

Роль генетических факторов в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма

Н.Г. ЕНЕВА¹, к.б.н. Л.Н. НЕФЕДОВА^{1*}, А.С. ЛОКТИОНОВА^{1,2}, к.м.н. И.А. ИЛОВАЙСКАЯ², проф. А.И. КИМ¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

На сегодняшний день диагностика гипогонадизма использует данные рентгенологического и лабораторного (биохимического) исследований, на основании которых в большинстве случаев пациентам ставится диагноз идиопатической формы заболевания. Однако в последнее время выявлен целый ряд генов, нарушение функции которых приводит к развитию гипогонадизма. Таким образом, диагностика гипогонадизма может быть расширена путем включения генотипирования различных форм заболевания, что в некоторых случаях может способствовать выбору тактики лечения. Настоящий обзор посвящен установлению роли генов-кандидатов изолированного гипогонадотропного гипогонадизма в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, синдром Калмана, ГнРГ, нейроны ГнРГ1.

The role of the genetic factors in pathogenesis of hypogonadotropic hypogonadism

N.G. ENEVA¹, L.N. NEFEDOVA¹, A.S. LOKTIONOVA^{1,2}, I.A. ILOVAISKAYA², A.I. KIM¹

¹M.V. Lomonosov Moscow State University; ²State budgetary healthcare facility «M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute»

На сегодняшний день диагностика гипогонадизма использует данные рентгенологического и лабораторного (биохимического) исследований, на основании которых в большинстве случаев пациентам ставится диагноз идиопатической формы заболевания. Однако в последнее время выявлен целый ряд генов, нарушение функции которых приводит к развитию гипогонадизма. Таким образом, диагностика гипогонадизма может быть расширена путем включения генотипирования различных форм заболевания, что в некоторых случаях может способствовать выбору тактики лечения. Настоящий обзор посвящен установлению роли генов-кандидатов изолированного гипогонадотропного гипогонадизма в патогенезе заболевания.

Key words: isolated hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann syndrome, GnRH, GnRH1 neurones.

Физиологическое действие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси основывается на пульсирующей гипоталамической секреции гонадолиберина (ГнРГ), нарушение которой является причиной редких заболеваний, объединяемых под термином гипогонадизм. Отсутствие ГнРГ приводит к дезактивации рецептора на поверхности гонадотрофов аденогипофиза и выпадению стимулирующего действия на синтез и высвобождение гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в общий кровоток. Дефицит ЛГ и ФСГ обуславливает отсутствие гаметогенеза и синтеза половых стероидов. Таким образом, нормальное функционирование репродуктивной системы зависит от скоординированной работы трех звеньев: аркуатных ядер гипоталамуса, гонадотрофов гипофиза и гонад (**рис. 1**).

В зависимости от сроков возникновения различают врожденный и приобретенный гипогонадизм, а в зависимости от уровня поражения — первичный (поражение самих гонад) и вторичный (гипоталамо-гипофизарный) гипогонадизм. Существует также классификация, разделяющая поражения гипофиза и гипоталамуса на вторичный и третичный уровень

соответственно [1]. Определение содержания гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) в сыворотке позволяет диагностировать гипер- или гипогонадотропный гипогонадизм.

Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) характеризуется задержкой или отсутствием полового созревания и, как следствие, бесплодием. Врожденный или идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) — гетерогенное заболевание. Встречаемость этого синдрома составляет 1:5000—1:10 000 у мужчин и 1:50 000—1:100 000 у женщин. Традиционно ИГГ подразделяют на две формы: в сочетании с аносмией или гипосмией (синдром Калмана — СК) и с нормальным обонянием (НИГГ) [2]. СК обусловлен нарушением нормальной миграции нейронов ГнРГ из области обонятельного нерва в гипоталамус.

В основе ИГГ в большинстве случаев лежат генетические нарушения [3]. Исследование генетической составляющей в формировании гипогонадизма необходимо для усовершенствования диагностики различных его форм и выбора оптимальной схемы лечения, включая сроки терапевтического вме-

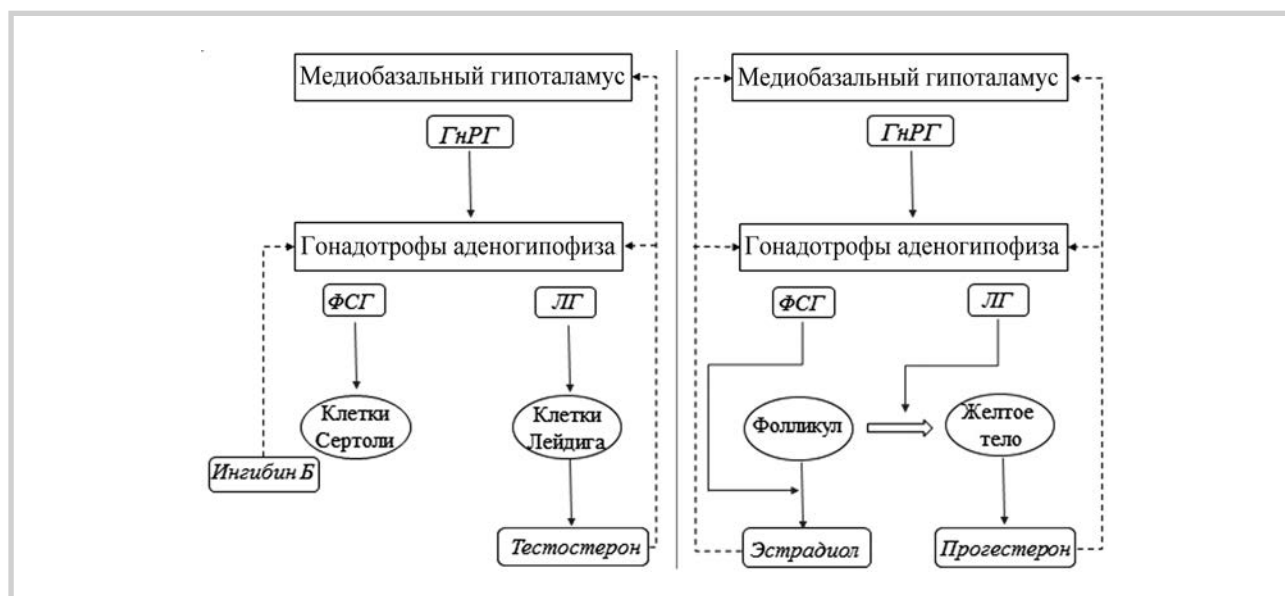


Рис. 1. Регуляция синтеза и секреции половых гормонов у мужчин (слева) и женщин (справа). Сплошными стрелками показан стимулирующий эффект, пунктирными стрелками — ингибирующий.

шательства. Алгоритм обследования пациентов программы ЭКО также должен учитывать результаты генетических исследований.

Ключевую роль в нервной регуляции репродуктивной функции играет гонадолиберин. Внутритробное развитие гипоталамо-гипофизарной оси и миграция нейронов ГнРГ одинакова у мужчин и женщин. ГнРГ-секретирующие нейроны возникают в обонятельной плакаде приблизительно на 4—5-й [4] или на 5-й неделе [5] эмбрионального развития. На 6-й неделе они начинают мигрировать вдоль нервных терминальных волокон и обонятельного тракта в гипоталамус. Их развитие в большей степени связано с нормальным развитием обонятельных луковиц [5]. На 9-й неделе ГнРГ-секретирующие нейроны мигрируют через передний мозг в медиобазальный гипоталамус, где начинают секрецию гормона [4]. В то же время происходит развитие гонадотрофов, секретирующих ЛГ и ФСГ. Гипоталамо-гипофизарный аппарат становится функциональным к 15-й неделе беременности [5].

Гипоталамические ГнРГ-нейроны в отличие от других нейронов, высвобождающих гормоны, формируются вне мозга [6]. Число нейронов, продуцирующих ГнРГ в гипоталамусе человека, относительно мало (<2000). Они формируют скорее диффузную сеть, чем отдельные ядра. Такая анатомическая организация обуславливает чувствительность генератора импульсов ГнРГ к незначительным изменениям функционирования системы [7].

ГнРГ из нейронов медиобазального гипоталамуса по аксонам, проецирующимся в срединное возвышение, поступает в гипофизарные портальные

сосуды [8] и с током крови попадает в аденогипофиз, где взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности гонадотрофов [9], обеспечивая импульсное высвобождение ЛГ и ФСГ. Эпизодическая секреция ГнРГ необходима для поддержания нормальной секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Частота и амплитуда импульсов ГнРГ зависят от концентрации половых гормонов, которые по механизму отрицательной обратной связи действуют как на уровне гипоталамуса, так и гипофиза (см. рис. 1). Высвобождение ГнРГ и гонадотропинов происходит с частотой приблизительно 1 импульс в час. Непрерывный выброс ГнРГ приведет к десенситизации рецепторов на поверхности гонадотрофов с последующим уменьшением секреции ЛГ и ФСГ [10]. Регуляция высвобождения ГнРГ у женщин является циклической, а у мужчин — тонической.

Нарушение секреции ГнРГ, служащее причиной ГГ, может происходить по двум причинам: 1) вследствие нарушения онтогенеза и миграции ГнРГ-секретирующих нейронов; 2) вследствие нарушения гипоталамической секреции гормона.

Генетическая составляющая гипогонадотропного гипогонадизма

ГГ — полигенное заболевание. Гены-кандидаты, ассоциированные с данным заболеванием, можно разделить на следующие группы [5]: нейроразвивающие гены (контролирующие онтогенез нейронов ГнРГ и влияющие на их миграцию) и гены, определяющие функцию ГнРГ-нейронов (регулирующие секрецию ГнРГ и обеспечивающие его био-

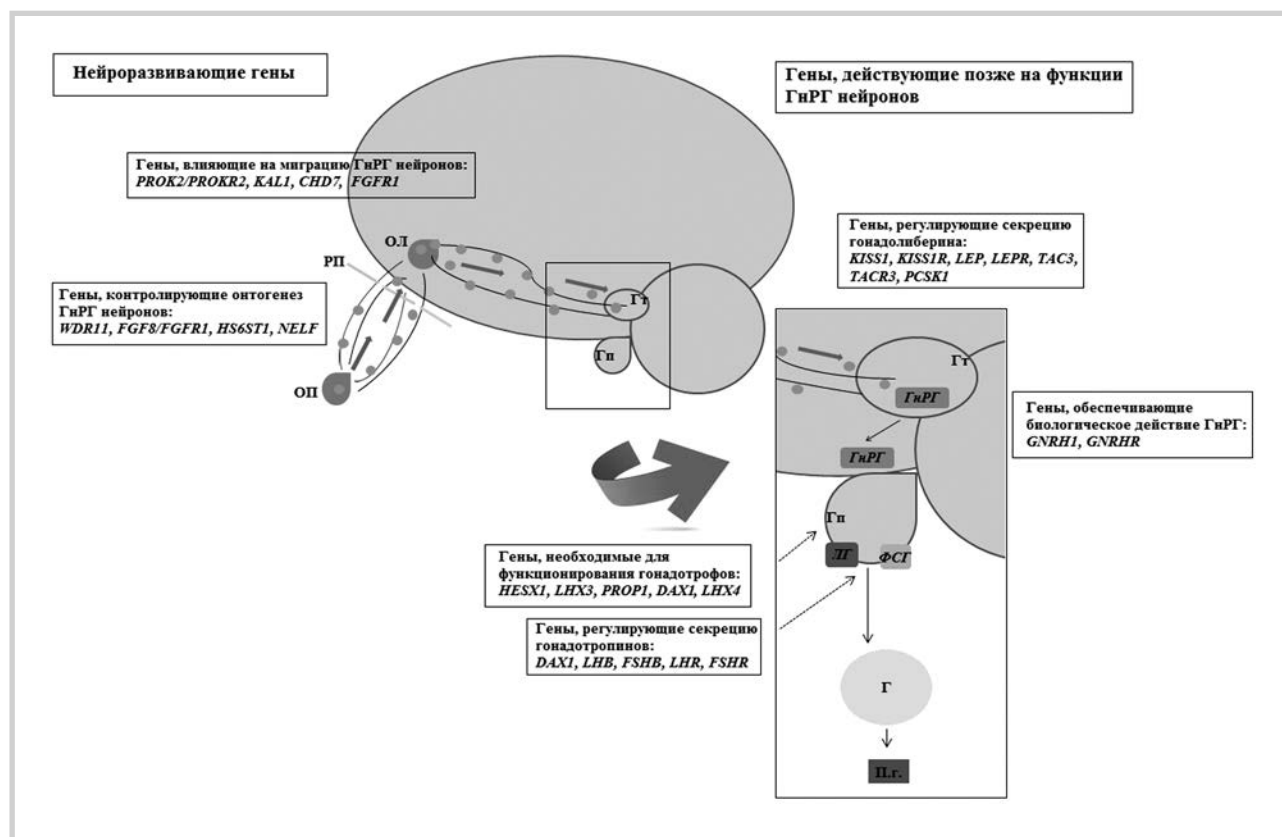


Рис. 2. Схематическое представление работы генов, ассоциированных с ИГГ.

ОП — обонятельная плакода; РП — решетчатая пластинка; ОЛ — обонятельная луковица; Гт — гипоталамус; Гп — гипофиз; Г — гонады; ГнРГ — гонадотропин; ЛГ и ФСГ — лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны; П.г. — половые гормоны.

логический эффект). Классификацию можно продолжить, выделив в самостоятельную группу гены, детерминирующие функционирование гонадотрофов и регулирующие секрецию гонадотропинов (рис. 2).

В настоящее время около 65% случаев ИГГ остаются без выявленной генетической причины. Нами составлена таблица всех известных на сегодня генов-кандидатов с указанием их молекулярной функции и непосредственного участия в формировании заболевания (см. таблицу).

Нейроразвивающие гены

Функции как минимум пяти генов — *WDR11*, *FGFR1*/*FGF8*, *NELF*, *HS6ST1* — необходимы для правильной эмбриональной дифференциации нейронов ГнРГ. Продукт гена *WDR11* играет важную роль в развитии обонятельных нейронов [11], а также непосредственно участвует в процессе развития нейронов ГнРГ. Гены *FGF8* и *FGFR1* кодируют соответственно фактор роста фибробластов (FGF8) и его рецептор и непосредственно участвуют в онтогенезе нейронов ГнРГ. Снижение экспрессии FGF8 ингибирует дифференцировку клеток-предшественников в нейроны ГнРГ [12, 13]. Ген *FGFR1* участвует в спецификации

нейронов в обонятельной плакоде [14]. Для активации *FGFR1*-пути требуется связывание белка FGF8 с рецептором *FGFR1* и гепарансульфатом (HS) [15], который является компонентом внеклеточного матрикса и модулирует межклеточные связи, важные для развития нервной системы [16, 17]. Ген *HS6ST1* участвует в развитии нейронов и в нейронном ветвлении [18]. Ген *NELF* стимулирует миграцию нейронов ГнРГ в обонятельную луковицу [19].

Гены *IL17RD*, *DUSP6*, *SPRY4* действуют как ингибиторы FGF8-пути, а ген *FLRT3* — как активатор [20]. Ген *IL17RD* ингибирует передачу сигналов FGF, действуя как на уровне FGF-рецепторов (*FGFR1* и *FGFR2*), так и на уровне последующих компонентов этого сигнального пути. Коэкспрессия генов *IL17RD* и *FGF8* в обонятельной плакоде во время эмбриогенеза предполагает его потенциальную роль в раннем развитии нейронов ГнРГ и обонятельных нейронов [20].

Гены, влияющие на миграцию ГнРГ нейронов

Существуют два типа нейронов ГнРГ, присутствующих в гипоталамусе: нейроны ГнРГ1 и ГнРГ2. Однако только нейроны ГнРГ1 задействованы в функционировании гипоталамо-гипофизарно-го-

Генетические основы гипогонадотропного гипогонадизма

Ген/ локализация	Участие в патогенезе заболевания/биологическая функция	Тип наследования
<i>PROKR2</i> /20p12.3	Ассоциирован с НИГГ, СК. Дефицит сигнала приводит к неправильному развитию обонятельной системы и репродуктивной оси человека [22]	АР, АД
<i>PROKR2</i> /3p13	Ассоциирован с НИГГ, СК. Играет центральную роль в нейрогенезе обонятельной луковицы. Дефицит приводит к уменьшению размера обонятельной луковицы и потере ее нормальной архитектуры, накоплению нейрональных предшественников [22]	АР, АД
<i>GNRH1</i> /8p21.2	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к снижению или потере функции, следовательно, к недостаточности ЛГ и ФСГ [5]	АР
<i>CHD7</i> /8q12.1	Ассоциирован с НИГГ, СК. Дефект данного гена приводит к нарушению развития обонятельной луковицы, нарушается формирование нервного гребня [23, 36]	АД
<i>FGFR1</i> /8p11.22	Ассоциирован с НИГГ, СК. Участвует в морфогенезе обонятельной луковицы [37]. <i>FGFR1</i> вовлечен во многие процессы в развитии ГнРГ нейронов: участвует в спецификации в обонятельной плакоде, разрешении миграции нейронов и направлении аксонов к срединному возвышению [14]	АД
<i>SEMA3A</i> /7q21.11	Ассоциирован с НИГГ, СК. Необходим для формирования системы нейронов ГнРГ [6]. Недостаток белка ухудшает расположение нейронов ГнРГ в гипоталамусе, что приводит к бесплодию [6]	АД
<i>FGF8</i> /10q24.32	Ассоциирован с НИГГ, СК. Вовлечен в развитие нервных клеток. Играет важную роль в онтогенезе нейронов ГнРГ. Дефицит сигнала вызывает нарушение морфогенеза обонятельной луковицы и дефекты в миграции нейронов ГнРГ [13, 38]	АД
<i>WDR11</i> /10q26.12	Ассоциирован с НИГГ, СК. Дефект гена ведет к нарушению полового развития [11]	АД
<i>SPRY4</i> /5q31.3	Ассоциирован с НИГГ, СК. Ингибитор <i>FGF8</i> сигнального пути [20]	АР или АД
<i>FLRT3</i> /20p12.1	Ассоциирован с СК. Является активатором <i>FGF8</i> сигнального пути [20]	АР или АД
<i>IL17RD</i> /3p14.3	Ассоциирован с СК. Возможно, играет потенциальную роль в раннем развитии как ГнРГ, так и обонятельных нейронов [20]	АР
<i>DUSP6</i> /12q21.33	Ассоциирован с НИГГ, СК. Является ингибитором <i>FGF8</i> [20]	АР, АД?
<i>TAC3</i> /12q13.3	Ассоциирован с НИГГ. Регулятор секреции ГнРГ [39]. Необходим для инициации и нормального полового развития [40]. Дефект гена вызывает дефицит гонадотропинов	АР
<i>TACR3</i> /4q24	Ассоциирован с НИГГ. Регулирует частоту выпуска ГнРГ в гипоталамо-гипофизарно-портальную систему [25]	АР
<i>PCSK1</i> /5q15	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к развитию гипогонадизма [29] из-за нарушения процессинга ПОМК, который непосредственно связан с гонадолиберинем [41].	АР
<i>LEP</i> /7q32.1	Ассоциирован с НИГГ. Стимулирует выброс ЛГ и ФСГ. Снижает ингибирование гонадолиберина нейрпептидом Y [28]. Ключевой регулятор энергетического гомеостаза. Дефект гена приводит к развитию морбидного ожирения [51]	АР
<i>LEPR</i> /1p31.3	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к нарушению регуляции репродуктивных процессов, к гипогонадизму [42]. Один из главных компонентов лептин-меланокортинового пути регуляции массы тела. Дефект гена приводит к развитию морбидного ожирения [51]	АР
<i>PROPI</i> /5q35.3	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к недостатку ЛГ и ФСГ, а также к комбинированному дефициту трех гормонов гипофиза: пролактина, тиреотропного гормона, гормона роста [43]	АР
<i>NELF</i> /9q34.3	Ассоциирован с НИГГ, СК. Играет ключевую роль в миграции нейронов ГнРГ, половом созревании и репродукции [44]	АР
<i>GNRHR</i> /4q13.2	Ассоциирован с НИГГ. Стимулирует секрецию гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ [15, 45]	АР
<i>HS6ST1</i> /2q14.3	Ассоциирован с НИГГ, СК. Контролирует эмбриональную дифференциацию ГнРГ-секретирующих нейронов [12]	АД?
<i>HESX1</i> /3p14.3	Ассоциирован с НИГГ, СК. Дефект гена приводит к развитию синдрома де Морсье (дисплазия зрительного нерва и гипофиза, с секреторными дефектами ЛГ и ФСГ) [46]	АР, АД
<i>LHX3</i> /9q34.3	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к множественному дефициту гормонов аденогипофиза, гипофиза с секреторным дефектом ЛГ и ФСГ [47]	АР
<i>KISS1</i> /1q32.1	Ассоциирован с НИГГ [48]	АР
<i>KISSIR</i> /19p13.3	Ассоциирован с НИГГ. Регулирует секрецию ГнРГ [49]. Дефект гена приводит к снижению импульса ЛГ [15]	АР
<i>KAL1</i> /Xp22.31	Ассоциирован с СК. Дефект гена приводит к нарушению миграции нейронов ГнРГ в обонятельную луковицу [3]	ХР
<i>DAX1</i> /Xp21.2	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к дефекту гипоталамической секреции ГнРГ и гипофизарной секреции ЛГ, ФСГ [33, 34]. Играет ключевую роль в развитии коркового вещества надпочечников. Дефект гена приводит к врожденной гипоплазии надпочечников [32, 33]	ХР
<i>LHX4</i> /1q25.2	Ассоциирован с НИГГ. Дефект гена приводит к развитию комбинированного дефицита гормонов гипофиза [50]	АД

Примечание. АР — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный, ХР — Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

надной системы. Нейроны ГнРГ2 играют роль лишь нейромодуляторов, непосредственно не участвуя в контроле становления репродуктивной системы [21].

Группа генов — *PROK2/PROKR2*, *KAL1*, *CHD7*, *FGFR1* контролирует миграцию нейронов ГнРГ1 от места эмбрионального происхождения в гипоталамус. Продукт гена *FGFR1* влияет на развитие обонятельной луковицы и на миграционную активность нейронов ГнРГ1 [12]. Гены *PROK1/PROKR1* и *PROK2/PROKR2* кодируют компоненты прокинетициновой системы, состоящей из двух почти идентичных (на 85%) рецепторов (*PROKR1* и *PROKR2*) и двух их лигандов (*PROK1* и *PROK2*). Пара рецептор-лиганд *PROKR2/PROK2* участвует в нейрогенезе обонятельной луковицы [22]. Ген *CHD7* кодирует АТФ-зависимый ремодулятор, влияющий на структуру хроматина и экспрессию генов и играет важную роль в регуляции эмбрионального развития. По-видимому, *CHD7* регулирует экспрессию генов *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2* и *PROKR2* [23]. Ген *KAL1*, кодирующий белок anosmin-1, играет определенную роль в дальнейшей миграции нейронов: при входе нейронов ГнРГ в обонятельную луковицу и при установлении контакта между входящими обонятельными аксонами и центральными нейронами луковицы. Мутации в гене *KAL1* не влияют на нейрогенез нейронов ГнРГ1 в носовой плакоде [19], но в отсутствие функционального белка *KAL1* происходит (как следствие нарушения нормальной синаптической связи) ретроградная дегенерация обонятельного нерва, в результате чего нарушается миграция нейронов ГнРГ [4]. Таким образом, потеря основного миграционного пути, сформированного первичными обонятельными аксонами, объясняет основные симптомы СК.

Ген *SEMA3A* необходим для формирования нейронной системы ГнРГ. Недостаток белка ухудшает расположение нейронов ГнРГ в гипоталамусе, что приводит к нарушению нейроэндокринного механизма регуляции полового развития [6].

Гены, регулирующие секрецию ГнРГ

Комплексы рецептор-лиганд *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3*, *LEP/LEPR* и ген *PCSK1* кодируют белки, способствующие активации нейронов ГнРГ1, и, тем самым, регулируют секрецию ГнРГ [12, 24]. Ген *KISS1* кодирует белок кисспептин. Пара рецептор-лиганд *KISS1/KISS1R* оказывает стимулирующий эффект на высвобождение ГнРГ и последующий синтез гонадотропинов. *KISS1*-секретирующие нейроны чувствительны к эстрогену и вовлечены в механизм отрицательной и положительной обратной связи [12]. У пациентов с НИГГ из-за мутаций в гене *KISS1R* серьезно снижается амплитуда импульсов ЛГ, но сохраняется нормальная их частота [15]. Однако мутации в гене *KISS1R* — чрезвычайно редкая причина ГГ [15].

Продукт гена *TAC3* — нейрокинин В через рецептор NK3R (*TACR3*) регулирует частоту выброса ГнРГ в гипоталамо-гипофизарно-портальную систему [25]. Функционирование системы генов *TAC3/TACR3* необходимо для нормальной эмбриональной секреции гонадотропинов. Механизмы, посредством которых мутации в этих генах влияют на центральную нейроэндокринную регуляцию полового созревания и репродукции у людей, плохо изучены [12].

Влияние лептина (ген *LEP*) на секрецию ГнРГ может быть опосредовано (по крайней мере, частично) продукцией кисспептиновых нейронов (Кр), которые играют фундаментальную роль в модуляции секреции ГнРГ [26]. Кр-нейроны чувствительны к количественному содержанию лептина в гипоталамусе: лептин стимулирует экспрессию гена *KISS1* [27]. Кроме того, лептин уменьшает экспрессию нейропептида Y (NPY) в аркуатном ядре гипоталамуса, что, в свою очередь, уменьшает ингибирование ГнРГ [26]. Показано, что пара генов *LEP/LEPR* стимулирует выброс ЛГ и ФСГ с помощью азотной активации синтазы [28].

Продуктом гена *PCSK1* является нейроэндокринная конвертаза 1 (NEC1), катализирующая процессинг прогормонов. В частности, она вовлечена в процессинг проопиомеланокортина, действующего на секрецию ГнРГ [27, 29].

Гены, обеспечивающие биологическое действие ГнРГ

Пара рецептор-лиганд *GNRH1/GNRHR* обеспечивает биологическое действие ГнРГ, регулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ [28]. Рецептор, взаимодействуя с ГнРГ, активирует фосфолипазу C и мобилизует внутриклеточный кальций в гонадотрофах гипофиза, приводя к высвобождению гонадотропинов [4, 5, 30].

Гены, участвующие в функционировании гонадотрофов гипофиза

Гены *HESX1*, *PROPI*, *DAX1 (NROB1)*, *LHX3* и *LHX4* участвуют в функционировании гонадотрофов гипофиза [1, 31]. Мутации в гене *DAX1* приводят к снижению как гипоталамической секреции ГнРГ, так и гипофизарной выработки гонадотропинов [4, 32–34]. К другим генам, регулирующим секрецию ЛГ и ФСГ, относятся пары лиганд-рецептор *LHB/LHR* и *FSHB/FSHR*. Дефицит гонадотропинов обусловлен нарушением синтеза β-субъединиц лютропина (ген *LHB*) и фоллитропина (ген *FSHB*), так как β-субъединица определяет специфические свойства гормонов (узнавание рецептора, иммунные свойства). Мутации в гене *LHB* приводят к расстройству овуляции у женщин и дефициту тестостерона у мужчин, и, как результат, к ГГ [35]. Мутации в гене *FSHB* приводят к развитию первичной аменореи [32].

Заключение

Таким образом, гены, ассоциированные с заболеванием, можно разделить на участвующие в патогенезе нИГГ и участвующие в патогенезе СК (рис. 3). Круг генов-кандидатов ИГГ, по-видимому, будет расширяться. Истинная распространенность генетических аномалий у пациентов пока не установлена. Из-за клинически фенотипического разнообразия форм ИГГ выявление истинных причин заболевания в каждом конкретном случае должно основываться на анализе биохимических показателей и генетических взаимодействий.

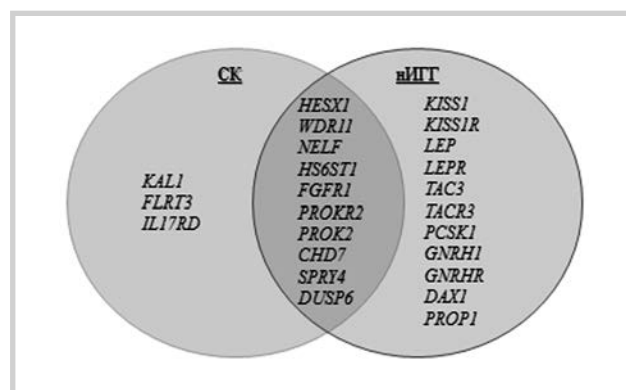


Рис. 3. Участие генов в формировании нИГГ и СК.

ЛИТЕРАТУРА

- Brämwig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(17):295-303. doi: 10.3238/arztebl.2009.0295.
- Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. European Journal of Endocrinology. 2005;153(6):845-852. doi: 10.1530/eje.1.02031.
- Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ, Jameson JL. Genetic Causes of Human Reproductive Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(6):2447-2454. doi: 10.1210/jcem.87.6.8622.
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in the Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's Syndrome): Pathophysiological and Genetic Considerations. Endocrine Reviews. 1998;19(5):521-539. doi: 10.1210/edrv.19.5.0344.
- Chevrier L, Guimiot F, de Roux N. GnRH receptor mutations in isolated gonadotrophic deficiency. Molecular and Cellular Endocrinology. 2011;346(1-2):21-28. doi: 10.1016/j.mce.2011.04.018.
- Cariboni A, Davidson K, Rakic S, Maggi R, Parnavelas JG, Ruhrberg C. Defective gonadotropin-releasing hormone neuron migration in mice lacking SEMA3A signalling through NRP1 and NRP2: implications for the aetiology of hypogonadotropic hypogonadism. Human Molecular Genetics. 2010;20(2):336-344. doi: 10.1093/hmg/ddq468.
- Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. New England Journal of Medicine. 2007;357(9):863-873. doi: 10.1056/NEJMoa066494.
- Janovick JA, Maya-Nunez G, Conn PM. Rescue of Hypogonadotropic Hypogonadism-Causing and Manufactured GnRH Receptor Mutants by a Specific Protein-Folding Template: Misrouted Proteins as a Novel Disease Etiology and Therapeutic Target. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(7):3255-3262. doi: 10.1210/jcem.87.7.8582.
- He F, Wen H-S, Li J-F, Yu D-H, Ma R-Q, Shi D, et al. Single Nucleotide Polymorphisms of the GnRHR Gene Associated with Reproductive Traits of Japanese Flounder (Paralichthys olivaceus). Asian-Australasian Journal of Animal Sciences. 2011;24(4):463-470. doi: 10.5713/ajas.2011.10331.
- Belchetz P, Plant T, Nakai Y, Keogh E, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalamic gonadotropin-releasing hormone. Science. 1978;202(4368):631-633. doi: 10.1126/science.100883.
- Kim H-G, Ahn J-W, Kurth I, Ullmann R, Kim H-T, Kulharya A, et al. WDR11, a WD Protein that Interacts with Transcription Factor EMX1, Is Mutated in Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome. The American Journal of Human Genetics. 2010;87(4):465-479. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.08.018.
- Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. Asian Journal of Andrology. 2011;14(1):49-56. doi: 10.1038/aja.2011.68.
- Tucker ES, Lehtinen MK, Maynard T, Zirlinger M, Dulac C, Rawson N, et al. Proliferative and transcriptional identity of distinct classes of neural precursors in the mammalian olfactory epithelium. Development. 2010;137(15):2471-2481. doi: 10.1242/dev.049718.
- Hu Y, Bouloux P-M. X-linked GnRH deficiency: Role of KAL-1 mutations in GnRH deficiency. Molecular and Cellular Endocrinology. 2011;346(1-2):13-20. doi: 10.1016/j.mce.2011.04.001.
- Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism - novel insights and new questions. Clinical Endocrinology. 2010;72(4):427-435. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03687.x.
- González-Martínez D, Hu Y, Kim S-H, Bouloux Pierre Marc G. Cross-talk of anosmin-1, the protein implicated in X-linked Kallmann's syndrome, with heparan sulphate and urokinase-type plasminogen activator. Biochemical Journal. 2004;384(3):495. doi: 10.1042/bj20041078.
- Hudson ML, Kinnunen T, Cinar HN, Chisholm AD. C. elegans Kallmann syndrome protein KAL-1 interacts with syndecan and glypican to regulate neuronal cell migrations. Developmental Biology. 2006;294(2):352-365. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.02.036.
- Tornberg J, Sykietis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(28):11524-11529. doi: 10.1073/pnas.1102284108.
- MacColl G, Quinton R, Bouloux PMG. GnRH neuronal development: insights into hypogonadotropic hypogonadism. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2002;13(3):112-118. doi: 10.1016/s1043-2760(01)00545-8.
- Miraoui H, Dwyer Andrew A, Sykietis Gerasimos P, Plummer L, Chung W, Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 Are Identified in Individuals with

- Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. The American Journal of Human Genetics. 2013;92(5):725-743. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.008.
21. Parhar I, Ogawa S, Kitahashi T. RFamide peptides as mediators in environmental control of GnRH neurons. Progress in Neurobiology. 2012;98(2):176-196. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.011.
 22. Dodé C, Teixeira L, Leveilliers J, Fouveau C, Bouchard P, Kottler M-L, et al. Kallmann Syndrome: Mutations in the Genes Encoding Prokineticin-2 and Prokineticin Receptor-2. PLoS Genetics. 2006;2(10):e175. doi: 10.1371/journal.pgen.0020175.
 23. Jongmans MCJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome. Clinical Genetics. 2009;75(1):65-71. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01107.x.
 24. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, Quinton R. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2011. doi: 10.1016/j.tem.2011.03.002.
 25. Tena-Sempere M, Francou B, Bouligand J, Voican A, Amazit L, Trabado S, et al. Normosmic Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Due to TAC3/TACR3 Mutations: Characterization of Neuroendocrine Phenotypes and Novel Mutations. PLoS One. 2011;6(10):e25614. doi: 10.1371/journal.pone.0025614.
 26. Martos-Moreno GÁ, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: Effects of over and undernutrition. Molecular and Cellular Endocrinology. 2010;324(1-2):70-81. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.017.
 27. Backholer K, Smith JT, Rao A, Pereira A, Iqbal J, Ogawa S, et al. Kisspeptin Cells in the Ewe Brain Respond to Leptin and Communicate with Neuropeptide Y and Proopiomelanocortin Cells. Endocrinology. 2010;151(5):2233-2243. doi: 10.1210/en.2009-1190.
 28. Bouligand J, Ghervan C, Trabado S, Brailly-Tabard S, Guiochon-Mantel A, Young J. Genetics defects in GNRH1: A paradigm of hypothalamic congenital gonadotropin deficiency. Brain Research. 2010;1364:3-9. doi: 10.1016/j.brainres.2010.09.084.
 29. Heni M, Haupt A, Schäfer SA, Ketterer C, Thamer C, Machicao F, et al. Association of obesity risk SNPs in PCSK1 with insulin sensitivity and proinsulin conversion. BMC Medical Genetics. 2010;11(1):86. doi: 10.1186/1471-2350-11-86.
 30. Kaiser UB, Conn PM, Chin WW. Studies of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Action Using GnRH Receptor-Expressing Pituitary Cell Lines I. Endocrine Reviews. 1997;18(1):46-70. doi: 10.1210/edrv.18.1.0289.
 31. DiVall SA, Radovick S. Pubertal Development and Menarche. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1135(1):19-28. doi: 10.1196/annals.1429.026.
 32. Achermann JC, Jameson JL. Fertility and Infertility: Genetic Contributions from the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. Molecular Endocrinology. 1999;13(6):812-818. doi: 10.1210/mend.13.6.0301.
 33. Layman LC. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. American Journal of Medical Genetics. 1999;89(4):240-248. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19991229)89:4<240::aid-ajmg8>3.0.co;2-7.
 34. Seminara SB, Crowley WF. Perspective: The Importance of Genetic Defects in Humans in Elucidating the Complexities of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. Endocrinology. 2001;142(6):2173-2177. doi: 10.1210/endo.142.6.8261.
 35. Beate K, Joseph N, Nicolas dR, Wolfram K. Genetics of Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Role of GnRH Receptor and Other Genes. International Journal of Endocrinology. 2012;2012:1-9. doi: 10.1155/2012/147893.
 36. Bajpai R, Chen DA, Rada-Iglesias A, Zhang J, Xiong Y, Helms J, et al. CHD7 cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation. Nature. 2010;463(7283):958-962. doi: 10.1038/nature08733.
 37. Dodé C, Leveilliers J, Dupont J-M, De Paepe A, Le Dû N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. Nature Genetics. 2003;33(4):463-465. doi: 10.1038/ng1122.
 38. Falardeau J, Chung WCJ, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. Journal of Clinical Investigation. 2008;118(8):2822-2831. doi: 10.1172/jci34538.
 39. Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, de Oliveira CVR, Jafarzadehshirazi MR, et al. Kisspeptin Neurons in the Arcuate Nucleus of the Ewe Express Both Dynorphin A and Neuropeptide Y. Endocrinology. 2007;148(12):5752-5760. doi: 10.1210/en.2007-0961.
 40. Tusset C, Noel SD, Trarbach EB, Silveira LFG, Jorge AAL, Brito VN, et al. Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2012;56(9):646-652. doi: 10.1590/s0004-27302012000900008.
 41. Sotonyi P, Mezei G, Racz B, Dallman MF, Abizaid A, Horvath TL. Gonadotropin-Releasing Hormone Fibers Contact POMC Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus. Reproductive Sciences. 2010;17(11):1024-1028. doi: 10.1177/1933719110378346.
 42. Hileman SM, Pierroz DD, Flier JS. Leptin, Nutrition, and Reproduction: Timing Is Everything. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(2):804-807. doi: 10.1210/jcem.85.2.6490.
 43. Flück C, Deladoey J, Rutishauser K, Eblé A, Marti U, Wu W, et al. Phenotypic Variability in Familial Combined Pituitary Hormone Deficiency Caused by a PRO1 Gene Mutation Resulting in the Substitution of Arg→Cys at Codon 120 (R120C)1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(10):3727-3734. doi: 10.1210/jcem.83.10.5172.
 44. Skałba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. Pol J Endocrinol. 2011;62(6):560-567. PMID: 22144224.
 45. Fichna P, Fichna M, Zurawek M, Nowak J. Hypogonadotropic hypogonadism due to GnRH receptor mutation in a sibling. Pol J Endocrinol. 2011; 62(3):264-267. PMID: 21717411.
 46. Dattani MT, Martinez-Barbera J-P, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Mårtensson I-L, et al. Nature Genetics. 1998;19(2):125-133. doi: 10.1038/477.
 47. mselem S, Netchine I, Sobrier M-L, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, et al. Nature Genetics. 2000;25(2):182-186. doi: 10.1038/76041.
 48. Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillon WS, Todd JF, et al. Central and Peripheral Administration of Kisspeptin-10 Stimulates the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. Journal of Neuroendocrinology. 2004;16(10):850-858. doi: 10.1111/j.1365-2826.2004.01240.x.
 49. Cerrato F, Shagoury J, Kralickova M, Dwyer A, Falardeau J, Ozata M, et al. Coding sequence analysis of GNRHR and GPR54 in patients with congenital and adult-onset forms of hypogonadotropic hypogonadism. European Journal of Endocrinology. 2006;155(suppl_1):S3-S10. doi: 10.1530/eje.1.02235.
 50. Pfäffle RW, Hunter CS, Savage JJ, Duran-Prado M, Mullen RD, Neeb ZP, et al. Three Novel Missense Mutations within the LHX4 Gene Are Associated with Variable Pituitary Hormone Deficiencies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(3):1062-1071. doi: 10.1210/jc.2007-1525.
 51. Cleveland RJ, Gammon MD, Long C-M, Gaudet MM, Eng SM, Teitelbaum SL, et al. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival. Breast Cancer Research and Treatment. 2009;120(3):745-752. doi: 10.1007/s10549-009-0503-1.