in the course of the cycle and evoke the ovulation preceding pituitary stimulation. Outcomes give bases to creation of a new analogs' generation, which could hit only local axis. It would be advantage of such drugs, to be deprived of many undesirable effects resulting from the main axis inhibition.

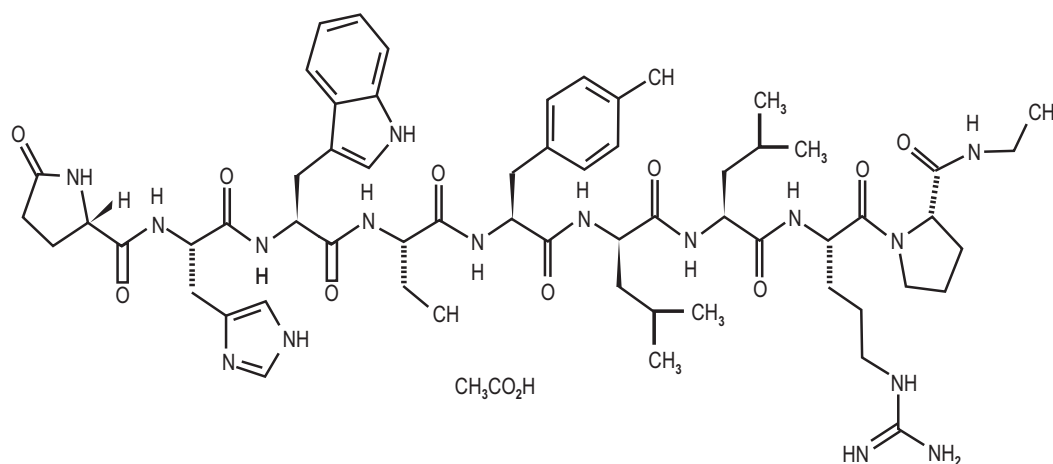
KEY WORDS

gonadoliberin, gonadoliberin receptor, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, GnRH analogs.

GONADOLIBERYNA I RECEPTOR GNRH

Gonadoliberyna (GnRH) to podwzgórzowy decapeptyd o niezwykle konserwatywnej strukturze, wykazujący identyczną budowę u wszystkich gatunków ssaków (ryc. 1). Jest nadrzędnym regulatorem osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, syntetyzowanym przez około 1000 neuronów okolicy przegrody i pola przedwzrostowego podwzgórza. Komórki wytwarzające GnRH pochodzą z pola węchowego i w czasie embriogenezy wędrują wzdłuż nerwów czaszkowych do jądra łukowego. Zaburzenia tej migracji prowadzą do hipogonadyzmu hipogonadotropowego połączonego z zaburzeniami węchu (zespół Kallmana) [1].

glikoproteinowych: folitropiny (FSH) i lutropiny (LH). Sekrecja GnRH u ssaków opiera się na mechanizmie pulsacyjnym, o częstotliwości wyrzutu co 90–120 minut, co przyczynia się do podobnej okresowej sekrecji gonadotropin. Folitropina promuje rozwój pęcherzyków jajnikowych, wpływając na podziały mitotyczne komórek ziarnistych, stymuluje aktywność aromatazy i wydzielanie estradiolu [1]. Lutropina wpływa na czynność komórek osłonki wewnętrznej pęcherzyków jajnikowych, pobudzając wydzielanie androgenów. Wyrzut LH w połowie cyklu wywołuje owulację, a w fazie lutealnej pobudza ciało żółte do sekrecji progesteronu [3].



Ryc. 1. Budowa chemiczna gonadoliberyny (GnRH).

Fig. 1. Chemical structure of gonadoliberin (GnRH).

Ekspresja genu dla GnRH jest nieregularna i zależna od regionu promotorowego o długości 300 par zasad (*neuron specific enhancer*) [2]. Podwzgórzowy GnRH ulega sekrecji do krążenia w wyniosłości pośrodkowej i docelowo działa na komórki części gruczołowej przysadki – zasadochłonne gonadotrofy, odpowiedzialne za sekrecję dwóch hormonów

Uwalnianie GnRH jest regulowane przez centralne i obwodowe czynniki stymulujące, takie jak: norepinefryna, kisspeptyna, neuropeptyd Y oraz hamujące: beta-endorfina, progesteron, czy IL-1 [2,4]. Gonadoliberyna jest hormonem o wielce zróżnicowanym zakresie działania, wykazano bowiem nie tylko jej funkcję neuroendokrynną, ale także parakrynną, m.in.

w łożysku i gonadach, autokrynną w komórkach układu odpornościowego, komórkach neoplastycznych raka piersi i gruczołu krokowego oraz funkcję neurotransmitera/neuromodulatora w zwojach współczulnych i śródmózgowiu [2,4].

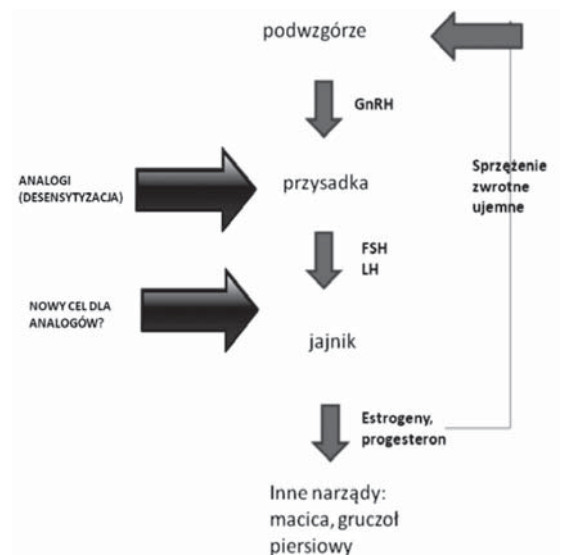
Istnieją trzy izoformy GnRH. Izoformy I i II mają istotne znaczenie w implantacji zarodka ludzkiego i wczesnej ciąży. Obydwie stymulują urokinazowy aktywator plazminogenu w cytotrofoblastie i doczesnej oraz odgrywają istotną rolę w regulacji proteolitycznej degradacji macierzy pozakomórkowej zrębu endometrium w czasie przemiany doczesnowej i inwazji trofoblastu [5]. mRNA kodujący GnRH II wykryto w jajniku, gruczole piersiowym, nerkach, szpiku kostnym, ale przede wszystkim w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: w śródmózgowiu, układzie limbicznym i jądrze ogoniastym [2]. Na tej podstawie promuje się ideę funkcjonowania GnRH II u człowieka jako neuroprzekaźnika, jednakże do tej pory jedyne pewne dowody na funkcję tej izoformy pochodzą z badań na płazach, u których uczestniczy ona w hamowaniu kanałów potasowych w zwojach współczulnych. Izoformę III (GnRH III) zidentyfikowano immunohistochemicznie w podwzgórzu i śródmózgowiu człowieka. Różni się ona od izoform I i II sekwencją czterech aminokwasów. Jej rola nie jest do końca poznana, ale sugeruje się jej udział w działaniu osi hormonalnych [1,2].

Ścieżki sygnałowe, przez które GnRH może wywoływać swe efekty docelowe, są niezwykle różnorodne. Punktem uchwytu dla tego hormonu jest receptor metabotropowy (GnRHR), związany funkcjonalnie z białkami G, posiadający 7 domen transbłonowych [5]. Receptor ten ulega ekspresji zarówno w przysadce, gonadach, macicy i łożysku, jak i w narządach niezaangażowanych bezpośrednio w reprodukcję, np. w nerkach, wątrobie, mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych [4]. Wyróżniamy dwie izoformy receptora: GnRHR I i GnRHR II, jednak u człowieka nie występuje w pełni wykształcona strukturalnie i funkcjonalnie izoforma II. Jej obecność wykryto u małpy zielonej i małpy Rexus [4].

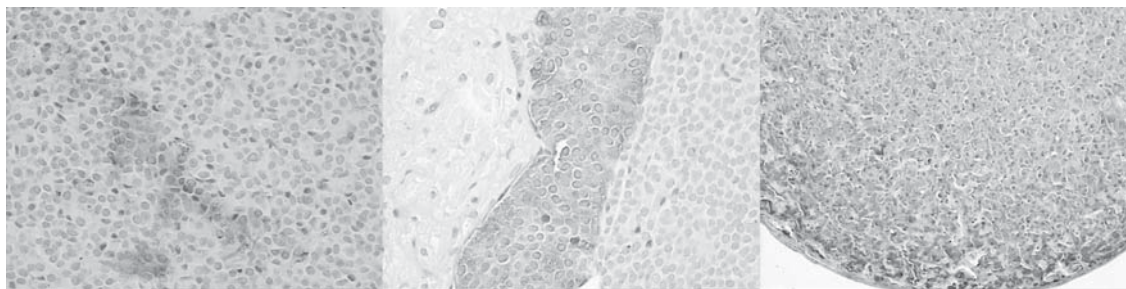
LOKALNE OSIE HORMONALNE ZALEŻNE OD GnRH

Transkrypty GnRH zidentyfikowano nie tylko w podwzgórzu, ale także w przysadce mózgowej, łożysku, jajniku, myometrium, endometrium, gruczole krokowym, nadnerczach,

trzustce i siatkówce oka oraz w mononuklearnych komórkach krwi [1]. Obecnie sugeruje się, że poza osią podwzgórze–przysadka–gonady istnieją lokalne osie narządowe, np. w obrębie jajnika (ryc. 2, 3). Jako składowe tych osi postuluje się GnRH, gonadotropiny, estrogeny, progesteron oraz receptory dla tych hormonów [6]. Przypuszcza się również, że rolę w funkcjonowaniu osi lokalnych odgrywają aktywina, inhibina i folistatyna. Nie ma wątpliwości, że regulacja wyrzutu LH, która prowadzi do owulacji, pozostaje pod kontrolą podwzgórzowego GnRH, ale możliwe jest, że kilka funkcji, takich jak rozwój pęcherzyków jajnikowych, pierwsze stadia dojrzewania komórki jajowej czy steroidogeneza mogą być regulowane przez oś wewnątrzjajnikową, poprzedzając niejako stymulację ze strony przysadki. Obie osie różni wzorzec sekrecji i przechowywania hormonów, zgodnie z którym w jajniku produkcja ta następuje na żądanie [6]. Obserwacja, że GnRH wywołuje owulację u pozbawionych przysadki szczurów, wzmacnia nową koncepcję sugerującą, że GnRH działa bezpośrednio na jajnik, indukując owulację, bez pośrednictwa hormonów przysadkowych [7]. Możliwe też, że ten jajnikowy, parakryny system stanowi brakujące ogniwo łańcucha zdarzeń prowadzącego do wyrzutu gonadotropin i następczej owulacji.



Ryc. 2. Receptory GnRH w narządach osi głównej i lokalnych osi narządowych (np. w przysadce mózgowej i jajniku) jako punkt uchwytu działania analogów GnRH.
Fig. 2. GnRH receptors in the organs of main and local axes (e.g. pituitary gland and ovary) as a target for GnRH analogs.



Ryc. 3. Immunodetekcja GnRHR w narządach szczura: A – przysadka mózgowa, część gruczołowa; B – przysadka mózgowa, część pośrednia; C – jajnik, ciało żółte. Preparaty i zdjęcia wykonane w Zakładzie Histologii SUM; wyniki niepublikowane.

Fig. 3. GnRHR immunodetection in the rat's organs: A – pituitary gland, anterior pituitary; B – pituitary gland, pars intermedia; C – ovary, corpus luteum. Made at the Department of Histology.

Na potwierdzenie hipotezy istnienia osi lokalnych Schirman [6] udowodnił, że gonadotropiny są syntetyzowane w pęcherzykach jajnikowych i oocytach ssaków, wykazując obecność mRNA kodującego beta LH w komórkach osłonkowych i ziarnistych pęcherzyków jajnikowych oraz w ciałkach żółtych. Praca Schirmana pokazała, że u szczurów poddanych hipofizektomii masa jajnika uległa znacznej redukcji, ale stężenie LH pozostało niezmiennione. Możliwe, że oś wewnątrzjajnikowa może odgrywać znacznie ważniejszą rolę, niż się obecnie wydaje. Schirman sugeruje także auto- bądź parakrynną rolę LH w tkankach pozagonadalnych, bowiem wykryto transkrypty dla receptora LH w ludzkich nadnerczach i skórze, w najądrzach małpy i macicy króliczej. Przypuszcza się także istnienie autonomicznego systemu zależnego od GnRH w przysadce. Przemawia za tym m.in. pojawienie się specyficznych transkryptów GnRH w gonadotrofach. Symultaniczna sekrecja GnRH i LH mogłaby zatem być wynikiem lokalnej produkcji gonadoliberyny i jej receptora, które brałyby udział w mechanizmie sprzężenia zwrotnego w lokalnej, parakrynniej osi przysadkowej.

OS PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA

Istotna dla funkcjonowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-narządowych jest także interakcja między gonadoliberyną a adrenokortykotropiną [8]. Współwystępowanie dwóch peptydów – GnRH i ACTH – może zarówno mieć znaczenie dla sekrecji gonadotropin, jak i wpływać na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową. W świetle doniesień literaturowych [8] można wyobrazić sobie funkcjonowanie potencjalnej osi, łączącej system sprzężeń między przysadką a nadnerczami

i przysadką a gonadami. Udowodniono, że glikokortykosteroidy nadnerczowe i ich metabolity, a nie tylko steroidy gonadalne, mogą modulować sekrecję gonadotropin niezależnie od zmian w stężeniu inhibin. Pierwszym czynnikiem przemawiającym za postawieniem takiej hipotezy jest fakt, że adrenaektomia u dorosłych szczurów skutkuje zaburzeniem cyklu płciowego, natomiast u niedojrzałych opóźnionym dojrzewaniem. Istotny jest także fakt, że kortykosteroidy mogą działać poprzez receptor dla progesteronu, wzbudzając zbliżone do niego efekty, a zatem wzmacniać tzw. sygnał estrogenowy niezbędny do syntezy GnRH i jej receptora. Warto zaakcentować jednak ambiwalentny wpływ ACTH i kortykosteroidów na reprodukcję, zależny od czasu ekspozycji na czynniki pobudzające sekrecję tych hormonów, głównie stres, z których ostry i krótki stymuluje, natomiast przewlekły – hamuje wydzielanie [8]. Także katecholaminy syntetyzowane w rdzeniu nadnerczy, niezaangażowane w mechanizmy sprzężeń zwrotnych osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, wydają się odgrywać znaczącą rolę w regulacji sekrecji GnRH i gonadotropin. Odkryto bowiem receptory na neuronach katecholaminergicznym łączących się przez synapsy z neuronami GnRH. Podanie inhibitorów syntezy katecholamin bądź alfa-adrenolityków w fazie proestrus prowadziło do zniesienia piku LH [8,9].

WPLYW ANALOGÓW GnRH NA FUNKCJONOWANIE OSI HORMONALNYCH

Analogi GnRH to związki syntetyczne powstałe na skutek przekształceń chemicznych dokonywanych w pozycjach łańcucha istotnych dla aktywności hormonu, co zapewnia stabilność i wyższe powinowactwo wobec receptora.

Istotne dla czynności hormonalnej aminokwasy znajdują się w pozycjach: 1, 2, 3, 6, 10, przy czym pozycja 6 jest ważna dla enzymatycznego rozszczepienia peptydu, pozycje 2 i 3 odpowiadają za uwalnianie gonadotropin, natomiast pozycja 10 jest istotna dla zachowania trójwymiarowej konfiguracji związku [1].

W efekcie długotrwałego działania analogów GnRH następuje desensytyzacja przysadki mózgowej i co za tym idzie, utrata wrażliwości zarówno na endogenne hormony, jak i egzogenne analogi. Mechanizm desensytyzacji opiera się na koncentracji i internalizacji receptorów. Skutkiem tego działania może być aktywacja bądź blokowanie gonadotropin. Celem terapii analogami może być osiągnięcie i utrzymanie stanu hipogonadyzmu hipogonadotropowego, czyli dokonanie swoistej chemicznej kastracji. Farmaceutyki te można aplikować na różne sposoby, przede wszystkim jednak w postaci iniekcji podskórnych. Natomiast nowe, niepeptydowe analogi podawane są doustnie. Analogi są szeroko stosowane w ginekologii, endokrynologii i onkologii. Używane są w leczeniu zarówno przedwczesnego, jak i opóźnionego dojrzewania płciowego, hormonozależnych nowotworów, zespołu Steina-Leventhala czy porfirii ostrej przerywanej [1]. Analogi te stosowane są także w zapłodnieniu *in vitro*, do kontrolowanej stymulacji jajnikowej w celu zapobieżenia niepożądanemu przedowulacyjnemu, spontanicznemu wyrzutowi LH [10]. Są wykorzystywane w tzw. długim i krótkim protokole zapłodnienia *in vitro* [1]. Bierze się także pod uwagę możliwość ich wykorzystania jako nowych środków antykoncepcyjnych dla kobiet i mężczyzn. Co ciekawe, obserwuje się ich efekt protekcyjny w stosunku do jajników, gdy podawane są równocześnie z chemioterapeutykami, a głównie z cyklofosfamidem [11,12].

Wyróżniono dwie grupy analogów GnRH, a mianowicie agonistów i antagonistów. Agoniści to np.: busarelina, nafarelina, histerelina, deslorelina, goserelina, leuprorelina i dalarelina, zaś antagonistami są: cetoreliks, degareliks i ganireliks. Antagoniści przyczyniają się do natychmiastowej desensytyzacji przysadki mózgowej, konkurując z endogenną gonadoliberyną o jej receptor [1,7,11]. Dzieje się tak zarówno po pojedynczej iniekcji, jak i w czasie długotrwałego podawania. Natomiast w przypadku agonistów GnRH zjawisko desensytyzacji poprzedzone jest efektem *flare-up*, tj. wzmożonej sekrecji gonadotropin i następczo

steroidów gonadalnych [1,7]. Brak aktywności FSH i LH obserwowany po podaniu analogów GnRH może być związany z obniżeniem sekrecji gonadotropin bądź z uwalnianiem niedojrzałych cząsteczek pozbawionych prawidłowej glikozylacji, w związku z czym nie mogą one stymulować swoich receptorów [7]. Agoniści receptora GnRH działają również na poziomie enzymatycznym, hamując stymulujący wpływ FSH na aromatazę, co zmniejsza produkcję estrogenów. Inhibują także dehydrogenazę 3-beta-hydroksysteroidową, która odpowiada za przemianę pregnenolonu do progesteronu i wzmacniają stymulację FSH wobec dehydrogenazy 20-alfa-hydroksysteroidowej, a zatem wzrasta degradacja progesteronu do 20-alfa-dihydroprogesteronu [11].

Działania niepożądane w przebiegu terapii analogami to przede wszystkim zmiany wynikające z hamowania osi głównej podwzgórze–przysadka–gonady, a także zakłócenie wydzielania hormonu wzrostu i następne zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz objawy wypadowe, wynikające z przedwczesnej menopauzy, jak uderzenia gorąca, nieregularne krwawienia z pochwy, suchość i zmiany zanikowe w narządzie rodym, depresja czy osteoporoza [1]. Inne możliwe skutki to: wzrost poziomu transaminaz, zator tętnicy płucnej i zawał mięśnia sercowego. Obecnie stosowana jest tzw. *Add-back therapy* z wykorzystaniem np. syntetycznego steroidu Tibolonu, co pozwala na kontynuację leczenia analogami powyżej 6 miesięcy. Redukuje ona bowiem objawy menopauzy, zapobiegając hipoestrogenizmowi, nie wykazując równocześnie efektu stymulacyjnego na myometrium i endometrium [13]. Wśród działań niepożądanych antagonistów pojawiają się reakcje alergiczne spowodowane nadmiernym uwalnianiem histaminy przez mastocyty posiadające receptor dla GnRH [14]. Zmiany indukowane analogami mają w zasadzie charakter odwracalny, co jednak w przypadku chemioterapii może skutkować nawrotem choroby nowotworowej. Dotychczasowe obserwacje stosowania takiej terapii nie ujawniły zwiększonego ryzyka wad płodu lub poronień u kobiet przyjmujących codziennie niskie dawki agonistów receptora GnRH [11].

Udowodniono, że działanie analogów odróżnia oś główną i osie lokalne poprzez odmienną regulację systemu GnRH-zależnego na poziomie podwzgórze, przysadki, jajników i macicy, czego przyczyną – zwłaszcza na poziomie

przysadki mózgowej – może być zróżnicowany receptorowy bądź postreceptorowy mechanizm działania. Na tej podstawie wysunięto hipotezę organospecyficznego regulacji systemu GnRH-GnRHR związanej z różnymi czynnikami transkrypcyjnymi oraz z postreceptorowymi ścieżkami przekazywania sygnału [7,15]. Obecnie nasila się zainteresowanie niepeptydowymi ligandami dla receptorów GnRH, które mogą być podawane doustnie, bowiem peptydowe ligandy podawane w iniekcjach są niezwykle podatne na szybką degradację. Wyodrębniono cztery klasy analogów niepeptydowych, a mianowicie: klasa A, która obejmuje pochodne thieno[2,3-d]pirydyno-4-onu; klasa B z pochodnymi chinolin-2-onu; klasa C, do której należą pochodne indolu; oraz klasę D zawierającą pochodne pirrolo[1,2-a]pirymidyno-7-onu. Postuluje się, że być może w przyszłości zastąpią one niektóre analogi peptydowe [4].

PODSUMOWANIE

Określenie wpływu analogów GnRH na system reprodukcyjny człowieka, modulacja głównych osi hormonalnych organizmu, zmiany ekspresji odpowiednich receptorów są niezwykle istotne w świetle coraz szerszego rozpowszechniania tych farmaceutyków. Coraz więcej dyscyplin medycznych korzysta z pozytywnych terapii analogami, przyczyniając się do regresji choroby, poprawy stanu klinicznego, a niekiedy całkowitego wyleczenia,

pomimo odwracalności zmian indukowanych przez analogi. Co ciekawe, receptory dla gonadoliberyny, które mogłyby stanowić punkt uchwytu dla analogów GnRH odkryto także w oponiach, które są guzami ośrodkowego układu nerwowego, wywodzącymi się z opon mózgowo-rdzeniowych [16], w raku jelita grubego [17] i chłoniakach niezwojowych [18]. Być może w niedalekiej przyszłości analogi przestaną być kojarzone jedynie z defektami i patologicznymi rozrostami w obrębie układu rozrodczego, bowiem obecnie znajdują zastosowanie przede wszystkim w leczeniu nowotworów hormonozależnych, takich jak rak gruczołu piersiowego, endometrium, jajnika [19] czy gruczołu krokowego [20]. W terapii schorzeń nowotworowych antagoniści GnRHR wykazują pewną wyższość nad agonistami, bowiem przyczyniają się do natychmiastowej desensytyzacji, nie stymulując proliferacji komórek neoplastycznych w pierwszej fazie leczenia, jak ma to miejsce w przypadku stosowania agonistów. Najprawdopodobniej analogi wywierają swe efekty terapeutyczne, wpływając nie tylko na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną, ale także modulując funkcjonowanie osi lokalnych. Odkrycie punktu uchwytu, jakim są receptory GnRH w narządach osi lokalnych, może otworzyć nowe drogi terapii i poprawić skuteczność leczenia. Liczne wnioski badawcze prowadzą zatem do konkluzji, jaką jest zamiar stworzenia generacji analogów, które wpływałyby wybiórczo tylko na lokalne osie narządowe zależne od GnRH, nie przyczyniając się do blokady osi nadrzędnej, co mogłoby pozbawić analogi wielu działań niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Skałba P. Leczenie hormonalne. W: Endokrynologia ginekologiczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 139–145.
2. Millar R.P. GnRH II and type II GnRH receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14(1): 35–43.
3. Schirman-Hildesheim T.D., Bar T., Ben-Aroya N., Koch Y. Differential gonadotropin-releasing hormone and GnRH receptor messenger ribonucleic acid expression patterns in different tissues of the female rat across the estrous cycle. *Endocrinology* 2005; 146(8): 3401–3408.
4. Millar R.P. GnRHs and GnRH receptors. *Anim. Reprod. Sci.* 2005; 88(1-2): 5–28.
5. Hsien-Ming W., Hsin-Shih W., Hong-Yuan H., Yung-Kuei S., MacCalman C.D., Leung P.C.K. GnRH signalling in intra-uterine tissues. *Reproduction* 2009; 137: 769–777.
6. Schirman-Hildesheim T.D., Gershon E., Litichever N., Galiani D., Ben-Aroya N., Dekel N., Koch Y. Local production of the gonadotrophic hormones in the rat ovary. *Mol. Cell Endocrinol.* 2008; 282: 32–38.
7. Roth C., Schriker M., Lakomek M. i wsp. Autoregulation of the gonadotropin-releasing hormone system during puberty: effects of antagonistic versus agonistic GnRH analogs in a female rat model. *J. Endocrinol.* 2001; 169(2): 361–371.
8. Mahesh V.B., Brann D.W. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids.* 1998; 63(12): 616–629.
9. Attardi B., Scott R., Pfaff D., Fink G. Facilitation or inhibition of the oestradiol-induced gonadotrophin surge in the immature female rat by progesterone: effects on pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone, GnRH self-priming and pituitary mRNAs for the progesterone receptor A and B isoforms. *J. Neuroendocrinol.* 2007; 19(12): 988–1000.
10. Wiesak T. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reprod. Biol.* 2002; 2(3): 215–227.
11. Janssens R.M.J., Brus L., Cahill D.J., Huirne J.A.F., Schoemaker J., Lambalk C.B. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum. Reprod. Update* 2000; 6(5): 505–518.
12. Mo Y., Peng P., Zhou R., He Z., Huang L., Yang D. Regulation of gonatropin-releasing hormone receptor I expression in the pituitary and ovary by a GnRH agonist

- and antagonist. *Reprod. Sci.* 2010; 17(1): 68–77.
13. Kiesel L.A., Rody A., Greb R.R., Szilágyi A. Clinical use of GnRH analogues. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2002; 56(6): 677–687.
14. Broqua P., Riviere P.J.-M., Conn P.M., Rivier J.E., Aubert M.L., Junien J.L. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist-degarelix. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 301(1): 95–102.
15. Pinski J., Lamharzi N., Halmos G. i wsp. Chronic administration of LHRH antagonist cetrorelix decreases gonadotrophes responsiveness and pituitary LHRH receptor messenger ribonucleic acid in rats. *Endocrinology* 1996; 137(8): 3430–3436.
16. Hirota Y., Tachibana O., Uchiyama N. i wsp. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its receptor in human meningiomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009; 111(2): 127–133.
17. Szepeshazi K., Schally A.V., Halmos G. LH-RH receptors in human colorectal cancers: unexpected molecular targets for experimental therapy. *Int. J. Oncol.* 2007; 30(6): 1485–1492.
18. Keller G., Schally A.V., Gaiser T., Nagy A., Baker B., Halmos G., Engel J.B. Receptors for luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) expressed in human non-Hodgkin's lymphomas can be targeted for therapy with the cytotoxic LHRH analogue AN-207. *Eur. J. Cancer.* 2005; 41(14): 2196–2202.
19. Gründker C., Schlotawa L., Viereck V., Eicke N., Horst A., Kairies B., Emons G. Antiproliferative effects of the GnRH antagonist cetrorelix and of GnRH-II on human endometrial and ovarian cancer cells are not mediated through the GnRH type I receptor. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151(1): 141–149.
20. Ravenna L., Salvatori L., Morrone S. i wsp. Effects of triptorelin, a gonadotropin-releasing hormone agonist, on the human prostatic cell lines PC3 and LNCaP. *J. Androl.* 2000; 21(4): 549–557.