

1 Prinzipien und Mechanismen der para- und autokrinen Regulation

1.1 Grundlagen der parakrinen, autokrinen und intrakrinen Regulation endokriner Organe*

JOSEF KÖHRLE

Discovery is to see what everybody else has seen,
and to think what nobody else has thought.
(Albert Szent-Györgyi, Nobelpreisträger)

Inhaltsverzeichnis	
1.1.1	Die klassische Hormondefinition und ihre Grenzen 3
1.1.2	Besondere Formen hormoneller Sekretion 7
1.1.2.1	Neuroendokrine Sekretion 7
1.1.2.2	Parakrine Sekretion und Wirkung von Hormonen 8
1.1.2.3	Autokrine Sekretion und Wirkung von Hormonen 9
1.1.2.4	Juxtakrine Sekretion und Wirkung von Hormonen 10
1.1.2.5	Intrakrine Sekretion und Wirkung von Hormonen 10
1.1.2.6	Experimentelle Ansätze zum Nachweis para-/autokriner Regulation 11
1.1.3	Komponenten und Beispiele hypophysärer lokaler Hormonregulation 12
1.1.3.1	Zentrale Rolle der Follikulostellarzellen für die hypophysäre para-/autokrine Regulation 12
1.1.3.2	Regulation der FSH-Sekretion als exemplarisches Beispiel kombinierter endokriner, parakriner und autokriner Regulation in der Adenohypophyse 13
1.1.3.3	Para-, auto- und intrakrine Regulation der Hypophysen-Schilddrüsenhormon-Achse 14
1.1.4	Para- und autokrine Regulation endokriner Systeme 17
1.1.4.1	Para-/autokrine Regulation der Schilddrüse 17
1.1.4.2	Auto-/parakrine Regulation im Gastrointestinaltrakt 18
1.1.5	Funktionelle Expression para-, auto- und intrakriner Regulationssysteme in verschiedenen Geweben und Organen 19
1.1.6	Literatur 21

1.1.1 Die klassische Hormondefinition und ihre Grenzen

Hundert Jahre nach Prägung des Begriffes Hormon (*ορμον*, griechisch, steht für: antreibend, anregend, in Bewegung setzend) durch E.H. Starling 1905 (Starling 1905) und nach der Beschreibung der ersten Hormone, z.B. Sekretin (ebenfalls durch Starling und Bayliss 1902; siehe Übersicht in Henderson 2005), später Insulin, Thyroxin, Steroide u. a. in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts, hat sich eine grundlegende Änderung des Konzeptes und des Verständnisses hormoneller Regulation und Steuerung entwickelt. Endokrinologie im Jah-

re 2005 ist nicht mehr die klassische „Drüsenwissenschaft“ des letzten Jahrtausends, sondern hat sich zu der *biologischen Kommunikations- und Informationswissenschaft* par excellence gewandelt. Der modernen Definition entsprechend sind Hormone hochwirksame biologische Signalsubstanzen, die ihren Informationsgehalt über Rezeptormoleküle oder andere biochemische Zielstrukturen durch molekulare Wechselwirkungen an nachgeschaltete responsive Systeme übertragen und dadurch eine spezifische biologische Antwort auslösen (Tabelle 1.1.1). Mit diesem Verständnis erfüllen Hormone als Signalsubstanzen nicht mehr alle Definitionen des klassischen Hormonbegriffes und sind somit auch nicht mehr klar von den drei anderen klassischen Informationsübertragungssystemen abzugrenzen, was beteiligte Moleküle und Strukturen, Übertragungswege und -mechanismen, Aktivierung und Inaktivierung von Stoffwechselwegen, Regulations- und Steuermechanismen angeht. Somit gibt es heute eine Vielzahl von Überschneidungen über die Neuroendokrinologie mit der neuronalen Informationsübertragung, über

* Die Anfertigung dieses Kapitels und die Mitherausgabe dieses Bandes wurde ermöglicht durch die großzügige Drittmittelunterstützung des Instituts und der Arbeitsgruppe des Autors im Rahmen des Projektes EnForCé, das durch die Technologiestiftung Berlin und den Zukunftsfonds Berlin gefördert wird sowie durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG, Bonn.

Tabelle 1.1.1. Hormoneller Informationstransfer. Gegenüberstellung der klassischen und der modernen Endokrinologie als Wissenschaft der biologischen Informationsübertragung oder biologischer Kommunikationswissenschaft

Klassische Endokrinologie	Moderne Endokrinologie
Glanduläre Hormonsynthese und -sekretion	Glanduläre oder zelluläre Synthese von Vorstufen
Stimulierte Freisetzung und Transport über das Blut	Konstitutive, pulsatile, rhythmische Freisetzung
Zelluläre Aufnahme und Wirkung	Regulierte zelluläre Aufnahme (Transporter) bzw. Wirkung Prozessierung in Zielzellen
Klassische Membran- oder Kernrezeptoren und Signaltransduktion	Rezeptoren und Modulatoren Regulierte Inaktivierung in Nichtzielzellen
Endokrine Regulation	Para-, auto-, juxta-, intrakrine Regulation

Tabelle 1.1.2. Klassische charakteristische Eigenschaften und Abgrenzung zwischen Zytokinen und Hormonen

	Zytokine	Hormone
Synthese	Zahlreiche verschiedene Zelltypen	Ein spezialisierter sekretorischer Zelltyp (Drüse)
Eigenschaft	Redundant, pleiotrop	Eine bevorzugte Funktion
Zielzellen	Zahlreiche	Einige, spezialisierte
Wirkweise	Autokrin, parakrin, juxtakrin, selten endokrin	Endokrin, über die Blutbahn
Substanzklassen	Peptide, Proteine	Aminosäurederivate, Peptide, Proteine, Lipidderivate

Wachstumsfaktoren, Zytokine und Gewebshormone (Tabelle 1.1.2.) mit der immunologischen Informationsübertragung und nicht zuletzt über nutritive Komponenten und Metabolite mit der klassischen Biochemie und Physiologie. So wurden z. B. in der letzten Dekade eine Reihe von Rezeptoren für Metabolite des Zitratzyklus, für Nahrungsinhaltsstoffe und verschiedene Bausteine der Biomoleküle beschrieben, die in die zelluläre und systemische Regulation des Stoffwechsels und Energiehaushalts und die Regulation der Körperfunktion eingreifen (z. B. Succinat) (He et al. 2004).

Grundelemente auch des modernen Hormonbegriffes bleiben jedoch erhalten: das Hormon (first messenger) bindet an einen spezifischen Rezeptor, der die biologische Information an ein

nachgeschaltetes signalübertragendes zelluläres System überträgt, welches im Falle von Membranrezeptoren (in der Regel) second messenger bildet. Diese wiederum leiten die Information an (meistens) zelluläre Zielmoleküle (z. B. Enzyme, Ionenkanäle, Transkriptionsfaktoren) weiter, die ihre Aktivität daraufhin entsprechend der Konzentration, Art und zeitlichen Muster der Hormonwirkung an der Zelle verändern. Hormone, die als Liganden intrazellulärer Rezeptoren an die DNA des Zellkerns *und* der Mitochondrien (!) binden, modulieren (stimulieren oder hemmen!) in der Regel als Liganden von Transkriptionsfaktoren die Expression hormonresponsiver Gene. Hierbei kommt es zu vielfältigen Wechselwirkungen zwischen hormoneller, neuronaler, nutritiver, immunologischer und mechanischer Signalübertragung, sog. „cross-talk“ verschiedener Signaltransduktionskaskaden, die sich teilweise verstärken oder antagonisieren können. Somit resultiert die „Hormonantwort“ einer Zelle aus der hormonellen Stimulation, dem Rezeptorbesatz, der Ausstattung mit Komponenten der Signalübertragung und der begleitenden Exposition der betreffenden Zellen gegenüber anderen, nichthormonellen Signalen. Oft wirken dabei mehrere Hormone auf eine Zielzelle, wobei es dann zu permissiven, synergistischen oder antagonistischen Effekten kommen kann.

Veränderungen des klassischen Hormonbegriffes deuteten sich schon sehr früh in der endokrinologischen Forschung an. Das Ehepaar Ernst und Berta Scharrer (Schüler des Nobelpreisträgers Karl von Frisch) entdeckten bereits in den 30er Jahren Sekretgranula in hypothalamischen Neuronen und postulierten deren direkte Sekretion in die Portalgefäße, stießen jedoch mit diesem Konzept auf erbitterten Widerstand sowohl der neurologischen als auch der jungen endokrinologischen Fachwelt. Heute ist dieses Prinzip der neuroendokrinen Sekretion eine akzeptierte zentrale Komponente zum Verständnis vieler endokriner Regelkreise auf der Ebene des Hypothalamus (Releasing-Hormone oder „Liberine“) und der Hypophyse („Tropine“) (Guillemin 2005), aber neuroendokrine Sekretion ist auch ein Schlüsselprinzip im größten endokrinen System, dem Gastrointestinaltrakt. Auch das vom Nobelpreisträger Henry H. Dale formulierte Postulat „one cell – one messenger“, entwickelt bei seinen Untersuchungen zur Oxytocinwirkung von Hypophysenextrakten und zur Funktion von Acetylcholin bei der neuromuskulären Erregungsübertragung, war zunächst konzeptionell bei der Identifizierung vieler neuroendokriner aktiver Neurone und ihrer neuroendokrinen Peptidhormone oder

von Aminosäuren abgeleiteten Transmitter sehr hilfreich, war jedoch wie andere Dogmen in Wissenschaft, Religion und Gesellschaft nicht von Bestand, sondern hat zum Teil sogar den Wissenschaftsfortschritt behindert. Heute gehen wir eher von einer Pluripotenz, wenn nicht gar in der Ära der Stammzellforschung, von einer Totipotenz, zumindest jedoch von einer großen Plastizität vieler endokrin aktiver und anderer Zellen aus. Abhängig vom Proliferations- und Differenzierungsstand sind die Zellen in der Lage, mehrere Komponenten mit Signalfunktion zu produzieren, speichern und reguliert oder konstitutiv zu sezernieren, wobei mit zunehmender Differenzierung und Einbindung in einen Zell- oder Gewebeverband (Parenchym, Epithel, Organ, endokrin aktive Drüse) die Spezialisierung in Richtung einer oder mehrerer Sekretionsfunktionen die Regel ist. Jedoch ist auch für die Aufrechterhaltung dieses Differenzierungszustandes eine kontinuierliche Regulation und Kontrolle durch das System des Organismus und der benachbarten Zellen erforderlich: „maintenance of differentiation requires continuous regulation“ (Helen Blau, Blau u. Baltimore 1991).

Für diese kontinuierliche lokale und systemische Kommunikation und Funktion der Zellen und ihres Organismus ist das von Claude Bernard 1872 formulierte Prinzip des „milieu intérieur“ essentiell als regulatorische Komponente, die eine lokale vom System unabhängige Funktion und Steuerung ermöglicht, gewissermaßen eine Grundvoraussetzung für autokrine und parakrine Regulation unter Kontrolle des endokrinen Systems in einer sich verändernden und immer neu herausfordernden Umgebung. Nur mit Hilfe dieser kontinuierlichen Kommunikation zwischen Zellen, Geweben und Organen können die physiologischen Aufgaben in komplexen Organismen gemeistert werden.

Das von Walter B. Cannon 1932 beschriebene Prinzip der Homöostase, die Tendenz des Organismus ein Fließgleichgewicht (steady state) aufrechtzuerhalten, erwies sich zunächst als sehr fruchtbar für die Entwicklung der Endokrinologie (Cannon 1932), hat andererseits jedoch das Verständnis endokriner Funktions- und Regulationsprinzipien deutlich erschwert. Viele der hormonellen Sekretions-, Funktions- und Steuerungsvorgänge basieren gerade auf episodischen, pulsatilen, zirkadianen, monatlichen, jahreszeitlichen und insbesondere auch entwicklungs- und altersabhängigen Schwankungen der informationsübertragenden Hormone und Signalsubstanzen, so dass geradezu die Auslenkung und Abweichung von der Steady-state-Konstellation ein entscheidendes Moment der Funktion und

Wirkung darstellen. Hier haben die Entwicklungen der Kybernetik und der Bioinformatik der letzten Jahre, z.B. durch Einbeziehung von (neuronalen) Netzwerkmodellen und Chaostheorie wichtige neue Impulse zum besseren Verständnis, zur Interpretation der gemessenen Hormonparameter und auch zu neuen Ansätzen der Intervention gebracht.

Die ersten endokrinologischen Erkenntnisse basierten auf dem bereits 1849 von Arnold Berthold in Göttingen am Beispiel der Kastration von Hähnen beschriebenen und praktizierten Prinzip der Entfernung und Retransplantation endokriner Organe bzw. Ersatz derselben durch Gabe bioaktiver Extrakte daraus (Berthold 1849). Diese Ansätze wurden später zum Teil jedoch partiell diskreditiert durch den französischen Arzt Charles Brown-Séquard, der sich im Alter von 72 Jahren selbst Testesextrakte verschiedener Spezies verabreichte und deren vermeintliche Wirkung wortreich beschrieb, jedoch geht man heute davon aus, dass es sich bei diesen wässrigen Extrakten nur um Placeboeffekte handeln konnte. Erst die Isolierung, chemische und pharmakologische Charakterisierung und in den meisten Fällen erfolgreiche chemische oder rekombinante Totalsynthese der aktiven Hormonformen und ihrer Analoga ermöglichte die systematische Analyse der endokrinen Regulation und Funktion. Mit der enormen und exponentiellen Entwicklung der Biowissenschaften, Bioanalytik, Bioinformatik und neuer Bioassays stehen nun die Methoden und Konzepte zur Verfügung, die es erst erlauben, auf zellulärer, subzellulärer und molekularer Ebene Bildung, Freisetzung, Wirkung und Stoffwechsel der in niedrigsten Konzentrationen höchst wirksamen endokrin, parakrin, autokrin oder intrakrin aktiven Informationsüberträger, der Hormone, nachzuweisen und zu verstehen. Das Konzept der endokrinen Signalübertragung unter Nutzung hochspezifischer Rezeptormoleküle und nachgeschalteter Informationsüberträger hat sich als extrem erfolgreiches Paradigma der modernen Lebenswissenschaften erwiesen, illustriert z.B. dadurch, dass Hormon- und andere Rezeptoren sowie die nachgeschalteten Informationsübertragungssysteme zu den aussichtsreichsten Zielstrukturen der gegenwärtigen Entwicklung von Pharmaka gehören und Prinzipien der hormonellen Signalübertragung und -erkennung die Grundlagen für die Entwicklung innovativer Nanotechnologien (z.B. Biosensoren) liefern.

Die klassische Hormondefinition erfordert die regulierte Synthese und Freisetzung einer biologisch hochaktiven Substanz aus spezialisierten, sekretorisch aktiven Zellen, lokalisiert in einer Drüse

ohne Ausführungsgang, in die Blutbahn, über die sie Zielorgane und Zielzellen erreicht (Abb. 1.1.1 a). Dort entfaltet diese Substanz, das Hormon (First messenger), nach Wechselwirkung mit spezifischen Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder innerhalb der Zelle spezifische biologische Wirkungen, die der Struktur und Konzentration des Hormons entsprechen. Im Gegensatz zur eigentlichen Bedeutung des Hormonbegriffes können diese Wirkungen auch hemmend sein, was für zunehmend mehr Prozesse beschrieben wird. Die Hormonwirkung wird durch biochemische Veränderung, in der Regel durch Abbau der Hormone, beendet. Die biologischen Halbwertszeiten der Hormone sind sehr variabel und reichen von Sekunden, über Minuten und Stunden zu Tagen, wenn die Hormone an Bindungs- oder Verteilerproteine im Blut gebunden sind. Als biologisch wirksam wird die freie, nicht proteingebundene Hormonform betrachtet (Mendel 1989). Eine Speicherung des von der produzierenden Zelle gebildeten Hormons in sekretorischen Vesikeln ist nicht obligat (siehe Steroidhormone, die auf Bedarf synthetisiert und ohne Speicherung sezerniert werden), der Transport der Hormone zum Zielorgan kann frei (bei einigen Peptid- und Proteohormonen und Katecholaminen) oder proteingebunden (in der überwiegenden Zahl der Peptid- und Proteohormone sowie der niedermolekularen Hormone) erfolgen.

Klassische Hormone gehören verschiedenen Substanzklassen der Biomoleküle an, in der Regel sind sie von Aminosäuren und Lipiden abgeleitet, Derivate der Kohlenhydrate oder Nukleinsäuren werden nicht zu den klassischen Hormonen gerechnet. Der Signalcharakter gasförmiger Moleküle, NO und CO bei Tieren oder Äthylen bei Pflanzen, ist erst seit kurzem bekannt.

Viele Aspekte und Details der einzelnen Schritte der Synthese, der Sekretion ins Blut, des Transports und der Verteilung der Hormone im Blutkreislauf, des Erreichens der Zielzellen und der Beendigung der Hormonsignalübertragung sind trotz enormer Fortschritte der Molekular- und Zellbiologie noch weitgehend unbekannt. Während die Regulation der Hormonachsen und Rückkopplung sowie die Interaktion zwischen Hormonen und Rezeptoren und die nachgeschaltete Signalübertragung schon so genau analysiert sind, dass eine Reihe von hochspezifischen Hormonanaloga und verwandten Pharmaka in der Diagnostik oder Therapie erfolgreich eingesetzt werden, bestehen über essentielle Schritte der klassischen Hormondefinition nur rudimentäre Vorstellungen, z. B.

- Wie überwinden Hormone den interstitiellen Raum und die Zellmembranen zwischen produzierender Zelle, Kapillarbett und Zielzelle?
- Wie werden bei sehr niedrigen Hormonkonzentrationen im Blut und regelhafter Bindung fast

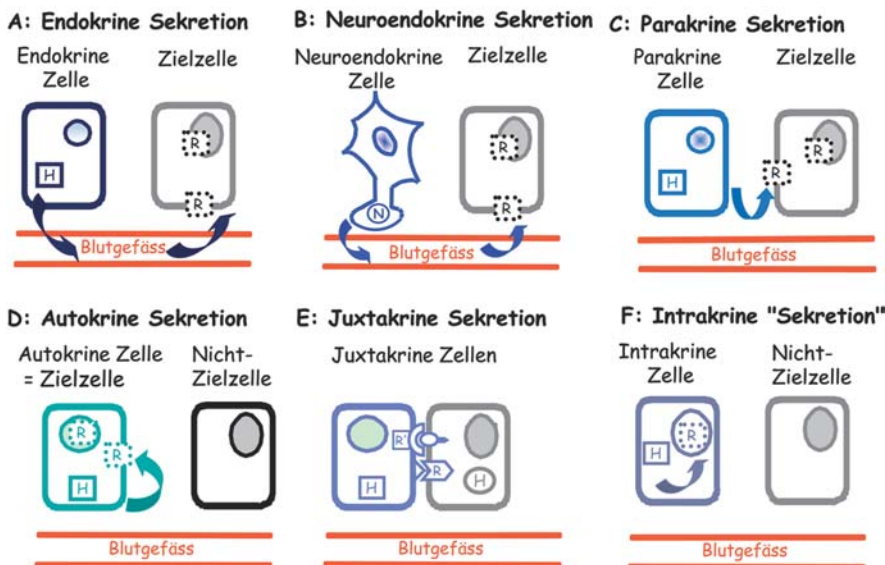


Abb. 1.1.1 A–F. Schematische Darstellung der hormonellen Regulation durch das endokrine System und der verschiedenen Formen der Hormonsekretion und Wirkung. A Endokrine Sekretion, B neuroendokrine Sekretion, C parakrine Sekretion, D autokrine Sekretion, E juxtakrine Sekretion,

F intrakrine „Sekretion“. H: Hormon, N: Neuropeptid, R: Rezeptor. Nichtzielzellen sind dadurch charakterisiert, dass sie keine Hormonaufnahme- oder Rezeptorsysteme exprimieren oder dass sie aktive Liganden inaktivieren, bevor eine Rezeptorbindung erfolgen kann

aller Klassen von Hormonen an spezifische und hochaffine Bindungs- und Verteilungsproteine signifikante Konzentrationen an Zielzellen erreicht?

- Wie werden Hormone, hochpotente Biomoleküle, reguliert in Zielzellen aufgenommen, mit oder ohne ihre Bindungsproteine, nach dem Prinzip des trojanischen Pferdes oder, wie von Carl Mendel postuliert, nur als freie Hormone (Mendel 1989)?
- Wie werden Nichtzielzellen vor einer unangemessenen Exposition in Konzentration, Zeit und Ort vor diesen hochpotenten Signalsubstanzen geschützt?
- Wie werden die Hormonsignale beendet, werden Rezeptor-Hormon-Komplexe inaktiviert, erfolgt nur eine einfache Dissoziation der Komplexe, werden diese hochpotenten Substanzen in einem „nachhaltigen“ Prozess wiederverwendet wie manche Rezeptoren, werden diese Signale proteasomal oder lysosomal terminiert?

Abgesehen von diesen Fragen ergab sich schnell mit der Entwicklung und Prüfung der sehr fruchtbaren Hypothesen hormoneller Signaltransduktion und Regulation vieler Lebensvorgänge die Notwendigkeit, das ursprüngliche Konzept der klassischen Hormondefinition zu erweitern und so weit zu fassen, dass heute die Grenzen zur Neurobiologie, Immunologie, Physiologie, Pharmakologie, Ernährungswissenschaft und verschiedenen Zweigen der Biochemie so verwischt worden sind, dass die moderne Endokrinologie eine echte Systembiologie, die „interdisziplinärste“ Lebenswissenschaft geworden ist. Hormone gibt es in Organismen ohne Blutkreislauf, nämlich den Pflanzen. Die Feinregulation der hormonellen Wirkung erfolgt über para-, auto-, juxta- und intrakrine Mechanismen, Hormonbestimmungen im Blut erlauben teils nur (noch) grobe, gewissermaßen integrale Aussagen über Funktion oder Fehlfunktion einer bestimmten Hormonachse. Surrogatparameter, Biomarker und Analyse von Endpunkten der Hormonwirkung sind erforderlich, um die Funktion oder Hormonantwort eines bestimmten Organs oder eines Zelltyps zu erfassen, etwa bei vielen Konstellationen von Hormonresistenzen, die wie z.B. die Insulinresistenz Grundlage sogar von Volkskrankheiten wie dem Diabetes mellitus Typ 2 sind. Hierbei erwies sich die Erweiterung des klassischen Hormonbegriffs als sehr fruchtbar und erlaubt heute sogar die Entwicklung selektiver Rezeptormodulatoren (z.B. SERM), gewebespezifischer Hormonanaloga (z.B. Renin-Angiotensin-System) oder tumorspezi-

fischer Diagnostika und Therapeutika (z.B. Soma-tostatinanaloga).

1.1.2 Besondere Formen hormoneller Sekretion

1.1.2.1 Neuroendokrine Sekretion

Die Entdeckung von Sekretgranula in bestimmten hypothalamischen Neuronen der europäischen Elritze (ein Fisch) in den 20er Jahren stimulierte das Ehepaar Scharrer, systematisch das Konzept der neuroendokrinen Sekretion gegen erhebliche Widerstände zu entwickeln. Durch ihre beharrlichen systematischen Arbeiten ist heute allgemein anerkannt, dass bestimmte Neurone in Sekretgranula gespeicherte Signalsubstanzen, nämlich Hormone, direkt nach ihrer Stimulation in die Blutbahn sezernieren (Abb. 1.1.1b) und nicht wie typische Neurone in den synaptischen Spalt abgeben.

Remember, synaptic chemical transmission wasn't even known at the time of our first neurosecretion publications. The idea that neurons may be capable of dispatching neurohormonal, or blood-borne signals, an activity previously associated only with endocrine cells, met with powerful resistance
(Berta Scharrer, zit. in „On journeys well traveled“ in Millen 1989).

Diese neuroendokrin aktiven Neurone weisen typische Neuroneigenschaften auf wie ein verlängertes Axon, Dendriten und Synapsen, sie sind auch außerhalb des ZNS, z.B. im gesamten Gastrointestinaltrakt, lokalisiert, und ihre Granula enthalten in der Regel mehrere hormonell aktive Substanzen, zum Teil auch typische Neurotransmitter einschließlich (Di-)Nukleotidderivaten (Jankowski et al. 2005), die als sog. Alarmhormone wirken können (Kap. 1.8). Die Details der morphologischen und zellbiologischen Vorgänge zwischen regulierter Abgabe des hochwirksamen Inhalts der Sekretgranula der neuroendokrinen Zellen und Übergang der Neurohormone in die Blutbahn sind unzureichend bekannt. Jedoch erlaubt der Einsatz bestimmter Katheter und sensitiver Messverfahren den Nachweis pulsatiler Sekretion der Neurohormone z.B. aus hypothalamischen Strukturen in das Portalgeflecht der Adenohypophyse oder den Nachweis der Freisetzung von Neurohormonen aus (ektopischen) neuroendokrin aktiven Tumoren. Die Arbeiten von Geoffrey W. Harris lieferten den Nach-

weis der Kontrolle des Hypophysenvorderlappens durch humorale, über das Blut übertragene hypothalamische Faktoren, die Releasing-Hormone. So führt die mechanische Unterbrechung der Kommunikation durch den Hypophysenstiel zur verringerten Sekretion der Hypophysenhormone Wachstumshormon (GH), Follikel stimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH), Thyreoida stimulierendes Hormon (TSH) und adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und zur erhöhten Sekretion von Prolaktin (PRL) und Melanozyten stimulierendem Hormon (MSH). Eine Transplantation der Hypophyse unter die Nierenkapsel hat ähnliche Auswirkungen auf die hypophysäre Sekretionsaktivität, während eine elektrische Stimulation bestimmter Hypothalamuskerns ebenfalls die Veränderung der Hypophysenhormonsekretion hervorruft. Trotz dieser und vieler nachfolgender Experimente sind noch nicht alle adenoypophysären Regulatoren identifiziert, z. B. der postulierte Prolaktin-Releasing-Faktor.

1.1.2.2 Parakrine Sekretion und Wirkung von Hormonen

Die nächste Erweiterung der klassischen Hormondefinition ergab sich mit dem Nachweis, dass viele Hormon produzierende Zellen ihr Produkt nicht in die Blutbahn abgeben, sondern in den intersti-

tiellen Spalt, von wo aus benachbarte Zellen erreicht werden und, soweit sie Rezeptoren für die gebildeten Hormone haben, davon reguliert werden können. Der Nachweis dieses parakrinen Sekretions- und Wirkprinzips (Abb. 1.1.1 c), nämlich regulatorische Beeinflussung benachbarter Zellen, stellt extrem hohe Anforderungen an die Analytik und erfordert genaue Kenntnis über Hormon, Rezeptor, nachgeschaltetes Signalübertragungssystem sowie Endpunkte der Hormonwirkung, um dieses Regulationsprinzip von der klassischen endokrinen Regulation unter Einbeziehung des Weges über die Blutbahn unterscheiden zu können (Abb. 1.1.1 c). Viele der autokrinen Regulationssysteme konnten erst mit aufwendigen In-vitro-Zell- und Organkulturmodellen und hochsensitiver Analytik einschließlich moderner bildgebender Verfahren sowie molekularbiologischer Technologien wie der PCR-Reaktion und der In-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden. Wichtige Meilensteine wurden hier mit der Etablierung von Kokulturen oder Reaggregatkulturen unterschiedlicher endokrin aktiver Zelltypen der Hypophyse in der Arbeitsgruppe von Denef erreicht (Allaerts et al. 1990; Denef et al. 1989; Denef 1994; Houben u. Denef 1990). Diese systematische Analyse der essentiellen para- und autokrinen Funktion der hypophysären Follikulostellarzellen (Abb. 1.1.2) (Herkenham 2005) ist leider noch heute in kaum einem Lehrbuch der Neuroanatomie oder Endokrinologie zu finden.

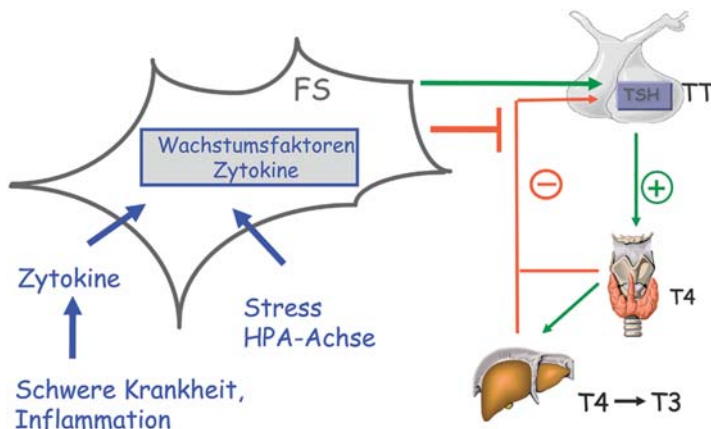


Abb. 1.1.2. Rolle der Follikulostellarzellen (FS-Zellen) der Adenoypophyse in der Vernetzung zwischen Endokrinium, Immunsystem und Stresshormonachse. Durch Einflüsse der Stresshormon-HPA-Achse und des Immunsystems (schwere Krankheit, Entzündung) werden in FS-Zellen lokal Wachstumsfaktoren und Zytokine gebildet, welche die Hormonbildung und Freisetzung in der Adenoypophyse beeinflussen. In thyrotropen (TT-)Zellen der Adenoypophyse wird die Produktion von TSH durch Interleukin-6 inhibiert und

durch Wachstumsfaktoren stimuliert. Die hypophysäre Thyrotropin-(TSH-)Bildung steht unter negativer Rückkopplung durch Schilddrüsenhormone. In thyrotropen Zellen wird durch die lokale exprimierte 5'-Deidoase-Enzyme das Prohormon T_4 zum aktiven T_3 umgewandelt. Faktoren der FS-Zellen modulieren die Deiodase-Aktivität und können so die negative Rückkopplung unterbrechen. Die T_3 -Bildung aus T_4 durch die Typ-I-5'-Deiodase ist bei schweren Erkrankungen ebenfalls verringert (Nieder- T_3 -Syndrom)

Die Follikelstanzellen stellen mindestens 10% der hypophysären Zellen und sind die entscheidenden Kommunikatoren zwischen dem endokrinen und dem Immunsystem auf der Hypophysenebene. Durch die regulierte Produktion und Freisetzung wirksamer Zytokine und Wachstumsfaktoren sowie die Expression von funktionellen Hormonrezeptoren, z. B. TSH-Rezeptor (Brokken et al. 2005; Prummel et al. 2004), sind sie nicht nur an der Regulation der hypophysären Hormonfreisetzung beteiligt, sondern erfüllen durch ihre topologische Anordnung zwischen den Hormon produzierenden und kapillaren Zellen selbst Informationsübertragungsfunktionen. Parakrine Wechselwirkungen sind insbesondere während der Entwicklung und Differenzierung der endokrinen Organe von zentraler Bedeutung bei der Wanderung der primordialen endokrinen Zellen zu ihrer endgültigen Position (vgl. Schilddrüsen- oder Gonadenentwicklung) oder bei der Differenzierung der komplexen endokrinen Drüsen wie z. B. Hypophyse oder Langerhans-Inseln des Pankreas (Jones et al. 1990; Matera 1996; Payne u. Hales 2004; Pazos-Moura et al. 2003; Rindi et al. 2004). Störungen und Fehlregulationen parakriner Regelkreise werden vor allem auch im Rahmen der Tumorgenese, Proliferation und Metastasierung beobachtet (Abb. 1.1.3) (Anderson et al. 2004). Parakrine Regulationsmuster werden auch außerhalb von hormonregulierten Prozessen beobachtet, z. B. in der Immunologie und Biochemie. Eigentlich stellt die neuronale Signalübertragung einen typischen parakrinen Prozess dar (Kap. 2.1). Für die parakrine Regulation gelten die gleichen Kriterien wie für die endokrine Regulation: Geregelte Freisetzung einer biologisch aktiven Substanz in den interstitiellen Raum, Bindung an einen spezifischen Rezeptor in benachbarten Zielzellen, Auslösung einer nachgeschalteten biologischen spezifischen Antwort adäquat zur Art, Konzentration und zeitlichen Produktion des ersten Botenstoffes, des parakrin aktiven Hormons. Viele dieser Kriterien sind unter In-vivo-Bedingungen bisher nur schwer, zum Teil noch gar nicht nachzuweisen.

1.1.2.3 Autokrine Sekretion und Wirkung von Hormonen

Analog und in Fortführung der Beschreibung der parakrinen Hormonsekretion gibt es klare Daten und Hinweise auch für eine autokrine Form der Sekretion und Wirkung bestimmter Hormone (Abb. 1.1.1 d), definiert durch Wirkung des von ei-

ner Zelle ins Interstitium sezernierten Hormons zurück auf die gleiche, das Hormon produzierende Zelle (oder den gleichen Zelltyp im gleichen Zellverband). Hierbei wird ebenfalls vorausgesetzt, dass die betreffende Zelle Rezeptoren und nachgeschaltete Signalübertragungssysteme für dieses „eigene“ Hormon besitzt und dass dadurch wiederum eine dem Signal angemessene Antwort ausgelöst wird. Dabei kann es zu einem lokalen positiven oder negativen Feedback kommen, die Antwort kann dabei aber auch die Empfindlichkeit dieser Zelle für andere Signale modulieren. Wiederrum erfordern die Nachweise solcher Signal- und Reaktionsketten aufwendige und hochsensitive Analytik, gelingen oft nur in isolierten Zellkulturmodellen und sind schwer mit In-vivo-Modellen und Analysen zu dokumentieren. Allerdings konnte insbesondere für viele Fragestellungen in der Tumor- und Entwicklungsendokrinologie autokrine Regulation plausibel dokumentiert oder nachgewiesen werden (Abb. 1.1.3). Ähnlich wie beim Nachweis parakriner Regulation ist auch hier der Einsatz spezieller Mikrotechniken wie z. B. Mikrodialyse etwa im Ovar (Abb. 1.1.4), elektrophysiologischer Verfahren, Mikroinjektion und Monitoring rekombinanter Sensorzellen sowie empfindlicher molekularbiologischer Verfahren erforderlich, um

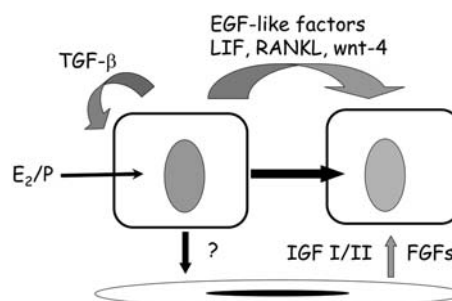


Abb. 1.1.3. Möglicher endokriner Mechanismus, durch den Steroidhormone die Proliferation des normalen humanen Mammaepithels über Bildung para- und autokriner Faktoren stimulieren. Östrogen (E) und Progesteron (P) wirken auf Zellen mit entsprechender Rezeptorausstattung, die mit Synthese und Sekretion parakriner/juxtakriner Faktoren reagieren. Diese beeinflussen die Proliferationsaktivität benachbarter teilungsfähiger Epithelzellen. Verschiedene experimentelle Systeme zeigen die Beteiligung von Mitgliedern der Familie der „epidermal growth factors“ (EGF) zusammen mit „leukaemia inhibitory factor“ (LIF), „receptor activator of NF- κ B ligand“ (RANKL) und Mitgliedern der Wiggless-type-(wnt-)Familie als epithelial gebildete Mediatoren der Steroidhormonwirkung. Stromale Faktoren, wie „insulin-like growth factor 2“ (IGF-2), und Mitglieder der Fibroblast-growth-factor (FGF-)Familie spielen wohl auch eine Rolle bei der Steroidhormonwirkung auf das Mammaepithel. (Mod. nach Anderson u. Clarke 2004)

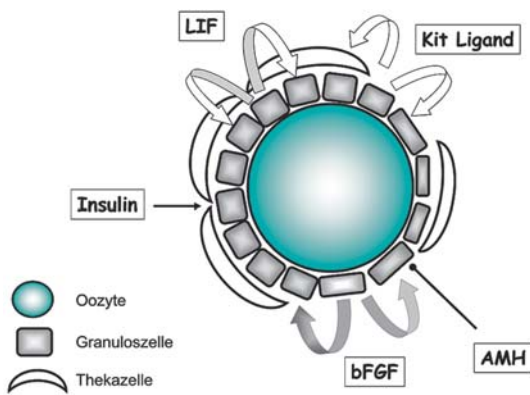


Abb. 1.1.4. Zell-Zell-Wechselwirkungen beim Übergang vom primordialen zum primären Follikel. Kit-Ligand (KL) und „leukemia inhibitory factor“ (LIF) werden von Granuloszellen gebildet und wirken parakrin auf die Oocyte. KL stimuliert die Rekrutierung von Thekazellen. Basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) wird durch die Eizelle produziert und wirkt auf somatische Zellen. Insulin ist ein endokrines Hormon, das auf die Eizelle wirkt. Anti-Müller-Hormon (AMH) entsteht in fortgeschritteneren Follikelstadien und hemmt den Übergang von primordialen zum primären Follikel. (Mod. nach Kezele et al. 2002)

In-vitro-Beobachtungen auch im intakten Organismus zu dokumentieren. Viele konzeptionelle und kybernetische Probleme der autokrinen Regulation und ihrer Steuerung durch das benachbarte parakrine oder das übergeordnete endokrine System sind hierbei jedoch noch zu lösen. Die überzeugendsten Informationen zur biologischen Relevanz autokriner Regulation liegen für die Adenohypophyse, Gonadenfunktion, Zellen des Immunsystems sowie Tumorzellen vor (Houben u. Denef 1994; Kezele et al. 2002; Matera 1996; McDuffie et al. 2004; Payne u. Hales 2004; Pazos-Moura et al. 2003).

1.1.2.4 Juxtakrine Sekretion und Wirkung von Hormonen

Ein bisher wenig untersuchter und charakterisierter Spezialfall der parakrinen Sekretion und Wirkung ist die juxtakrine Regulation (Abb. 1.1.1e). Die Besonderheit dieser Konstellation der interzellulären Kommunikation ist, dass sie über Liganden vermittelt wird, die ebenso wie ihre komplementären Rezeptoren auf der benachbarten Zelle in der äußeren Oberfläche der Membran der produzierenden Zelle verankert sind. Typische juxtakrine Regulationsvorgänge spielen sich zwischen Rezeptorkomponenten der Extrazellulärmatrix und sezernierter Zytokine und wachstumsfaktorartiger Hormone ab. Diese hormonelle Regulationsform

lässt sich kaum noch von zellbiologischen Adhäsions-, Kontakt- und Migrationsvorgängen unterscheiden, hat aber wiederum eine große Bedeutung während der Entwicklung (Organogenese, Angiogenese, Nidation des Fetus) sowie in der Tumorbologie und Immunologie (Matrixinvasion, Metastasierung, Homing von Lymphozyten).

1.1.2.5 Intrakrine Sekretion und Wirkung von Hormonen

Das konzeptionell spannendste hormonelle Regulationsprinzip ist die intrakrine Regulation (Abb. 1.1.1f): Der biologisch relevante Rezeptorligand wird innerhalb der Zielzelle gebildet, entfaltet dort seine Wirkung und ist in der Regel außerhalb der betreffenden Zelle nicht direkt nachweisbar, sondern nur durch seine Metabolite und/oder biologischen Effekte zu erfassen. Dieses Regulationsprinzip stellt natürlich auch die höchsten Anforderungen an die Analytik und die Experimente, und viele vermuteten intrakrinen Effekte bedürfen noch der akzeptierten Dokumentation. Biologisch gibt es schon seit langem Hinweise auf dieses wichtige hormonelle Regulationssystem, und insbesondere im Bereich der Wirkungsanalyse von Hormonen mit intrazellulären Rezeptoren, z. B. (Seco-)Steroide, Schilddrüsenhormone, Vitamin-D-Hormone, Retinoide und andere niedermolekulare Liganden, die an Transkriptionsfaktoren binden und deren Aktivität modulieren, gibt es für normale und pathologische Stoffwechselkonstellationen Ergebnisse, welche das Konzept der intrakrinen Hormonbildung und -wirkung stützen. Bereits sehr früh wurde zum Verständnis der Schilddrüsenhormonwirkung insbesondere bei hypothyreoten Konstellationen das Konzept der „hidden pools of T_3 “ entwickelt (Obregon et al. 1979, 1981). Intrazellulär aus zirkulierendem, lokal aufgenommenen oder gebundenem T_4 gebildetes T_3 ist biologisch aktiv, ohne dass es durch Analyse von Blut oder Körperflüssigkeiten erfasst werden kann. Dieses Konzept wurde aus physiologischen Tierexperimenten formuliert, lange bevor die Existenz des Selenoenzyms Typ-II-5'-Deiodase (Dio2) bekannt war, das für den lokalen, intrazellulären Bedarf die Hormonvorstufe T_4 zum thyromimetisch aktiven T_3 umwandelt. Intrakrine Regulationsprozesse ermöglichen auch die langfristige Produktion von Steroiden in hormonabhängigen Tumoren und in der normalen Physiologie der Steroidproduktion und Wirkung (Masamura et al. 1995; Santen et al. 2003) (Abb. 1.1.4). Aber auch im Bereich der Syn-

these und Wirkung von Peptid- und Proteohormonen sind intrakrine Regulationsprinzipien insbesondere während der Entwicklung und Differenzierung und wiederum in der Tumorendokrinologie beschrieben und gut dokumentiert, z.B. für Parathormone-related Peptide (PTHrP) (Fiaschi-Taesch u. Stewart 2003; Labrie et al. 2003).

1.1.2.6 Experimentelle Ansätze zum Nachweis para-/autokriner Regulation

Die klare Definition und Abgrenzung endokriner Regulation von parakrinen oder autokrinen Interaktionen erfordert aufwendige und hochsensitive experimentelle Ansätze, die zunächst leichter *in vitro* mit verschiedenen Zellkulturmodellen nachvollzogen werden können, bevor dann auch der noch aufwendigere *In-vivo*-Nachweis geführt werden kann. Für viele para-/autokrine Effekte steht der klare *In-vivo*-Nachweis noch aus.

Basierend auf Zellkulturmodellen ist ein wichtiger Ansatz der Einsatz und die detaillierte Charakterisierung des Effektes konditionierter Zellkulturmedien auf diese oder andere Zellen. Die regulierte Produktion und Sekretion regulatorischer Faktoren in das Kulturmedium (Konditionierung) bestimmter zu untersuchender Zellen liefert zunächst den Ausgangspunkt für weitere biochemische, analytische und funktionelle Charakterisierung der regulatorischen Komponenten. Diese kann durch klassische Analytik, Einsatz spezifischer neutralisierender Antisera oder mit moderner siRNA- oder mikroRNA-Technologie sowie unter Verwendung von Zelllinien erfolgen, in denen die Expression, Produktion und/oder Sekretion der zu untersuchenden Faktoren mit molekularbiologischen Verfahren verändert ist, z.B. Knock-out-, Knock-down-, Knock-in- oder Überexpressionsmodelle. Mit histologischen und immunologischen Methoden (Immunohistochemie, In-situ-Hybridisierung) kann und sollte danach auch die regulierte Expression der Transkripte und Translationsprodukte dokumentiert werden, gefolgt von funktionellen Tests der produzierten para-/autokrinen Signalsubstanzen in geeigneten Bioassays. Vor allem die hochsensitive Microarray-Technik zur Analyse der Genexpression bringt hier neue Möglichkeiten, da empfindliche Endpunkte und Biomarker veränderter Genexpression und Funktion identifiziert werden können, z.B. wurden in gonadotrophen Hypophysenzellen ca. 200 GnRH-regulierte Gene beschrieben (Kakar et al. 2003). Wie beim konventionellen Nachweis der biologischen Wirksamkeit von

Substanzen müssen auch hier klare Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen, Spezifität und Selektivität der Wirkung, Identifizierung beteiligter Rezeptoren und nachgeschalteter Signaltransduktionssysteme dokumentiert werden. Insbesondere der Einsatz geeigneter kompetitiver Liganden, Agonisten oder Antagonisten ist hilfreich. Der schwierigste Teil des Nachweises para-/autokriner Regulation ist sicher die Beschreibung relevanter para-/autokrin aktiver *In-vivo*-Konzentrationen und Wirkungen im untersuchten Modell und der Nachweis physiologischer Relevanz des Prozesses. Für diese Aspekte bieten pathophysiologische Konstellationen häufig fruchtbare Ausgangspunkte, jedoch gibt es nur sehr wenige klare Nachweise (patho-)physiologisch relevanter definitiver para-/autokriner Regulationsaspekte beim Menschen. Vermehrte Information ergibt sich jedoch in den letzten Jahren durch den erfolgreichen Einsatz rekombinanter Tiermodelle, in denen regulierbar während der Entwicklung oder im adulten Organismus gewebe- oder zellspezifisch bestimmte Komponenten auto-/parakriner oder endokriner Regulation exprimiert werden können, z.B. durch die *cre-lox*-Technologie (Rajewsky et al. 1996).

Für die initiale Beschreibung para-/autokriner Regulation wurden erfolgreich verschiedene Zell- oder Organkulturmodelle etabliert, die mittlerweile breite Verwendung finden. Ausgangspunkt waren zunächst Organperfusionsmodelle, zunächst mit Blut oder Serumkomponenten, teils mit voll synthetischen Medien oder Plasmaersatzkomponenten, die wie z.B. Fluorokarbonmedien hohe O₂-Bindungs- und Transportkapazität aufweisen. Rezirkulation des Perfusionsmediums oder unidirektionale Perfusion kann hier eingesetzt werden, um para-/autokrin sezernierte Faktoren zu gewinnen oder deren Effekte zu untersuchen. Hierbei können auch nach- oder parallelgeschaltete Organe oder Zellen perfundiert werden, und der Einsatz von verschiedenen Membranen oder Filtern (z.B. Größenselektion oder Abtrennung bestimmter biochemischer Substanzklassen) erlaubt erste Hinweise auf die biochemische Natur der aktiven sezernierten und wirksamen Komponenten.

Einen großen technischen Fortschritt brachte die Entwicklung permeabler oder semipermeabler Membranen unterschiedlicher Porengröße mit geeigneten Zellkulturfiltereinsätzen (z.B. Millicell und verwandte Produkte) mit sich, die es erlauben, durch diese Membranen physikalisch getrennte Zellen in Kokultur zu halten und somit die parakrine Sekretion und Wirkung von Komponenten zu testen oder die Kultur eines Zelltyps im kon-

ditionierten Medium anderer (parakrin) oder der gleichen Zellen (autokrin) durchzuführen.

Diese noch immer relativ artifiziellen experimentellen Ansätze können jedoch näher an die In-vivo-Situation angepasst werden, wenn es gelingt, in vitro Organoidkulturen zu etablieren. Dies wurde zum Beispiel erfolgreich mit Reaggregatkulturen von Hypophysenzellen dokumentiert, die ermöglichten, eine Reihe parakriner Regulationswege der Kontrolle der hypophysären Hormonsekretion zu untersuchen und anschließend auch in vivo im Tiermodell zu bestätigen. In diesem Modell werden Hypophysenzellen zunächst mit üblichen Verfahren zum Teil unter Kollagenasebehandlung einzeln und aus ihrem Organverband gelöst und anschließend in geeigneten chemisch definierten (serumfreien) Kulturmedien unter konstanter Rotationsbewegung gehalten. Das Schütteln verhindert eine Anheftung der Zellen an die Kulturschalen und führt zur Reorganisation der Hypophysenzellen in organähnlichen Gruppen (Reaggregaten) zum Teil sogar mit Proliferation der Zellen. Diese Reaggregate enthalten alle Typen Hormon produzierender Zellen und die Follikulostellarzellen. Endothelzellen und die Reorganisation des hypophysären Kapillarsystems konnten jedoch noch nicht nachgewiesen werden. Allerdings hatte die Etablierung des Reaggregatmodells erlaubt, im Gegensatz zu Monolayerkulturen, eine Reihe von Feedback- und parakrinen Regulationsnachweisen zu erbringen, z.B. für die Funktion von „pituitary adenylate cyclase activating peptide“ (PACAP) (Benter et al. 1995) oder für TSH (Baur et al. 1997, 2000; Baur u. Köhrle 1999). Wichtiges Handwerkszeug bei diesen Analysen sind substanzspezifische Antikörper, mit denen durch Immunoneutralisation der lokal gebildeten para-/autokrinen Faktoren Nachweise für deren Beteiligung an regulatorischen Vorgängen geliefert werden können (da Veiga et al. 2004) (Kap. 2.3). Moderne Ansätze zum Nachweis intrakriner Regulation können durch Einsatz spezifischer Inhibitoren der Faktoren oder ihrer Rezeptoren sowie durch antisense RNA, siRNA oder Mikro-RNA verfolgt werden. (Long et al. 1995; Poy et al. 2004).

1.1.3 Komponenten und Beispiele hypophysärer lokaler Hormonregulation

1.1.3.1 Zentrale Rolle der Follikulostellarzellen für die hypophysäre para-/autokrine Regulation

Aus diesen und anderen Untersuchungen mit Hypophysenzellen zeigte sich, dass insbesondere die Follikulostellar-(FS-)Zellen, die >10% der Zellen ausmachen, eine zentrale Funktion nicht nur bei der para-/autokrinen Regulation der Hypophysenfunktion, sondern auch für die strukturelle Organisation der Adenohypophyse haben (Abb. 1.1.2). Die FS-Zellen umfassen und strukturieren gemischte Aggregate der verschiedenen Hormon produzierenden Hypophysenzelltypen, sie bilden ausgedehnte zytoplasmatische Ausläufer und ein vernetztes Geflecht untereinander, das über Gap-Junctions und deren Kanäle kommuniziert, wie z.B. durch Ca^{2+} -Wellen gezeigt werden kann (Allaerts et al. 1996; Danila et al. 2000; Fauquier et al. 2002; Herkenham 2005; Horvath u. Kovacs 2002; Inoue et al. 1992; Soji et al. 1997; Stojilkovic 2001). In den S-100- und GFAP-positiven FS-Zellen ist der Nachweis einer Reihe hochwirksamer Hormone, Wachstumsfaktoren, Zytokine und Signalsubstanzen gelungen, die erwiesenermaßen in die hypophysäre Hormonbildung und Sekretion eingreifen (Kap. 6.2, 2.2 u.a.).

Von besonderer Bedeutung sind die FS-Zellen für die wichtige Interaktion zwischen dem endokrinen und dem Immunsystem. Zum Beispiel stimuliert bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) im Tiermodell die Produktion des Makrophagen inhibierenden Faktors (MIF), der in der Lage ist, die glukokortikoidmedierte Hemmung der LPS-induzierten Zytokinproduktion in Makrophagen zu hemmen. Dadurch wird im Hypophysenvorderlappen über einen lokalen parakrinen Mechanismus die Produktion von ACTH aufrechterhalten, indem die glukokortikoidvermittelte lokale IL-6-Freisetzung gebremst wird (Herkenham 2005). Die entwicklungsbiologische Herkunft bzw. Einwanderung der FS-Zellen in die Adenohypophyse ist noch nicht vollständig geklärt. Eine humane FS-Zelllinie PDFS wurde ebenfalls etabliert, exprimiert Follistatin and Aktivin A, weist einen intakten Aktivin-Signalweg auf und ist damit ein gutes Modell für die Analyse humaner parakriner Hypophysenregulation (Danila et al. 2000).

1.1.3.2 Regulation der FSH-Sekretion als exemplarisches Beispiel kombinierter endokriner, parakriner und autokriner Regulation in der Adenohypophyse

Seit langem ist die unterschiedliche Regulation, Bildung und Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH aus den identischen gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens Gegenstand von Untersuchungen, und erst die Einbeziehung der Konzepte der para- und autokrinen Regulation sowie der Rolle der FS-Zellen konnte einen großen Teil der In-vivo-Befunde sowie auch beachtliche Speziesunterschiede der Regulation erklären. Testosteron unterdrückt und Östradiol erhöht die GnRH-stimulierte LH- und FSH-Sekretion in Rattenhypophysenzellen, während im Affenmodell kein (Dihydro-)Testosteroneffekt und ein biphasischer E2-Effekt beobachtet wird, anfängliche Stimulation gefolgt von starker Suppression. Zum Teil werden diese Effekte durch Regulation der GnRH-Rezeptorexpression erklärt, jedoch spielen hypophysäre Faktoren hier eine regulatorische Rolle (Winters u. Moore 2004). Erst mit der Entdeckung und einem besseren Verständnis der Regulation der lokalen und systemischen Expression und Funktion von Aktivin, Inhibin und Follistatin war die unterschiedliche Regulation und Sekretion von FSH und LH aus den gleichen Zellen möglich (Kap. 6.2). Follistatin ist ein cysteinreiches glykosyliertes monomeres Protein mit sehr kurzer Halbwertszeit, das von allen Hypophysenzellen exprimiert wird und als hochaffines Aktivin bindendes Protein wirkt und dessen Rezeptorbindung verhindert. Aktivin erhöht und Follistatin und Inhibin hemmen selektiv die Expression des FSH β -Gens in gonadotropen Zellen und regulieren die Expression des GnRH-Rezeptors. Aktivin und Follistatin werden von gonadotropen Zellen und FS-Zellen produziert und entfalten ihre para- bzw. autokrinen Effekte lokal. Der Hauptanteil von Inhibin entstammt der testikulären Synthese, in geringem Umfang wird jedoch auch Inhibin lokal in der Adenohypophyse gebildet (Winters u. Moore 2004). Mehr als 50 Jahre lang entzog sich das testikuläre Inhibin der genauen Charakterisierung, und erst mit der nachfolgenden Beschreibung der lokalen und systemischen Wirkungen von Follistatin und Aktivin konnte die 1932 von McCullagh beobachtete Bildung der „Kastrationszellen“ der Adenohypophyse (eine funktionelle Aktivierung und Proliferation der gonadotropen Zellen) erklärt werden (McCullagh 1932).

Mittlerweile ergibt sich folgendes Bild zur selektiven Regulation der FSH-Produktion (Abb. 6.2.3):

Nach Knock-out des Aktivinrezeptors gibt es keine FSH-Sekretion ebenso wie nach Blockade des Aktivinrezeptors durch Inhibin. Wenn Follistatin an Aktivin bindet und damit die Rezeptoraktivierung verhindert, erfolgt ebenfalls keine FSH-Produktion ebenso wie nach Blockade von Aktivin B durch neutralisierende Antikörper. Die intrazelluläre Signalübertragung des Aktivinrezeptors wird über Smad-Proteine vermittelt. Aktivin verstärkt die GnRH-Stimulation der FSH β -Expression, die – vermittelt über den Transkriptionsfaktor Pitx2 – vorwiegend auf die gonadotropen Zellen beschränkt ist. Pitx2 bindet an den FSH β -Promotor und stimuliert die basale und aktivinstimulierte FSH β -Expression.

Aktivin ist damit der in der Adenohypophyse gebildete Faktor, der selektiv die FSH-Synthese und Freisetzung stimuliert und keinen Effekt auf LH aufzuweisen scheint. Änderungen der Expression der einzelnen Komponenten sowie alternativer Proteinformen wie z. B. Follistatin 288 mit unterschiedlicher Wirkung werden für die Änderungen der Gonadotropin-Expression und Funktion während der frühkindlichen Entwicklung und Pubertät diskutiert. Die Spiegel von Follistatin 288 fallen reziprok zum Anstieg von FSH β und synergistisch mit der Abnahme der Inhibinwerte während der Pubertät (Moore et al. 2003).

Es sollte noch darauf hingewiesen werden, dass in der humanen Hypophyse die Aktivin- β B-Untereinheit in gonadotropen und thyrotropen Zellen der Adenohypophyse exprimiert ist, während die β A-Untereinheit in gonadotropen, somatotropen und laktotropen Zellen immunhistochemisch nachgewiesen wurde (Uccella et al. 2000). Die Bedeutung dieser Befunde für die anderen Hormonachsen ist noch nicht geklärt. Berücksichtigt werden müssen auch deutliche Speziesunterschiede in der Regulation der FSH-Bildung. In Primaten (Affen) kommt es ohne GnRH-Stimulation nicht zur FSH-Produktion im Unterschied zu Nagern, und das Aktivin-Inhibin-System für die parakrine Regulation funktioniert wohl nur bei ansteigender GnRH-Stimulation, wobei die FS-Zellen Follistatin produzieren. Somit scheint die para-/autokrine Regulation in Primaten stärker als in Nagern ausgeprägt zu sein. In Ratten gibt es dagegen einen beträchtlichen Follistatinanstieg nach Kastration im Gegensatz zum Affenmodell. Auch die Pulsfrequenz der GnRH Stimulation wirkt sich unterschiedlich aus, eine langsame Pulsfrequenz reguliert FSH, schnelle Pulse vor allem LH und die Produktion der α -Untereinheit der hypophysären Glykoproteohormone.

1.1.3.3 Para-, auto- und intrakrine Regulation der Hypophysen-Schilddrüsenhormon-Achse

Schilddrüsenhormone (TH) regulieren Entwicklung, Wachstum, Zelldifferenzierung, Thermogenese, Grundumsatz und fast alle anabolen und katabolen Reaktionen des Stoffwechsels zum Teil direkt über T_3 -Rezeptoren oder in permissiver Weise in enger Interaktion mit anderen hormonellen, neuronalen und nutritiven Systemen (Köhrle 2000b). Die Produktion, Freisetzung, Wirkung und Verstoffwechslung von Schilddrüsenhormonen wird von einer hierarchisch organisierten endokrinen Kaskade gesteuert. Das hypothalamische Tripeptid TRH (Thyroliberin) stimuliert in thyrotrophen Zellen der Adenohypophyse die TSH-Produktion und -Freisetzung. TSH ist über den Blutkreislauf der zentrale Regulator der Schilddrüsenhormonproduktion durch die in Follikeln organisierten Thyrozyten der Schilddrüse. Das Hauptsekretionsprodukt der Schilddrüse, das Prohormon T_4 , wird in Zielzellen der Hormonwirkung reduktiv unter Freisetzung von Iodid zum thyromimetisch aktiven T_3 deiodiert. Diese Reaktion wird von zwei unterschiedlichen Enzymen, den 5'-Deiodasen Typ I und Typ II, katalysiert, die unterschiedliche katalytische Eigenschaften, Regulation und gewebe- und entwicklungsspezifische Expression aufweisen. Die Inaktivierung des aktiven T_3 sowie des Prohormons T_4 erfolgt durch die Typ-III-5-Deiodase sowie nach Sulfokonjugation an der phenolischen OH-Gruppe der Iodthyronine auch durch die Typ-I-Deiodase (Köhrle 2002). Durch negativen Feedback im Hypothalamus und in der Hypophyse durch T_4 und T_3 wird das System reguliert. Dazu ist jedoch eine Voraussetzung, dass T_4 lokal in beiden Geweben zum aktiven T_3 deiodiert wird, das über nukleäre T_3 -Rezeptoren die TRH- und TSH-Produktion supprimiert. Zirkulierendes T_3 hemmt erst in höheren Konzentrationen diese stimulatorischen Signale. Somit kommt der lokalen Bereitstellung und Verfügbarkeit in hypothalamischen TRH produzierenden Neuronen und in thyrotrophen Hypophysenzellen eine Schlüsselrolle der Regulation zu. Bei mehreren pathophysiologischen Konstellationen wird eine inadäquate Reaktion der TRH-TSH-TH-Achse beobachtet, die nicht mit diesem negativen Feedback übereinstimmt, z.B. Inflammation, Hunger (genauer Kohlenhydratentzug) sowie bei verschiedenen schwereren klinisch-chirurgischen Eingriffen. Diese Konstellation wird unter dem Terminus Nieder- T_3 -Syndrom oder „euthyroid sick syndrome“ (ESS) oder „non-thyroidal

illness“ (NTI) zusammengefasst, charakterisiert durch inadäquat niedrige Serum- T_3 -Werte, nicht erhöhtes TSH, normales bis niedriges T_4 und erhöhtes rT_3 , ein TH-Metabolit, der durch die Typ-III-5-Deiodase gebildet und durch die Typ-I-5'-Deiodase abgebaut wird. Offensichtlich kommt es unter diesen klinisch relevanten Konstellationen zu einer Störung der zentralen endokrinen Feedbackregulation, bei der para- und autokrine Mechanismen eine bedeutende Rolle spielen.

Die Funktion der Hormon produzierenden Zellen der Adenohypophyse wird durch eine Vielzahl von Faktoren aus dem Hypothalamus und der Peripherie gesteuert. In den letzten Jahren häuften sich aber auch die Hinweise auf ein zusätzliches, lokales, intrahypophysäres Kontrollsystem, beruhend auf der Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen des Gewebes (Denef 1994). Neben diffusiblen Faktoren, die als auto-/parakrine Signalsubstanzen wirken, erfolgt auch eine Kommunikation über Gap-Junctions (Morand et al. 1996), juxtakrine Interaktionen und Zelladhäsionsmoleküle (Perez et al. 1995). Diese lokalen Interaktionen können klassische hypophysäre Feedbackregulationen überlagern und modulieren (Kap. 2.2).

Zur Aufrechterhaltung der euthyreoten Gleichgewichtslage unterstehen die beiden übergeordneten Zentren der Schilddrüsenhormonachse, nämlich Hypothalamus und Hypophyse, der negativen Feedbackkontrolle durch Schilddrüsenhormone: Im Hypothalamus wird die Synthese und Freisetzung von TRH gehemmt (Dyess et al. 1988; Lechan et al. 1994; Tu et al. 1997), in der Adenohypophyse wird die Expression des Schilddrüsenhormonrezeptors $TR\beta_2$ und des TRH-Rezeptors vermindert, die Expression des TRH-abbauenden Ektoenzym induziert (Köhrle et al. 1995; Köhrle 2000a; Schomburg u. Bauer 1995) und Synthese und Freisetzung von TSH gehemmt (Chin et al. 1993) (Abb. 1.1.2). Das Feedbacksignal von T_4 , dem Hauptsekretionsprodukt der Schilddrüse, wird jedoch erst nach der lokalen 5'-Deiodierung zu T_3 vermittelt. Der Großteil des T_3 , das in der Hypophyse an die Rezeptoren gebunden ist, stammt aus dieser lokalen, intrahypophysären Deiodierung durch Deiodase-Isoenzyme (Silva et al. 1978) und ist in Bezug auf TSH-Suppression wirksamer als T_3 aus der Peripherie. So sind in Abwesenheit von T_4 mehr als doppelte T_3 -Konzentrationen erforderlich, um TSH effektiv zu supprimieren (Larsen et al. 1981).

Lange Zeit wurde angenommen, dass in der Hypophyse die Typ-II-5'-Deiodase das vorherrschende Enzym ist und in den thyrotrophen Zellen der

Adenohypophyse die wesentliche Steuerrolle beim TSH-Feedback übernimmt. Allerdings lässt sich aufgrund der Regulation der 5'DII durch Schilddrüsenhormone kein logischer Feedbackregelkreis konstruieren. In der Hyperthyreose ist die Aktivität der 5'DII vermindert, d.h. es wird lokal weniger T_3 gebildet, das an die Rezeptoren bindet, und somit wäre auch die Suppression der TSH-Synthese und Freisetzung vermindert. Folglich würde es trotz hyperthyreoter Bedingungen zu einem weiteren TSH-Anstieg kommen. Das Gegenteil wäre in der Hypothyreose der Fall. Der TSH-Feedback-Regulation müssen also komplexere Mechanismen zugrunde liegen. Eine Beteiligung anderer Zelltypen über parakrine Mechanismen könnte hierbei eine Rolle spielen und/oder eine Regulation über die Aktivität der Typ-I-5'-Deiodase, denn das würde einen logischen Feedbackregelkreis ergeben. In der euthyreoten Hypophyse von Ratten ist die Aktivität der 5'DI höher als die der 5'DII und wird schnell durch T_3 stimuliert (Köhrle et al. 1995; Köhrle 2000 a; Schomburg u. Bauer 1995). Dies deutet darauf hin, dass die 5'-DI eine weitaus größere Rolle in der T_3 -abhängigen Hypophysenregulation spielt, als bisher angenommen.

Deshalb wurde die Expression und Regulation der Deiodase-Isoenzyme, vor allem der Typ-I-5'-Deiodase, in verschiedenen Modellen der Adenohypophyse analysiert. Durch Kombination von In-vivo- (euthyreote Ratten) und In-vitro-Modellen (Reaggregatkulturen, Monolayerkulturen, Kokulturmodelle), wurde die Verteilung der Deiodase-Isoenzyme, ihre Regulation durch Schilddrüsenhormone (T_3 und sein 5'-Deiodierungsprodukt $3,5-T_2$), Zytokine und parakrine Mechanismen untersucht. Die Untersuchungen brachten Hinweise auf die Bedeutung der Isoenzyme für T_3 -abhängige, para-/autokrine Regulationsmechanismen in der gesunden Adenohypophyse und bei pathophysiologischen Zuständen, bei denen T_3 -abhängige Prozesse gestört sind (Nieder- T_3 -Syndrom, Adenome) (Boelen et al. 2004 a,b). Vor kurzem wurden erste Daten zum Knock-out-Mausmodell für die Typ-II-5'-Deiodase vorgestellt (Schneider et al. 2001). Serum- T_4 and TSH sind verglichen mit Wildtdtypmäusen erhöht, und nur T_3 , nicht aber T_4 supprimiert TSH, was für eine Beteiligung der 5'DII an der TSH-Feedbackregulation spricht.

Bisher wurden nur wenige Faktoren beschrieben, die die Aktivitäten der beiden 5'-Deiodasen in der gleichen Richtung verändern. Meistens werden gegenläufige Regulationen beobachtet, oder nur eine der beiden Enzymaktivitäten wird verändert. Zytokine jedoch übten in Hypophysenmodel-

len stimulatorische Effekte auf beide Deiodase-Isoenzyme aus (Baur et al. 2000). Die Stimulation beider 5'-Deiodasen in der Adenohypophyse durch proinflammatorische Zytokine bietet deshalb eine erste Erklärungsmöglichkeit für den bisher unverstandenen, ausbleibenden TSH-Anstieg, der im Nieder- T_3 -Syndrom beobachtet wird, das mit erhöhten Zytokinwerten assoziiert ist. Neben direkten Effekten proinflammatorischer Zytokine auf die TSH-Freisetzung könnte die vermehrte, lokale Bildung von T_3 und $3,5-T_2$ durch gesteigerte Deiodase-Aktivitäten zur TSH-Suppression beitragen (Baur et al. 1997, 1999, 2000).

Der Nachweis der NF κ B-Aktivierung durch Zytokine in unterschiedlichen Modellen der Adenohypophyse deutet darauf hin, dass dieser Transkriptionsfaktor eine wesentliche Rolle bei der Regulation verschiedener Hypophysenfunktionen spielt. GX-Zellen, die responsiv gegenüber proinflammatorischen Zytokinen sind, wie durch die NF κ B-Aktivierung gezeigt werden konnte, und auch 5'-Deiodasen exprimieren (Baur et al. 1999, 2000), stellen ein neues, humanes Modell zur Untersuchung von parakrinen Interaktionen zwischen Immunsystem und Endokrinium der Hypophyse dar.

Die 5'DI wird in den Hormon produzierenden Zellen der Adenohypophyse exprimiert, unter anderem in thyrotrophen, somatotrophen und kortikotropen Zellen, nicht aber in Follikulostellarzellen (Araki et al. 2003; Baur et al. 1997, 1999; Kim et al. 1998; Koenig u. Watson 1984; Volpato u. Nunes 2001). Die Hormon produzierenden Zellen der Adenohypophyse können somit ihr aktives Schilddrüsenhormon T_3 für den lokalen Bedarf aus dem Prohormon T_4 aktivieren. Auch im Zwischenlappen der Hypophyse wird die 5'DI stark exprimiert und könnte an der Regulation der Prohormonkonvertasen durch Schilddrüsenhormone beteiligt sein.

Die beiden 5'-Deiodasen Typ I und Typ II werden in verschiedenen Hormon produzierenden und inaktiven humanen Hypophysenadenomen exprimiert (Baur et al. 2002; Tannahill et al. 2002). Die 5'DI ist, wie auch in humanen somatomammotropen GX-Zellen, in Adenomen beteiligt an der Inaktivierung der Schilddrüsenhormone und somit an der „Abschaltung“ des T_3 -Signals. Ob diese Regulationsmechanismen in Hypophysenadenomen gestört sind, bleibt zu klären. Beschrieben wurde eine niedrigere Zahl von Follikulostellarzellen in Hypophysenadenomen, die dort auch vorwiegend in den peripheren Bereichen und nicht mehr netzartig über das ganze Organ hin lokalisiert sind (Kap. 2.2).

Proinflammatorische Zytokine stimulieren in Hypophysenmodellen beide Deiodase-Isoenzyme.

Die Stimulation der 5'-Deiodasen in der Adenohypophyse durch proinflammatorische Zytokine bietet eine Erklärungsmöglichkeit für den bisher unverstandenen ausbleibenden TSH-Anstieg, der im Nieder-T₃-Syndrom, das mit erhöhten Zytokinwerten assoziiert ist, beobachtet wird. Neben direkten Effekten proinflammatorischer Zytokine auf die TSH-Freisetzung könnte die vermehrte lokale Bildung von T₃ und 3,5-T₂ durch gesteigerte Deiodase-Aktivitäten zur TSH-Suppression beitragen.

Mehrere andere hormonelle Faktoren beeinflussen die hypophysäre TSH-Sekretion in para- und/oder autokriner Weise. Die Sensitivität der thyrotrophen Zellen auf leptinvermittelte Hemmung der TSH-Sekretion wird in der Hypothyreose deutlich herabgesetzt, bleibt jedoch bei Euthyreose und kurzfristiger Hyperthyreose erhalten (da Veiga et al. 2004). Die Gabe von Leptinantiserum zur Blockade des lokal gebildeten Leptins erhöht die TSH-Freisetzung. Auch die Hemmung der hypophysären TSH-Freisetzung durch Neuromedin-B wird vom Schilddrüsenstatus beeinflusst (Jones et al. 1994; Ortiga Carvalho et al. 1995; Pazos-Moura et al. 2003). Schilddrüsenhormone erhöhen die hypophysäre Neuromedin-B-Produktion und vermitteln so eine lokale parakrine Regulation ihrer eigenen Kontrolle. Die hypophysäre Leptinbildung wird durch Steroidhormone und GH beeinflusst (McDuffie et al. 2004).

Auch im Zwischenlappen der Hypophyse wird die 5'DI exprimiert und könnte folglich an der Regulation der Prohormonkonvertasen für Proopiomelanocortin(POMC)-Genprodukte durch Schilddrüsenhormone beteiligt sein oder Einfluss auf die Sekretion des Melanozyten stimulierenden Hormons (MSH) während der frühen Embryonalentwicklung oder in verschiedenen Vertebraten beitragen.

Musterbeispiele parakriner Kommunikation unter Beteiligung von Schilddrüsenhormonen liefern die Entwicklung des Innenohrs oder des Auges in Tiermodellen sowie die Entwicklung des ZNS der Vertebraten. Hier erfordert die zelluläre Kompartimentierung der einzelnen Komponenten der Bildung des aktiven Schilddrüsenhormons T₃ aus dem Prohormon T₄, der regulierte Abbau des aktiven T₃-Rezeptor-Liganden T₃ und die zellspezifische Expression der unterschiedlichen T₃-Rezeptor-Formen (TR α 1, TR β 1 und TR β 2) sowie der neu identifizierten T₃- und T₄-Transporter (z.B. MCT8 und OAT1C1) eine feine zeitlich und konzentrationsabhängige Abstimmung und Koordination der Ligandenverfügbarkeit insbesondere während der Entwicklung des ZNS, aber auch im adulten Organismus in allen T₃-regulierten und T₃-un-

abhängigen Geweben oder Zellen. So ist z.B. das T₃ bildende Enzym Typ-II-5'-Deiodase in stromalen Zellen, der T₃-Rezeptor in den inneren Haarzellen während der Innenohrentwicklung lokalisiert, und Störungen sowohl der 5'DII-Expression als auch des T₃-Rezeptors führen zur Taubheit, ein klassisches Symptom der pränatalen Schilddrüsenunterfunktion oder eines Iodmangels während der kindlichen Entwicklung (Forrest et al. 2002; Ng et al. 2004). Eine ähnliche unterschiedliche zelluläre Verteilung der T₃-Bildung und Wirkung wurden bei der Entwicklung des Auges in Amphibien und Mäusen beobachtet, wobei Störungen der einzelnen Komponenten der Regulation der T₃-Verfügbarkeit sich negativ auswirkten (Cai u. Brown 2004; Marsh-Armstrong et al. 1999). An der Regulation der zellulären Verfügbarkeit des lokal (oder systemisch) gebildeten aktiven T₃ sind insbesondere auch die vor kurzem neu entdeckten zellulären T₃-Transporter beteiligt, die das geladene Schilddrüsenhormon, (ein Aminosäurederivat!), energieabhängig über die Zellmembran transportieren. Mutationen im T₃-Transporter MCT8, dessen Gen auf dem Xq13.2-Chromosomenabschnitt lokalisiert ist, führen zu schweren psychomotorischen Entwicklungsstörungen in betroffenen Jungen (Friesema et al. 2004). Diese Daten sprechen für eine essentielle Funktion und Expression von MCT8 in bestimmten Neuronen (Abb. 1.1.5) und lassen weitere zellspezifisch exprimierte und regulierte Schilddrüsenhormontransporter erwarten. Insbesondere wird dies durch die bisherigen Befunde im ZNS nahe gelegt, wo die T₃-Bildung durch das 5'DII-Enzym in Astrozyten und Tanyzyten stattfindet (Bernal 2002, 2005; Heuer et al. 2005; Montero-Pedrazuela et al. 2003; Ng et al. 2004; Quignodon et al. 2004), während die T₃-Rezeptoren und das T₃ abbauende Enzym, die Typ-III-5-Deiodase in Neuronen lokalisiert sind, was eine zusätzliche regulierte Transporterfunktion in beiden Zellen für Export und Import voraussetzt. Gleichmaßen ist teilweise beschrieben und muss auch gefordert werden, dass der Schilddrüsenhormontransport über die Blut-Hirn-Schranke, aber auch über die Blut-Liquor-Schranke unter Einbeziehung des Epithels des Choroidplexus reguliert mit Hilfe von spezifischen Transportern verläuft. Transporter sind ebenso wie lokal exprimierte Deiodase-Enzyme auch in den Plazentamembranen sowie im Uterusepithel beschrieben, wo sofort nach Implantation des Conceptus lokale Gradienten des aktiven Schilddrüsenhormons T₃ durch das 5'DII-Enzym aus der Vorstufe T₄ gebildet werden und benachbart das T₃ abbauende Enzym Typ-III-5-Deiodase

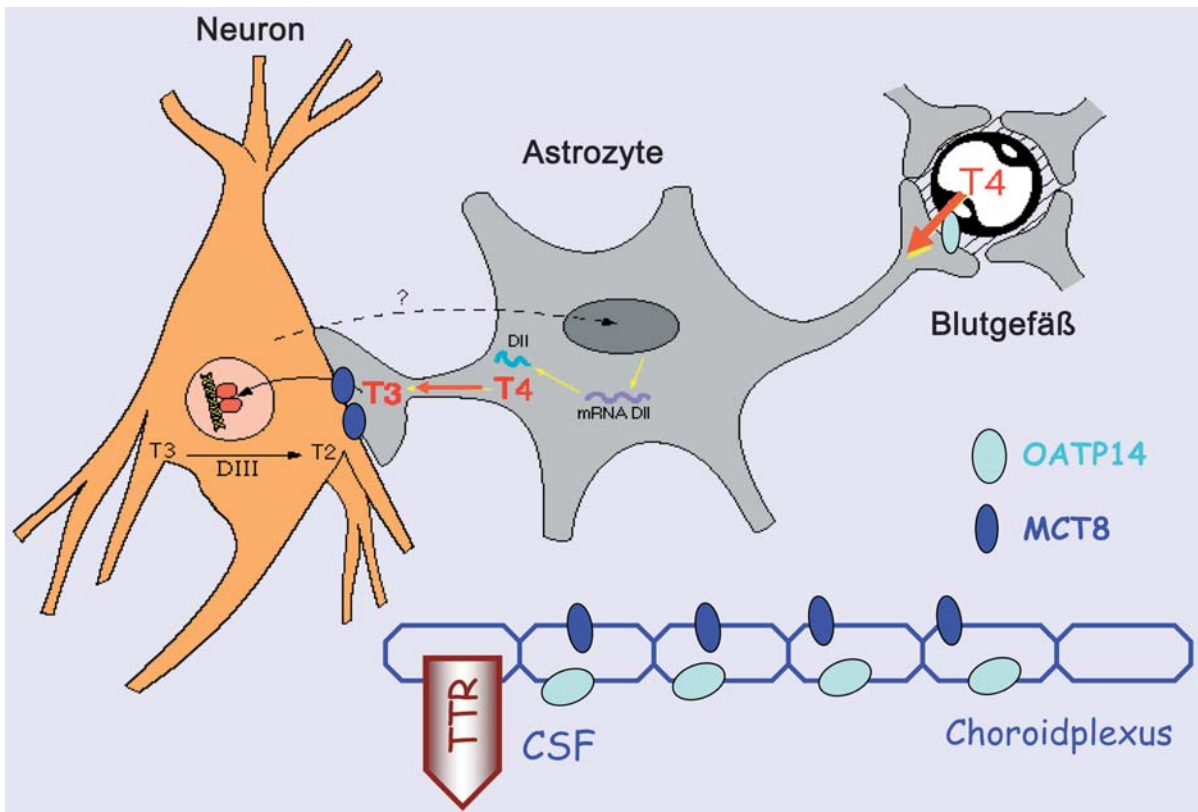


Abb. 1.1.5. Modell der para- und intrakrinen Neuron-Astrozyten-Kommunikation für Schilddrüsenhormone unter Beteiligung der Blut-Hirn- sowie der Blut-Liquor-Schranke. Das Prohormon T_4 erreicht gebunden an Schilddrüsenhormonverteilungspoteine (TBG, Transthyretin, Albumin) die Gehirnkapillaren und erhält über unbekannte Prozesse in der Blut-Hirn-Schranke Zugang zu Astrozyten oder Tanyzyten. Diese exprimieren Typ-II-5'-Deiodase, welche T_4 zum aktiven T_3 deiodiert. T_3 wird über die spezifischen T_3 -Transporter in der neuronalen Zellmembran, MCT8, aufgenom-

men und bindet an die T_3 -Rezeptoren im Zellkern der Neuronen. Die Inaktivierung von T_3 erfolgt in Neuronen durch die Typ-III-5-Deiodase. Die Kapillaren des 3. und 4. Ventrikels und das Epithel des Choroidplexus exprimieren ebenfalls spezifische Schilddrüsenhormontransporter (OATP14 und MCT8), und das Schilddrüsenhormonverteilungspotein Transthyretin (TTR) wird ebenfalls im Choroidplexusepithel synthetisiert und in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) sezerniert, wo es das Hauptprotein darstellt. (Mod. nach Bernal 2005 und Heuer et al. 2005)

stark exprimiert wird, um vor inappropriater T_3 - (oder T_4 -) Exposition zu schützen (Köhrle 2003; Wasco et al. 2003).

1.1.4 Para- und autokrine Regulation endokriner Systeme

1.1.4.1 Para-/autokrine Regulation der Schilddrüse

Parakrine Effekte sind auch von zentraler Bedeutung bei der Regulation des Wachstums der Schilddrüse unter noch immer in Mitteleuropa prävalenten Iodmangelbedingungen. Die zentrale

Steuerung der Schilddrüsenfunktion, der Hormonsynthese und Freisetzung erfolgt durch das hypophysäre Glykoproteohormon TSH, das einen G-Protein-gekoppelten Serpentinrezeptor in der basolateralen Zellmembran der Thyrozyten aktiviert. Darüber hinaus sind auch Wachstumsfaktoren wie IGF-1, EGF und andere an der Steuerung der Proliferation der Thyrozyten und der Follikelneubildung beteiligt. Verschiedene Untersuchungen in unterschiedlichen Tiermodellen sowie In-vitro-Kulturmodellen porciner und humaner rekonstituierter oder isolierter Follikel ergaben dabei jedoch, dass unter Iodmangelbedingungen die Sensitivität der Thyrozyten für TSH zunimmt (Brabant et al. 1992) und dass es dabei auch zu einer lokalen para- und autokrinen Produktion von Wachstumsfaktoren durch Thyrozyten selbst und/oder das in

der Schilddrüse extrem abundante Endothel kommt (Gärtner 1993; Gärtner et al. 1997; Hofbauer et al. 1995). Hierbei sollte daran erinnert werden, dass alle Thyrozyten direkt von lokalen Mikrokapillaren versorgt werden (Fujita u. Murakami 1974; Fujita 1988; Imada et al. 1986; Köhrle et al. 1999), eine der Grundvoraussetzungen für die effiziente Iodidanreicherung durch den ebenfalls in der basolateralen Membran lokalisierten Natrium-Iodid-Symporter (Köhrle u. Schmutzler 2004). IGF-1 und andere lokal gebildete Wachstumsfaktoren stimulieren dann Hypertrophie und wohl auch die Hyperplasie der Thyrozyten, die letztendlich zur (irreversiblen) Kropfbildung führt. Welche lokalen para- oder autokrinen Faktoren letztlich zur akuten Verringerung der Schilddrüsendurchblutung nach Iodidgabe führen, ist bisher nicht geklärt (Arntzenius et al. 1991). Dieser Effekt wird jedoch seit langem für die Operationsvorbereitung der extrem stark durchbluteten Schilddrüse ausgenutzt. Einige der angiogenen Faktoren der Schilddrüse und ihre Rezeptoren wurden bereits charakterisiert und spielen vor allem in der Karzinogenese und Metastasierung von Schilddrüsentumoren eine bedeutende Rolle (Eggo et al. 2003). Schilddrüsentumoren sind die häufigsten Tumoren des endokrinen Systems, und die Schilddrüse ist die größte der klassischen endokrinen Drüsen, die sich abhängig von der genetischen Prädisposition mit hoher Plastizität an veränderte Iodversorgung durch Hyperplasie und Hypertrophie anpassen kann.

1.1.4.2 Auto-/parakrine Regulation im Gastrointestinaltrakt

Im gesamten Gastrointestinaltrakt sind eine Vielzahl endokrin aktiver Zellen mit lokalen Wirkmechanismen ihrer Hormone und Transmitter beschrieben. Darüber hinaus gibt es auch eine enge Wechselwirkung zwischen pankreatischen endokrin aktiven Sekretionsprodukten, der Leberfunktion sowie der gastrointestinalen Regulation der Motilität und Verdauungsfunktion. Erst seit kurzem ergeben sich auch enge regulatorische Wechselwirkungen mit der Organisation, Proliferation, Differenzierung, Funktion und Regulation der baumartigen Struktur der Gallengänge und der Gallensekretion. Cholangiopathien führen hier zu gravierenden Veränderungen dieser Strukturen und ihrer Funktionen bis zur Cholestase und zum Leberversagen. Im Pankreas bewirkt Serotonin, von enterochromaffinen Zellen sezerniert, über pa-

rakrine Mechanismen eine Hemmung der Sekretin- und Acetylcholinsekretion (Suzuki et al. 2001). Sekretin induziert die Cholerese über einen von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) abhängigen Prozess, und Insulin hemmt die Sekretinproduktion. Somit gibt es enge endokrine Interaktionen bei der Regulation der nahrungsabhängigen Galleproduktion.

Ein wichtiges Modell für diese Untersuchungen stellt die Ligation des Gallengangs in der Ratte dar. Es ist bekannt, dass Gastrin Wachstum und funktionelle Aktivität des ligierten Gallengangbaums hemmt (Glaser et al. 2000). Östradiol stimuliert Wachstum und choleretische Funktion von Cholangiozyten in Ratten (Alvaro et al. 2002). Vor kurzem wurde nun gezeigt, dass in diesem Modell Serotonin, das unter Ligationsbedingungen von Cholangiozyten vermehrt produziert wird, das Wachstum und die choleretische Aktivität des Gallengangbaums autokrin inhibiert (Marzioni et al. 2005). Die Signaltransduktion erfolgt über Serotonin-1A- und -1B-Rezeptoren, die auf der basolateralen Zellmembran der Cholangiozyten lokalisiert sind. Serotonin führt zunächst zu einer Stimulation der intrazellulären IP₃- und Ca₂₊-Freisetzung. Diese hemmen die Aktivierung der Proteinkinase-A (PKA)-vermittelten Stimulation des Src-Kinase-ERK1/2-Weges. Eine Blockade der Serotoninproduktion, der Einsatz von Antagonisten oder Serotoninantiseren, unterbrechen diese Signalkette und führen wiederum zu einer Aufhebung der Hemmung der IP₃-Ca₂₊-gehemmten Src-Kinase-ERK1/2-Kaskade. Wegen der Gallengangsligatur proliferierende Cholangiozyten überexprimieren Serotonin, während nichtaktivierte Zellen nur geringe Serotoninproduktion aufweisen.

Diese Erkenntnisse zur autokrinen Serotoninproduktion und -wirkung (Cholestase) könnten von großer therapeutischer Relevanz werden, wenn es gelingt, diesen „circulus vitiosus“ der autokrinen Serotoninproduktion zu unterbrechen. Somit kommen dem archaischen neuroendokrinen Hormon und Transmitter Serotonin neben seinen vielfältigen Wirkungen auf die Proliferation vieler Zelltypen weitere spezifische Funktionen im Gastrointestinaltrakt zu (Azmitia 2001). Die auto-/parakrine Sekretion von Serotonin durch hepatische Cholangiozyten reguliert also deren Proliferation und Funktion bei der Gallenproduktion.

Para- und autokrine Regulationsprozesse spielen auch eine zentrale Rolle bei der Entwicklung des endokrinen (und exokrinen) Pankreas (Kap. 1.2) und dessen Funktion bei der hormonellen Regulation der Glukosehomöostase. Für die Funktion

und das Überleben der Insulin produzierenden β -Zellen sind dabei die glukoseabhängige Produktion und autokrine Sekretion von Insulin und Nervenwachstumsfaktor (NGF) von eminenter Bedeutung (Navarro-Tableros et al. 2004), die an entsprechende Rezeptoren (Insulinrezeptor und TrkA der β -Zellen binden, intrazelluläre Signaltransduktion auslösen und damit die Apoptose der β -Zellen verhindern. Durch Einsatz von spezifischen Antisera, siRNA-Technologie und Verwendung von Zellen, die aus entsprechenden Knock-out-Mäusen etabliert wurden, konnten diese Effekte und neue Regulatoren der Insulinsekretion wie z.B. Myotrophin nachgewiesen werden (Poy et al. 2004). Unklar bleibt aber noch, ab welchem Differenzierungsgrad pankreatischer und anderer Stammzellen diese autoregulatorischen Regelkreise wirksam werden.

1.1.5 Funktionelle Expression para-, auto- und intrakriner Regulationssysteme in verschiedenen Geweben und Organen

Neben den klassischen endokrinen Organen zeigen einige andere Gewebe und Organe wie z.B. Knochen, Haut oder Fettgewebe klar nachweisbare lokal exprimierte auto-, para, und intrakrine Regulationssysteme. In der Haut sind fast alle Komponenten der Steroidbiosynthese und Wirkung einschließlich der essentiellen endokrin relevanten Faktoren der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) exprimiert, wobei sich einzelne Hauttypen in der relativen Expression der einzelnen Komponenten funktionsassoziiert unterscheiden (Kap. 5.3) (Slominski et al. 2002). Die spezifische Expression von Steroidrezeptoren, steroidmetabolisierenden Enzymen, deren Modulation durch Zytokine und Wachstumsfaktoren und die dort ebenfalls beschriebene essentielle Interaktion mit Komponenten des lokalen Immunsystems liefern die Grundlage für die lebenswichtige Schutzfunktion der Haut, der Wundheilung nach Verletzungen und deren Beteiligung an der licht- und umweltabhängigen Hormonproduktion für den Organismus (z. B. Vitamin-D-Hormonsystem).

Verschiedene Wachstumsfaktor- und Zytokinsysteme spielen bei der Chondrozyten- und Knochenentwicklung eine para- und autokrine Schlüsselrolle, teils unter hormoneller systemischer, teils unter lokaler Kontrolle (Kap. 5.1, 1.8 und 5.2). Die bei der Knochenentwicklung zuerst beschriebenen

parakrin oder autokrin aktiven Komponenten wie z.B. das PTHrP-PTH-Rezeptor-System, das Sonic(shh)- und Indian-Hedgehog(ihh)-Netzwerk, die große Bone-morphogenic-protein(BMP)- und Fibroblast-growth-factor(FGF)-Familie von Wachstumsfaktoren und damit verknüpfter Rezeptor- und Ligandensysteme einschließlich der nachgeschalteten Signaltransduktionssysteme (Abb. 1.1.6) sind in der Zwischenzeit als Schlüsselwege bei der Embryonal- und Fetalentwicklung (Kap. 1.3), aber auch bei der Tumorentstehung (Kap. 2.2, 2.4 und 2.5) erkannt worden. Somit hat die ursprünglich endokrin orientierte Analyse längst das enge Feld der hormonartigen Signalübertragung verlassen. Die zunächst in der Endokrinologie entwickelten Prinzipien, Modelle und Paradigmen der rezeptorvermittelten zellulären und systemischen Signalübertragung haben sich längst zu allgemeingültigen und hilfreichen Vorgehensweisen in verschiedenen Zweigen der Lebenswissenschaften entwickelt wie z.B. der Pharmakologie, Physiologie, Entwicklungsbiologie, Biochemie und Immunologie, so dass Grenzen zwischen diesen Disziplinen verschwimmen und mittlerweile obsolet erscheinen. Dies wird insbesondere daran deutlich, dass in fast allen Geweben, Organen und Zellen die lokale und systemische Produktion und Sekretion von Hormonen, hormonartigen Faktoren, Wachstumsfaktoren, Gewebs- hormonen und Zytokinen sowie der entsprechenden Rezeptoren und nachgeschalteten Signalwege nachgewiesen werden konnte (z.B. Herz, Fettgewebe, Leber, Niere, Muskel, Haut) (Slominski et al. 2002). Damit ist das enge, drüsenbezogene klassische Konzept der Endokrinologie nicht mehr zeitgemäß, nämlich die Produktion spezifischer, in kleinsten Mengen hochwirksamer Hormone, deren endokrine Sekretion in die Blutbahn eine Wirkung über spezifische Rezeptoren an entfernten Wirkorten in Zielorganen oder Zielzellen entfaltet. Dieses klassische Hormonsystem der glandulären Produktion und Freisetzung in den Blutkreislauf wird überlagert von lokaler Produktion und Wirkung von Signalsubstanzen, die ihre Information lokal para- oder autokrin übertragen, teilweise ohne im Blut nachweisbar zu sein, oder gar in juxta- oder intrakriner Form wirken, ohne dass die Signalsubstanzen den interzellulären Raum erreichen, was natürlich den Nachweis dieser Art der Informationsübertragung erschwert. Nur diese Erweiterung der klassischen drüsenbezogenen Endokrinologie erlaubt ein besseres Verständnis der Feinregulation, der physiologischen und pathophysiologischen Adaption und der entwicklungs- und altersabhängigen

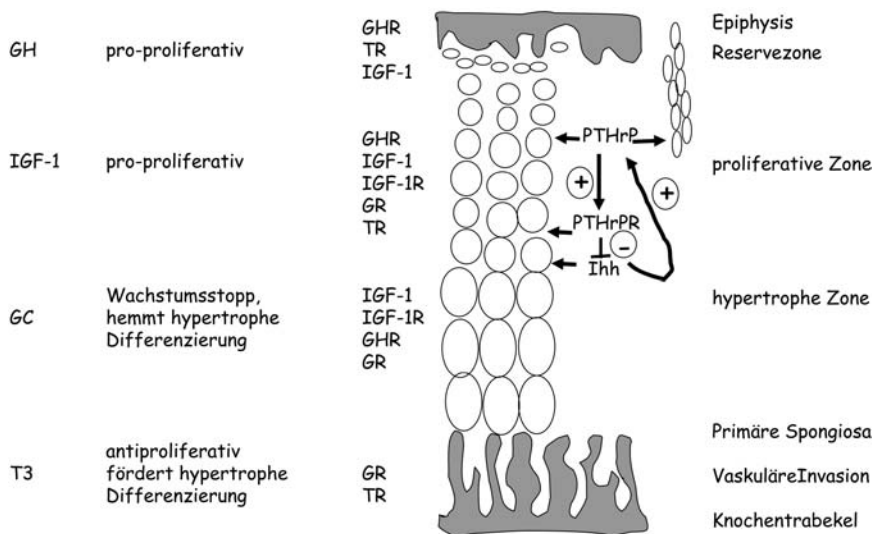


Abb. 1.1.6. Para- und autokrine Hormonwirkung in der Wachstumsgrenze der Knochen. Die Effekte von Wachstumshormon (*GH*), insulinähnlichem Wachstumsfaktor (*IGF-1*), Glukokortikoiden (*GC*) und T_3 auf die Wachstumsgrenze der Chondrozyten und die Regionen, in denen die Hormone lokal wirken. Der Indian-Hedgehog (*ihh*)-*PTHrP*-Feedback-Loop reguliert die Geschwindigkeit der endochondralen Ossifikation. *Ihh* wird von prähypertrophen Chondrozyten sezerniert und wirkt auf perichondriale Zellen während der

Entwicklung oder auf proliferative Chondrozyten während des postnatalen Wachstums, um die Freisetzung von *PTHrP* zu stimulieren. *PTHrP* wirkt auf *PTHrP*-Rezeptoren (*PTHrPR*), die in „uncommitted“ prähypertrophen Chondrozyten die Differenzierung verzögern und die Zellproliferation aufrechterhalten. *GHR*: „growth hormone receptor“, *TR*: T_3 -Rezeptor, *GR*: Glukokortikoidrezeptor. (Mod. nach Robson et al. 2002)

Veränderungen der hormonellen Achsen und Regulationssysteme und deren Beeinflussung durch nutritive, neuronale, immunologische und pharmakologische Prozesse und Faktoren. Musterbeispiele para- und autokriner Regulationswege liefern die Vorgänge der Spermatogenese, des Menstruationszyklus, der Schwangerschaft und der Entwicklung sowie der Laktation oder Prozesse, die mit der Tumorbildung, Proliferation und Metastasierung assoziiert sind (Beuschlein et al. 2004; Dontu et al. 2004; Muttukrishna et al. 2004; Robson et al. 2002; Waters u. Conway-Campbell 2004).

Das Verständnis der normalen und pathologischen Funktion und der hormonellen Regulation des kardiovaskulären und des Immunsystems oder metabolischer Störungen wie Adipositas, Polycystisches-Ovar-Syndrom, Lipidstoffwechselstörungen und deren Behandlung ist ohne Einbeziehung parakriner und autokriner Regulationsmechanismen und lokal gebildeter und wirksamer Substanzen nicht mehr möglich, da hier in der Regel die Kommunikation und Informationsübertragung zwischen unterschiedlichsten Zelltypen auf engstem Raum beschränkt erfolgen (Conrad u. Novak 2004; Krantic et al. 2004; Spinazzi et al. 2005) und dabei noch immer neue hormonell aktive Komponenten und Konzepte identifiziert werden (Jankowski et

al. 2005; Javitt 2004; Stulnig u. Waldhausl 2004; Tomlinson u. Stewart 2002). Insbesondere wurden bei der Embryonalentwicklung, Organ- und Gewebedifferenzierung lokale hormonelle Regulationssysteme und vor Ort gebildete und entlang von Konzentrationsgradienten transportierte Signalsubstanzen nachgewiesen, die z.B. in Lipidvesikeln mit molekularen Motoren an der Zelloberfläche weitergeleitet werden (Hirokawa u. Takemura 2005).

Lokale Bildung hormonell aktiver Faktoren ist nicht auf die Gruppe der Proteo- und Peptidhormone oder der lipidartigen Gewebshormone (z.B. Prostanoiden) beschränkt, sondern zentrales Biosynthese-, Stoffwechsel- und Regulationsprinzip auch der niedermolekularen hydrophoben Hormone der Steroid-, Secosteroid-, Schilddrüsenhormon-, Retinoid- und Fettsäureklassen, die vorwiegend über nukleär lokalisierte ligandenmodulierte Transkriptionsfaktoren wirken. Allerdings gibt es auch in dieser Gruppe von lipophilen Hormonen klare Befunde und Hinweise auf weitere spezifische Rezeptoren, die in der Zellmembran oder in intrazellulären Membranen (endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien) lokalisiert und mit anderen Signalwegen (z.B. über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) eine zusätzliche Wirkung zur kernrezeptorvermittelten Signaltransduktion entfalten

(Casas et al. 2003; Lindemann et al. 2005; Revankar et al. 2005).

Diese neuen Erkenntnisse para-, auto-, juxta- und intrakriner Regulation erweitern das Spektrum möglicher Therapieansätze über die klassische endokrin orientierte Therapie hinaus, und mehrere der in den letzten Jahren neu entdeckten Komponenten der lokalen Signalübertragung sind bereits aussichtsreiche Targets oder Zielmoleküle der diagnostischen und therapeutischen klinischen und pharmakologischen Forschung geworden. Erste rekombinante Therapeutika, die auf neuen parakrinen und autokrinen Signalübertragungswegen basieren, sind bereits in der klinischen Erprobung oder schon in der Anwendung (Krantic et al. 2004).

1.1.6 Literatur

- Allaerts W, Carmeliet P, Deneef C (1990) New perspectives in the function of pituitary folliculo-stellate cells. *Mol Cell Endocrinol* 71: 73–81
- Allaerts W, Fluitsma DM, Hoefsmit ECM et al. (1996) Immunohistochemical, morphological and ultrastructural resemblance between dendritic cells and folliculo-stellate cells in normal human and rat anterior pituitary. *J Neuroendocrinol* 8: 17–29
- Alvaro D, Onori P, Metalli VD et al. (2002) Intracellular pathways mediating estrogen-induced cholangiocyte proliferation in the rat. *Hepatology* 36(2): 297–304
- Anderson E, Clarke RB Jr (2004) Mammary Gland Biology and Neoplasia. *Mammary Gland Biology and Neoplasia* 9
- Araki O, Morimura T, Ogiwara T, Mizuma H, Mori M, Murakami M (2003) Expression of Type 2 Iodothyronine Deiodinase in Corticotropin-Secreting Mouse Pituitary Tumor Cells Is Stimulated by Glucocorticoid and Corticotropin-Releasing Hormone. *Endocrinology* 144(10): 4459–4465
- Arntzenius AB, Smit LJ, Schipper J, Van der Heide D (1991) Inverse relation between iodine intake and thyroid blood flow: color doppler flow imaging in euthyroid humans. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1051–1055
- Azmitia EC (2001) Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull* 56(5): 413–424
- Baur A, Köhrle J (1999) Type I 5'-deiodinase is stimulated by iodothyronines and involved in thyroid hormone metabolism in human somatomammotroph GX cells. *Eur J Endocrinol* 140: 367–370
- Baur A, Bauer K, Jarry H, Köhrle J (1997) 3,5-Di-iodo-L-thyronine stimulates type I 5'-deiodinase activity in rat anterior pituitaries in vivo and in reaggregate cultures and GH3 cells in vitro. *Endocrinology* 138: 3242–3248
- Baur A, Bauer K, Jarry H, Köhrle J (2000) Effects of proinflammatory cytokines on anterior pituitary 5'-deiodinase type I and type II. *J Endocrinol* 167(3): 505–515
- Baur A, Buchfelder M, Köhrle J (2002) Expression of 5'-deiodinase enzymes in normal pituitaries and in various human pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 147(2): 263–268
- Benter S, Leonhardt S, Wuttke W, Jarry H (1995) Paracrine cell to cell interactions determine the effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on in vitro prolactin release from rat pituitary cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103: 386–390
- Bernal J (2002) Action of thyroid hormone in brain. *J Endocrinol Invest* 25(3): 268–288
- Bernal J (2005) The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology* 146(4): 1698–1700
- Berthold AA (1849) Transplantation der Hoden. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 16: 42–46
- Beuschlein F, Looyenga BD, Reincke M, Hammer GD (2004) Role of the inhibin/activin system and luteinizing hormone in adrenocortical tumorigenesis. *Horm Metab Res* 36(6): 392–396
- Blau HB, Baltimore D (1991) Differentiation requires continuous regulation. *J Cell Biol* 112: 781–783
- Boelen A, Kwakkel J, Platvoet-Ter Schiphorst M, Baur A, Köhrle J, Wiersinga WM (2004 a) Contribution of interleukin-12 to the pathogenesis of non-thyroidal illness. *Horm Metab Res* 36(2): 101–106
- Boelen A, Kwakkel J, Thijssen-Timmer DC, Alkemade A, Fliers E, Wiersinga WM (2004 b) Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J Endocrinol* 182(2): 315–323
- Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Köhrle J, Hesch RD, Von zur Mühlen A (1992) Alterations in the temporal pattern of thyrotropin and thyroglobulin secretion in man with experimental iodine depletion. *Metabolism* 41: 1093–1096
- Brokken LJ, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF (2005) Functional Thyrotropin Receptor Expression in the Pituitary Folliculo-Stellate Cell Line TtT/GF. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113(1): 13–20
- Cai L, Brown DD (2004) Expression of type II iodothyronine deiodinase marks the time that a tissue responds to thyroid hormone-induced metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 266(1): 87–95
- Cannon WB (1932) *The Wisdom of the Body*. Norton, New York
- Casas F, Daury L, Grandemange S et al. (2003) Endocrine regulation of mitochondrial activity: Involvement of truncated RXR α and c-Erb A α 1 proteins. *FASEB J* 17(3): 426–436
- Chin WW, Carr FE, Burnside J, Darling DS (1993) Thyroid hormone regulation of thyrotropin gene expression. *Recent Prog Horm Res* 48: 393–414
- Conrad KP, Novak J (2004) Emerging role of relaxin in renal and cardiovascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(2): R250–R261
- Danila DC, Zhang X, Zhou Y et al. (2000) A human pituitary tumor-derived folliculostellate cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 85(3): 1180–1187
- Deneef C (1994) Paracrine mechanisms in the pituitary. In: Imura J (ed) *The pituitary gland*. Raven, New York, pp 351–357
- Deneef C, Maertens P, Allaerts W et al. (1989) Cell to cell communication in peptide target cells of anterior pituitary. *Methods Enzymol* 168: 47–71
- Dontu G, El Ashry D, Wicha MS (2004) Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 15(5): 193–197

- Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z et al. (1988) Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 123: 2291–2297
- Eggo MC, Quiney VM, Campbell S (2003) Local factors regulating growth and function of human thyroid cells in vitro and in vivo. *Mol Cell Endocrinol* 213(1): 47–58
- Fauquier T, Lacampagne A, Travo P, Bauer K, Mollard P (2002) Hidden face of the anterior pituitary. *Trends Endocrinol Metab* 13(7): 304–309
- Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF (2003) Minireview: Parathyroid Hormone-Related Protein as an Intracrine Factor—Trafficking Mechanisms and Functional Consequences. *Endocrinology* 144(2): 407–411
- Forrest D, Reh TA, Rusch A (2002) Neurodevelopmental control by thyroid hormone receptors. *Curr Opin Neurobiol* 12(1): 49–56
- Friesema EC, Grueters A, Biebermann H et al. (2004) Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 364(9443): 1435–1437
- Fujita H (1988) Functional morphology of the thyroid. *Int Rev Cytol* 113: 145–186
- Fujita H, Murakami T (1974) Scanning electron microscopy on the distribution of the minute blood vessels in the thyroid gland of the dog, rat, and rhesus monkey. *Arch Histol Jap* 36: 181–188
- Gärtner R (1993) Growth factors of the thyroid. *Exp Clin Endocrinol* 101: 83–91
- Gärtner R, Schopohl D, Schaefer S et al. (1997) Regulation of transforming growth factor β 1 messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles in vitro by growth factors, iodine, or δ -iodolactone. *Thyroid* 7(4): 633–640
- Glaser S, Benedetti A, Marucci L et al. (2000) Gastrin inhibits cholangiocyte growth in bile duct-ligated rats by interaction with cholecystokinin-B/Gastrin receptors via D-myoinositol 1,4,5-triphosphate-, Ca(2+)-, and protein kinase C alpha-dependent mechanisms. *Hepatology* 32(1): 17–25
- Guillemin R (2005) Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *J Endocrinol* 184(1): 11–28
- He W, Miao FJ, Lin DCH et al. (2004) Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 429(6988): 188–193
- Henderson J (2005) Ernest Starling and ‘Hormones’: An historical commentary. *J Endocrinol* 184(1): 5–10
- Herkenham M (2005) Folliculo-stellate (FS) cells of the anterior pituitary mediate interactions between the endocrine and immune systems. *Endocrinology* 146(1): 33–34
- Heuer H, Maier MK, Iden S et al. (2005) The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone sensitive neuron populations. *Endocrinology* 146(4): 1701–1706
- Hirokawa N, Takemura R (2005) Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci* 6(3): 201–214
- Hofbauer LC, Rafferzeder M, Janssen OE, Gärtner R (1995) Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodine. *Eur J Endocrinol* 132: 605–610
- Horvath E, Kovacs K (2002) Folliculo-stellate cells of the human pituitary: a type of adult stem cell? *Ultrastruct Pathol* 26(4): 219–228
- Houben H, Deneff C (1990) Regulatory peptides produced in the anterior pituitary. *TEM*(November/December): 398–403
- Houben H, Deneff C (1994) Bioactive peptides in anterior pituitary cells. *Peptides* 15: 547–582
- Imada M, Kurosumi M, Fujita H (1986) Three-dimensional aspects of blood vessels in thyroids from normal, low iodine diet-treated, TSH-treated, and PTU-treated rats. *Cell Tissue Res* 245(2): 291–296
- Inoue K, Matsumoto H, Koyama C, Shibata K, Nakazato Y, Ito A (1992) Establishment of a folliculo-stellate-like cell line from murine thyrotropic pituitary tumor. *Endocrinology* 131: 3110–3116
- Jankowski V, Tolle M, Vanholder R et al. (2005) Uridine adenosine tetraphosphate: A novel endothelium-derived vasoconstrictive factor. *Nat Med* 11(2): 223–227
- Javitt NB (2004) Oxysteroids: A new class of steroids with autocrine and paracrine functions. *Trends Endocrinol Metab* 15(8): 393–397
- Jones PM, Ghatei MA, Wallis SC, Bloom SR (1994) Differential response of neuropeptide Y, substance P and vasoactive intestinal polypeptide in the rat anterior pituitary gland to alterations in thyroid hormone status. *J Endocrinol* 143: 393–397
- Jones TH, Brown BL, Dobson PRM (1990) Paracrine control of anterior pituitary hormone secretion. *J Endocrinol* 127: 5–13
- Kakar SS, Winters SJ, Zacharias W, Miller DM, Flynn S (2003) Identification of distinct gene expression profiles associated with treatment of LbetaT2 cells with gonadotropin-releasing hormone agonist using microarray analysis. *Gene* 308: 67–77
- Kezele P, Nilsson E, Skinner MK (2002) Cell-cell interactions in primordial follicle assembly and development. *Frontiers Bioscience* 7: 1990–1996
- Kim SW, Harney JW, Larsen PR (1998) Studies of the hormonal regulation of type 2 5'-iodothyronine deiodinase messenger ribonucleic acid in pituitary tumor cells using semiquantitative reverse transcription polymerase reaction. *Endocrinology* 139: 4895–4905
- Koenig RJ, Watson AY (1984) Enrichment of rat anterior pituitary cell types by metrizamide density gradient centrifugation. *Endocrinology* 115: 317–323
- Köhrle J (2000 a) Thyroid hormone metabolism and action in the brain and pituitary. *Acta Med Austriaca* 27(1): 1–7
- Köhrle J (2000 b) Wirkungsmechanismen der Schilddrüsenhormone. In: Ziegler R, Weinheimer B, Decker G (Hrsg) Schilddrüse 1999. de Gruyter, Berlin, pp 1–25
- Köhrle J (2002) Iodothyronine deiodinases. *Methods Enzymol* 347: 125–167
- Köhrle J (2003) Fetal thyroid hormone provision: the role of placental transport and deiodination of thyroid hormones. In: Morreale de Escobar G, De Vijlder JJ, Butz S, Hostalek U (eds) The thyroid and brain. Schattauer, Stuttgart, pp 67–82
- Köhrle J, Schmützer C (2004) Iodstoffwechsel, Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion. In: Gärtner R (Hrsg) Schilddrüsenerkrankungen: Grundlagen – Diagnostik – Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 16–51
- Köhrle J, Schomburg L, Drescher S, Fekete E, Bauer K (1995) Rapid stimulation of type I 5'-deiodinase in rat pituitaries by 3,3',5-triiodo-L-thyronine. *Mol Cell Endocrinol* 108: 17–21

- Köhrle J, Jakob F, Schmutzler C, Schütze N (1999) Angiogenesis and Vascular Remodelling in the Human Thyroid. In: Nawroth P, Seibel M, Ziegler R (eds) *The vascular system in thyroid disease*. Berliner Medizinische Verlagsanstalt, pp 29–39
- Krantic S, Goddard I, Saveanu A et al. (2004) Novel modalities of somatostatin actions. *Eur J Endocrinol* 151(6): 643–655
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C et al. (2003) Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 24(2): 152–182
- Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM (1981) Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2: 87–102
- Lechan RM, Qi Y, Jackson IMD, Mahdavi V (1994) Identification of thyroid hormone receptor isoforms in thyrotropin-releasing hormone neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 135: 92–100
- Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, Bunzow JR, Grandy DK, Hoener MC (2005) Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics*
- Long L, Rubin R, Baserga R, Brodt P (1995) Loss of the metastatic phenotype in murine carcinoma cells expressing an antisense RNA to the insulin-like growth factor receptor. *Cancer Res* 55: 1006–1009
- Marsh-Armstrong N, Huang H, Remo BF, Liu TT, Brown DD (1999) Asymmetric growth and development of the *Xenopus laevis* retina during metamorphosis is controlled by type III deiodinase. *Neuron* 24(4): 871–878
- Marzioni M, Glaser S, Francis H et al. (2005) Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin. *Gastroenterology* 128(1): 121–137
- Masamura S, Santner SJ, Heitjan DF, Santen RJ (1995) Estrogen deprivation causes estradiol hypersensitivity in human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2918–2925
- Matera L (1996) Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sci* 59: 599–614
- Mbikay M, Tadros H, Seidah NG, Simpson EM (1995) Linkage mapping of the gene for the LIM-homeoprotein LIM3 (locus Lhx3) to mouse chromosome 2. *Mam Genome* 6: 818–819
- McCullagh DR (1932) Dual endocrine activity of the testes. *Science* 76: 19–20
- McDuffie IA, Akhter N, Childs GV (2004) Regulation of leptin mRNA and protein expression in pituitary somatotropes. *J Histochem Cytochem* 52(2): 263–273
- Mendel CM (1989) The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 10: 232–274
- Millen SK (ed) (1989) *On journeys well traveled*. In: Einstein. Office of Public Affairs, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, pp 3–6
- Montero-Pedrazuela A, Bernal J, Guadano-Ferraz A (2003) Divergent expression of type 2 deiodinase and the putative thyroxine-binding protein p29, in rat brain, suggests that they are functionally unrelated proteins. *Endocrinology* 144(3): 1045–1052
- Moore JP Jr, Wilson L, Dalkin AC, Winters SJ (2003) Differential expression of the pituitary gonadotropin subunit genes during male rat sexual maturation: Reciprocal relationship between hypothalamic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and follicle-stimulating hormone beta expression. *Biol Reprod* 69(1): 234–241
- Morand I, Fonlupt P, Guerrier A et al. (1996) Cell-to-cell communication in the anterior pituitary: Evidence for gap junction-mediated exchanges between endocrine cells and folliculostellate cells. *Endocrinology* 137: 3356–3367
- Muttukrishna S, Tannetta D, Groome N, Sargent I (2004) Activin and follistatin in female reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 225(1/2): 45–56
- Navarro-Tableros V, Sanchez-Soto MC, Garcia S, Hiriart M (2004) Autocrine regulation of single pancreatic beta-cell survival. *Diabetes* 53(8): 2018–2023
- Ng L, Goodyear RJ, Woods CA et al. (2004) Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(10): 3474–3479
- Obregon MJ, Roelfsema F, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F, Querido A (1979) Exchange of triiodothyronine derived from thyroxine with circulating triiodothyronine as studied in the rat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10: 305–315
- Obregon MJ, Mallol J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G (1981) Presence of L-thyroxine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine in tissues from thyroidectomized rats. *Endocrinology* 109: 908–913
- Ortiga Carvalho TM, Curty FH, Pazos Moura CC (1995) Acute effect of thyroxine on pituitary neuromedin B content of hypothyroid rats and its correlation with TSH secretion. *Braz J Med Biol Res* 28: 715–719
- Payne AH, Hales DB (2004) Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 25(6): 947–970
- Pazos-Moura CC, Ortiga-Carvalho TM, Gaspar DM (2003) The autocrine/paracrine regulation of thyrotropin secretion. *Thyroid* 13(2): 167–175
- Perez FM, Rose JC, Schwartz J (1995) Anterior pituitary cells: Getting to know their neighbors. *Mol Cell Endocrinol* 111: C1–C6
- Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J et al. (2004) A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 432(7014): 226–230
- Prummel MF, Brokken LJ, Wiersinga WM (2004) Ultra short-loop feedback control of thyrotropin secretion. *Thyroid* 14(10): 825–829
- Quignodon L, Legrand C, Allioli N et al. (2004) Thyroid hormone signaling is highly heterogeneous during pre- and postnatal brain development. *J Mol Endocrinol* 33(2): 467–476
- Rajewsky K, Gu H, Kuhn R et al. (1996) Conditional gene targeting. *J Clin Invest* 98(3): 600–603
- Revankar CM, Cimino DE, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER (2005) A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 307(5715): 1625–1630
- Rindi G, Torsello A, Locatelli V, Solcia E (2004) Ghrelin expression and actions: A novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Experim Biol Med* 229(10): 1007–1016
- Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR (2002) Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res* 52(2): 137–147
- Santen RJ, Song RX, Zhang Z et al. (2003) Adaptive hypersensitivity to estrogen: Mechanism for superiority of aro-

- matase inhibitors over selective estrogen receptor modulators for breast cancer treatment and prevention. *Endocr Relat Cancer* 10(2): 111–130
- Schneider MJ, Fiering SN, Pallud SE, Parlow AF, St Germain DL, Galton VA (2001) Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Mol Endocrinol* 15(12): 2137–2148
- Schomburg L, Bauer K (1995) Thyroid hormone rapidly and stringently regulate the messenger RNA levels of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptor and the TRH-degrading ectoenzyme. *Endocrinology* 136: 3480–3485
- Silva JE, Kaplan MM, Cheron RG, Dick TE, Larsen PR (1978) Thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion by rat anterior pituitary and liver. *Metabolism* 27: 1601–1607
- Slominski A, Wortsman J, Kohn L et al. (2002) Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* 119(6): 1449–1455
- Soji T, Mabuchi Y, Kurono C, Herbert DC (1997) Folliculostellate cells and intercellular communication within the rat anterior pituitary gland. *Microsc Res Tech* 39(2): 138–149
- Spinazzi R, Andreis PG, Nussdorfer GG (2005) Neuropeptide-Y and Y-receptors in the autocrine-paracrine regulation of adrenal gland under physiological and pathophysiological conditions (Review). *Int J Mol Med* 15(1): 3–13
- Starling EH (1905) On the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 166: 339–341
- Stojilkovic SS (2001) A novel view of the function of pituitary folliculo-stellate cell network. *Trends Endocrinol Metab* 12(9): 378–380
- Stulnig TM, Waldhausl W (2004) 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in obesity and Type 2 diabetes. *Diabetologia* 47(1): 1–11
- Suzuki A, Naruse S, Kitagawa M et al. (2001) 5-Hydroxytryptamine strongly inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells. *J Clin Invest* 108(5): 749–756
- Tannahill LA, Visser TJ, McCabe CJ et al. (2002) Dysregulation of iodothyronine deiodinase enzyme expression and function in human pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(6): 735–743
- Tomlinson JW, Stewart PM (2002) The functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in adipose tissue. *Horm Metab Res* 34(11/12): 746–751
- Tu HM, Kim S-W, Salvatore D et al. (1997) Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 138: 3359–3368
- Uccella S, La Rosa S, Genasetti A, Capella C (2000) Localization of inhibin/activin subunits in normal pituitary and in pituitary adenomas. *Pituitary* 3(3): 131–139
- Veiga MALC da, Jesus Oliveira K, Curty FH, Moura CCP de (2004) Thyroid hormones modulate the endocrine and autocrine/paracrine actions of leptin on thyrotropin secretion. *J Endocrinol* 183(1): 243–247
- Volpato CB, Nunes MT (2001) Functional evidence for the presence of type ii 5'-deiodinase in somatotropes and its adaptive role in hypothyroidism. *Neuroendocrinology* 74(4): 220–226
- Wasco EC, Martinez E, Grant KS, St Germain EA, St Germain DL, Galton VA (2003) Determinants of iodothyronine deiodinase activities in rodent uterus. *Endocrinology* 144(10): 4253–4261
- Waters MJ, Conway-Campbell BL (2004) The oncogenic potential of autocrine human growth hormone in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(42): 14992–14993
- Winters SJ, Moore JP (2004) Intra-pituitary regulation of gonadotrophs in male rodents and primates. *Reproduction* 128(1): 13–23