

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA di SCIENZE e LETTERE

---

INCONTRO DI STUDIO N. 100

SCIENZA E... NON SOLO  
L'ISTITUTO LOMBARDO PER LUCIANO MARTINI

*A cura di Marcella Motta<sup>(†)</sup> e Adele Robbiati Bianchi*

Milano, 19 giugno 2018



Istituto Lombardo di Scienze e Lettere

---

MILANO  
2019

## REGOLAZIONE DELLA FERTILITÀ: ARTE E NEUROSCIENZE

ROBERTO MAGGI (\*)

SUNTO. – Quando il concetto di fertilità è legato al controllo della funzione riproduttiva, esso si pone come una caratteristica fondamentale dello sviluppo e dell'evoluzione delle specie animali. Il mistero della riproduzione umana è stato da sempre un tema affascinante e ampiamente rappresentato nell'arte, da scultori e pittori, attraverso i tempi e le diverse culture, essendo essa stessa 'arte'. Molti scienziati si sono lasciati affascinare dall'arte al punto di influenzarne la loro vita scientifica e personale. L'arte e la scienza, in particolare le neuroscienze, condividono la loro origine nel corso della storia evolutiva della specie umana, essendo ambedue l'espressione delle capacità acquisite dall'uomo di formulare un pensiero astratto, allo scopo di utilizzare poi queste capacità per produrre una rappresentazione complessa del mondo. Ad esempio, capolavori della pittura come la *Nascita di Venere* di Cabanel e la *Primavera* di Botticelli riassumono in sé diversi aspetti che si riferiscono al desiderio e alla procreazione; ma le neuroscienze ci offrono un quadro ancora più complesso e artistico del controllo della fertilità. Dalle prime evidenze riportate da Geoffrey Harris, e riprese da Luciano Martini, che l'ipotalamo, un'importante struttura del nostro cervello, è in grado di esercitare una vera regia sulle cascate ormonali alla base del controllo delle funzioni gonadiche, si è giunti all'identificazione del GnRH quale neuroormone master di tutto l'asse riproduttivo. Prodotto a livello dell'ipotalamo da neuroni specifici, il GnRH viene secreto nei vasi sanguigni diretti all'ipofisi in modo pulsatile, con ritmo e intensità estremamente precise per controllare il rilascio delle gonadotropine ipofisarie LH e FSH. A loro volta, esse eserciteranno i loro effetti trofici e regolatori sulle funzioni gonadiche e la produzione di ormoni sessuali (testosterone ed estrogeni). Numerosi sono i segnali di tipo neuroendocrino che regolano lo sviluppo e l'attività dei neuroni GnRH e che possono essere causa di diverse malattie della riproduzione, e quindi di infertilità, a seguito di una loro alterazione funzionale. Sulla base delle evidenze a oggi disponibili, è lecito affermare che lo sviluppo di meccanismi complessi controllati dal *cervello* e dotati della meravigliosa capacità di *creare nuovi individui* sia assimilabile a una vera opera d'arte.

\*\*\*

---

(\*) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Italia. E-mail: roberto.maggi@unimi.it

ABSTRACT. – The term ‘fertility’ (from Latin language *getting abundant harvests*) leads back to several fields of the sciences; however, when it is linked to the physiology of reproduction it became, along with nutrition, as a fundamental behavior for the living species. The ‘mystery’ of human reproduction has been an attractive issue and extensively represented in figurative arts (paintings, sculptures, ect.) throughout the centuries and different cultures, being itself an ‘art’. Many scientists have been so fascinated by the art to have modified their personal and scientific lives. Art and sciences, in particular the neurosciences, share their origin during human history, being both the expression of human abilities to formulate an abstract thought to understand and describe the complexity of the world around us. For instance, paintings as the Cabanel’s *Birth of Venus* as well as the *Primavera* by Botticelli summarize several aspects of the sexual desire and reproduction; however, the neurosciences provide a more complex and artistic picture of the control of fertility. From the first descriptions, by Geoffrey Harris and Luciano Martini, of the control of the hormonal cascade governing reproductive functions by the hypothalamus, an important region of our brain, it came to the identification of the GnRH, the master regulator of hormonal reproductive axis. GnRH is produced by specific hypothalamic neurons and it is released in the blood vessels directed toward the pituitary gland in a pulsatile manner, finely tuned for rhythm and intensity, to regulate the secretion of pituitary gonadotropins LH and FSH. Released gonadotropin will exert trophic and regulatory effects on gonadal functions and on the production of sex hormones (testosterone and estrogens). A number of neuroendocrine signals control the development and the activity of GnRH neurons and whose functional alterations are responsible of several reproductive system diseases. According to the data so far available, it is fair to say that the development of such complex mechanisms, under the brain control, endowed with the extraordinary ability to create new individuals could be a real artwork.

## 1. FERTILITÀ, RIPRODUZIONE E ARTE

Anche se il concetto di fertilità (*‘che porta raccolte abbondanti’*) è da ricondurre a diversi ambiti delle scienze, quando legato al controllo della funzione riproduttiva si pone, insieme alla nutrizione, come una caratteristica fondamentale dello sviluppo e dell’evoluzione delle specie animali. Il mistero della riproduzione umana è stato da sempre un tema affascinante e ampiamente rappresentato nell’arte, da scultori e pittori, attraverso i tempi e le diverse culture, essendo essa stessa arte [1]. La cultura cristiana pone le diverse raffigurazioni della natività di Gesù Cristo al centro dell’iconografia della maternità, ma non dobbiamo dimenticare come nell’antichità, ma anche nell’arte moderna, l’allegoria della riproduzione sia ampiamente oggetto dell’arte figurativa.

Limitandosi all’arte pittorica classica possiamo citare alcuni esempi.

Sicuramente ispirato alla fertilità, è il dipinto raffigurante la *Nascita di Venere* di Alexandre Cabanel (1863, Musee D’Orsay, Parigi;

Fig. 1A) nel quale è possibile identificare la rappresentazione della seduzione e del desiderio, l'aura psichica, e quindi della prima fase del rapporto sessuale (comunicazione personale da Enio Martino, curatore della rubrica "Endocrinology and Art" del *Journal of Endocrinological Investigation*) [2]. Il dipinto raffigura magistralmente la dea che, incoronando la rappresentazione della femminilità, con sensualità armoniosa nasce dalla spuma del mare (da qui *Afrodite*) fecondata dai testicoli di Urano gettati nel mar Egeo da Kronos a difesa della madre.



Fig. 1. A) *La nascita di Venere* di Alexandre Cabanel (1863, Musée D'Orsay, Parigi); B) *La Primavera* di Sandro Botticelli (1478-1482, Galleria degli Uffizi, Firenze).

Un'altra opera che raccoglie i diversi aspetti di tale importante funzione fisiologica è *La Primavera* di Sandro Botticelli (1478-1482, Galleria degli Uffizi, Firenze; Fig. 1B), uno dei dipinti più affascinanti e misteriosi del Rinascimento italiano. Senza entrare nel merito delle diverse interpretazioni dell'opera, in essa si possono scorgere richiamati i principi del matrimonio, della fertilità e del desiderio di procreazione

[3] attraverso una ricca rappresentazione di personaggi mitologici e concetti simbolici (la primavera, i fiori e i frutti ecc.). La scena ambientata in un giardino di aranci (simbolo di fertilità), ricco di fiori e altre piante, vede sulla destra del dipinto un'allegoria che indica come l'amore sensuale e irrazionale possa comunque essere fonte di vita. Infatti, è raffigurato Zefiro, il dio del vento, alle spalle della ninfa Cloris che, rapita per amore e a lui unita forzatamente, rinasce trasformata in Flora, dea della primavera. Al centro del dipinto, Venere, Cupido sopra di lei, e le tre Grazie danzanti creano l'allegoria dell'amore e della procreazione grazie proprio alla dea mitologica che, nata dal mare, porta fioriture, e quindi fertilità, al suo passaggio sulla terra. Più recentemente è stata avanzata una diversa interpretazione del dipinto. Infatti, è stato proposto che il personaggio centrale non sia Venere ma Giunone, resa gravida di Marte (del resto, la dea appare visibilmente incinta nel dipinto) proprio grazie ad un tocco di Flora [4].

Quale sia la corretta interpretazione, non toglie comunque all'opera i significati simbolici che la legano più in generale alla fertilità e alla maternità.

### 1.1 *Arte e scienza*

In effetti, l'arte e la scienza, e in particolare la neuroscienza, condividono la loro origine nel corso della storia evolutiva della specie umana, essendo ambedue l'espressione delle capacità acquisite dall'uomo di formulare un pensiero astratto, allo scopo di utilizzare poi queste capacità per produrre una rappresentazione complessa del mondo. Tanti eminenti scienziati hanno condiviso l'amore per la scienza e per l'arte; cito solo ad esempio Roger Guillemin, premio Nobel per la Fisiologia nel 1977, scopritore di alcuni dei segnali con cui l'ipotalamo dialoga con il sistema endocrino, che ritirato dall'attività scientifica si dedicò alla pittura digitale (*digital computer painting*) con risultati internazionali di rilievo (*Fig. 2*) [5].

E' facile quindi immaginare come i fini meccanismi regolatori della funzione riproduttiva e l'arte con cui essi, coordinati dal nostro sistema nervoso, regolano la procreazione degli individui in modo preciso e accurato, abbiano segnato la vita professionale di grandi studiosi, specie se dotati di elevata sensibilità artistica. Questo fu il caso di Luciano Martini (*Fig. 2*); [6, 7] uno dei padri del concetto di 'neuroendocrinologia', cioè del controllo esercitato dal sistema nervoso sul sistema endocrino,

Martini ha dato un contributo fondamentale alle conoscenze dei meccanismi neuroendocrini legati alla fertilità [8-13] ma grande amatore ed esperto di diverse espressioni artistiche (musica, arte antica e contemporanea), fu autore di contributi rilevanti anche in tali campi [14].



Fig. 2. Roger Guillemin (a sinistra) e Luciano Martini.

Oggi ben conosciamo che la capacità di riprodursi di un individuo è legata a una serie di equilibri fisiologici e di controlli omeostatici che regolano la funzione riproduttiva, in modo armonico, durante le diverse fasi della vita e che per questo sono necessari dei precisi meccanismi neurobiologici in grado di controllare sia il differenziamento sessuale degli individui che la produzione dei gameti.

## 2. LA RIPRODUZIONE SESSUALE: UN VANTAGGIO GENETICO

La riproduzione sessuale (o sessuata; che prevede il coinvolgimento di due individui di sesso differente) permette la generazione di prole attraverso la fusione di due differenti gameti (ovocita e spermatozoo) per formare uno zigote diploide che darà poi origine a un nuovo individuo. Essa dà l'ineguagliabile vantaggio di generare organismi che possiedono un corredo di geni ereditato da genitori diversi, portando a un'enorme variabilità del patrimonio genico dei figli, che si esprime in una maggiore capacità di adattamento al mutare delle condizioni ambientali e sociali.

Tale tipo di riproduzione ha però un elevato costo biologico; essa infatti, richiede due genitori sessualmente diversi (differenziamento ses-

suale), e la loro specializzazione a produrre gameti diversi, alterando quindi la genetica costruita dai genitori stessi. Sono quindi necessari raffinati sistemi di controllo sia del differenziamento sessuale degli individui che del controllo della produzione dei gameti e non meraviglia che la funzione riproduttiva sia controllata da complessi meccanismi che caratterizzano l'asse funzionale cervello-gonadi, segnando quindi uno stretto rapporto tra neuroscienze e fisiologia degli apparati riproduttivi.

Tali meccanismi risiedono principalmente nell'interazione ormonale ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Sappiamo che l'ipotalamo, una complessa struttura alla base del nostro encefalo, è sede di numerosi meccanismi omeostatici (riproduzione, alimentazione, temperatura ecc.); qui vengono infatti confrontati ed elaborati i segnali provenienti dall'ambiente esterno con quelli provenienti dall'interno dell'organismo e generate le risposte comportamentali adeguate.

Esso è in grado di produrre fattori ormonali che controllano l'attività della ghiandola ipofisi, che a sua volta produrrà ormoni che agiranno sulle diverse ghiandole endocrine, promuovendone lo sviluppo e le funzioni [15].

Alterazioni dello sviluppo e della funzione dell'asse ormonale ipotalamo-ipofisi-gonadi sono pertanto responsabili di diverse forme d'infertilità. Solo la profonda conoscenza dei meccanismi che regolano l'attività dell'asse riproduttivo permette, da una parte, di chiarire l'eziopatogenesi di molte patologie della riproduzione e, dall'altra, offre la possibilità di identificare i bersagli per eventuali interventi terapeutici correttivi. Tale visione integrata è proposta nello schema della *Fig. 3* che indica anche alcuni fattori o patologie di rilievo e il possibile intervento terapeutico.

### 3. IL GnRH, L'ORMONE IPOTALAMICO MASTER DELLE FUNZIONI RIPRODUTTIVE

L'idea di un controllo ipotalamico della funzionalità ipofisaria, postulata da Geoffrey Harris [16], fu fortemente perseguita dagli studi di Luciano Martini [10, 11, 17-20] e confermata tra gli anni '60 e '70 dall'identificazione dei primi fattori regolatori prodotti dall'ipotalamo, i *releasing-hormones*, da parte di R. Guillemin e AV. Schally [21] e per tale scoperta insigniti del premio Nobel nel 1977.

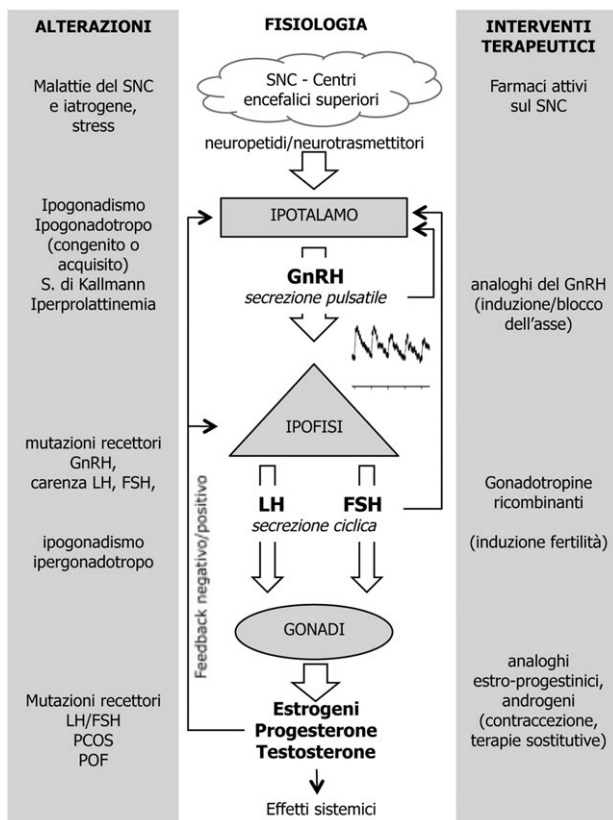


Fig. 3. Schematizzazione dei circuiti e dei meccanismi alla base dell'azione dell'asse neuroendocrino ipotalamo-ipofisi-gonadi nel controllo delle funzioni riproduttive. GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine), LH (ormone luteinizzante), FSH (ormone follicolo-stimolante), SNC (sistema nervoso centrale), PCOS (policistosi ovarica), POF (insufficienza ovarica prematura).

Tra questi, il peptide GnRH (da *Gonadotropin-Releasing Hormone*, inizialmente chiamato LHRH, *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*), o ormone di rilascio delle gonadotropine, rappresenta l'ormone chiave della funzione riproduttiva [22, 23]. Il GnRH è un piccolo peptide di dieci aminoacidi (Fig. 4A) prodotto da neuroni distribuiti in una regione ipotalamica che comprende la zona del setto, il nucleo arcuato e l'area preottica. La profonda conoscenza delle caratteristiche di questa molecola (es. la parte dedicata all'interazione con il recettore GnRHR o all'attività biologica) ha permesso di sviluppare una



serie di analoghi sintetici agonisti e antagonisti oggi utilizzati nella terapia di patologie della fertilità e tumorali.

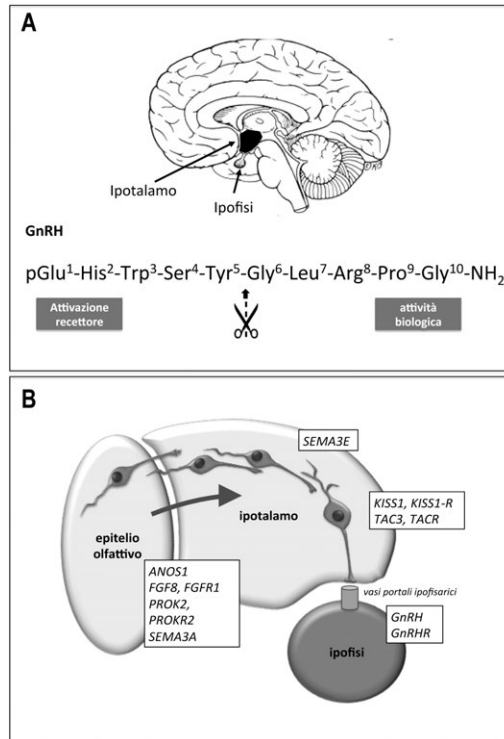


Fig. 4. A) Localizzazione dell'ipotalamo e dell'ipofisi (pannello superiore) e sequenza degli aminoacidi del GnRH; sono indicate le zone della molecola responsabili dell'interazione con il recettore e dell'attività biologica e il sito di taglio enzimatico che ne determina la inattivazione. B) Schema del percorso migratorio dei neuroni GnRH dall'epitelio olfattivo embrionale all'ipotalamo. Le sigle indicano una serie di geni che codificano per fattori identificati essere responsabili del fenomeno migratorio o dell'azione finale del GnRH sull'ipofisi (GnRH, GnRHR).

### 3.1 Il viaggio dei neuroni GnRH

I neuroni GnRH nascono all'esterno della struttura embrionale che darà origine all'encefalo. Infatti, essi derivano dall'epitelio olfattivo e, durante lo sviluppo fetale, mostrano una peculiare migrazione lungo i nervi olfattivi per raggiungere la loro localizzazione finale nell'ipotalamo, prendendo poi contatto con i vasi sanguigni che collegano l'ipota-

lamo stesso all'ipofisi, denominati vasi portali ipofisari, per il rilascio del peptide (*Figg. 4B e 5A*) [24].

Solo grazie ad una precisa sequenza armonica di segnali genetici e biologici i neuroni GnRH riusciranno a raggiungere l'ipotalamo [24-27]; tali segnali sono ancora oggi oggetto di numerosi studi, poiché alterazioni dello sviluppo e della migrazione dei neuroni GnRH sono alla base di una famiglia di patologie genetiche della riproduzione denominate ipogonadismi centrali, come la sindrome di Kallmann [25, 28].

A questo proposito, utilizzando un originale modello *in vitro* di neuroni GnRH immortalizzati [27, 29] è stato possibile dimostrare che il prodotto del primo gene (ANOS1) identificato essere causativo della sindrome di Kallmann, nella sua forma legata a difetti del cromosoma X, era in grado di esercitare un effetto diretto sulla migrazione di questi neuroni [26].

### 3.2 *L'armoniosa secrezione pulsatile del GnRH*

Il GnRH esercita il controllo della sintesi e del rilascio delle **gonadotropine** prodotte dall'ipofisi anteriore, quali l'ormone follicolo stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), che promuovono a loro volta lo sviluppo e le funzioni delle gonadi e la produzione degli ormoni sessuali, quali gli estrogeni, nella donna, e il testosterone, nell'uomo (*Fig. 3*)[30, 31].

Una così complessa regolazione dell'attività dell'asse riproduttivo richiede un sofisticato controllo delle diverse variabili legate alla produzione, rilascio e azione del GnRH.

Allo stesso modo con cui un'orchestra produce un'armonia attraverso un suono caratterizzato da intensità, frequenza e timbro, per una corretta attività dell'asse riproduttivo è necessario che la secrezione del GnRH avvenga in modo pulsatile con una adeguata ampiezza, frequenza e contesto temporale (*Fig. 5A*). Essa risulta essere una capacità intrinseca dei neuroni GnRH ed è osservabile anche in cellule isolate [32, 33].

La secrezione pulsatile di GnRH mostra nell'uomo un ritmo di circa un pulso secretorio ogni 60-120 minuti; nella donna il profilo non è costante, è più complesso, e mostra variazioni che influenzano lo sviluppo delle funzioni sessuali e il ciclo ovulatorio mensile. Ad esempio, la sintesi e il rilascio delle gonadotropine FSH e LH, da parte dell'ipofisi anteriore della donna, sono variabili durante il ciclo ovulatorio ed è

regolata proprio dalla frequenza degli eventi secretori di GnRH con il rilascio di FSH favorito in presenza di una bassa frequenza (<meno di 1 pulso/2-3 ore) e di LH in risposta invece ad una elevata frequenza (1 pulso/60-90 minuti) (Fig. 5B e C). La pulsatilità della secrezione del GnRH varia anche durante i diversi stadi della vita riproduttiva ed è importante per un corretto sviluppo puberale che nell'uomo sia nella donna (si veda [22] per un approfondimento).

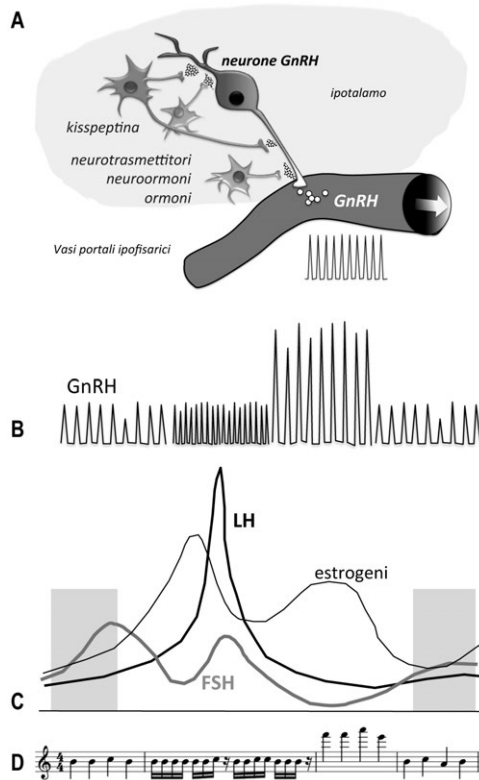


Fig. 5. A) Schema dell'interazione dei neuroni GnRH con i vasi portali ipofisari e della secrezione del decapeptide. Sono indicati anche altri neuroni che attraverso la liberazione di diversi fattori possono influenzare il processo secretorio pulsatile. B) Profili di secrezione pulsatile di GnRH nei vasi portali ipofisari durante il ciclo ovulatorio della donna, caratterizzati da modificazioni della loro frequenza e intensità, e corrispondenti (C) ai profili secretori di LH, FSH da parte dell'ipofisi e di estrogeni da parte dell'ovaio. D) illustrazione meramente esemplificativa della possibile similitudine armonica tra la secrezione pulsatile di GnRH e le note di una partitura musicale.

La ritmicità con cui il GnRH viene rilasciato è anche il presupposto per un efficace utilizzo terapeutico del decapeptide, o dei suoi analoghi sintetici, per l'induzione della fertilità; la somministrazione continua di analoghi del GnRH viene, al contrario, utilizzata per ottenere il blocco dell'asse riproduttivo (spesso definita dai media della comunicazione come castrazione chimica) e quindi la riduzione dei livelli circolanti di ormoni sessuali gonadici [22, 23].

Il fine controllo della secrezione pulsatile del GnRH nei vasi portali ipofisari è realizzato grazie a migliaia di interazioni con altri neuroni e segnali che arrivano da cellule neuronali residenti in diversi nuclei ed aree del nostro cervello (*Fig. 5A*) [22].

Esso richiede quindi il contributo interattivo di una rete complessa di neurotrasmettitori e di neuromodulatori; i neuroni GnRH ricevono, infatti, afferenze di tipo dopaminergico, serotoninergico, noradrenergico, colinergico e anche neuropeptidiche [34]. Ciò suggerisce che un'ampia gamma di fattori e/o situazioni fisiopatologiche a carico del sistema nervoso, eventuali regimi terapeutici, o anche semplici condizioni di stress, possono alterare la secrezione di questo importante ormone di controllo.

Ad esempio diversi nostri studi hanno potuto evidenziare il ruolo che i peptidi oppioidi endogeni (mediatori del dolore e di altre funzioni) [35-37] piuttosto che la nicotina [33, 38] svolgono nella fine regolazione della secrezione del GnRH.

In particolare, una classe di neuroni ipotalamici, che producono il peptide denominato *kisspeptina*, (prodotto del gene KISS 1) sono da tempo all'attenzione dei ricercatori poiché inviano segnali ai neuroni GnRH regolando l'insorgenza della pubertà e mediando alcuni effetti degli ormoni sessuali sul controllo della secrezione del GnRH anche in età adulta [39]. Di rilievo è il possibile ruolo svolto da questi neuroni nella genesi delle *vampate di calore*, il disturbo maggiormente riferito dalle donne in menopausa, anch'esso originato da un malfunzionamento del controllo neuroendocrino [40].

#### 4. LE GONADOTROPINE IPOFISARICHE REGOLANO LE FUNZIONI DELLE GONADI

L'azione del GnRH sulle cellule gonadotrope ipofisarie è mediata dal legame a specifici recettori di membrana (GnRHR) e mutazioni di essi sono responsabili di alcune forme di ipogonadismo.

Come già sopra indicato, il GnRH controlla la secrezione di ambedue le gonadotropine ipofisarie (LH e FSH) la cui regolazione è complessa in quanto dipende non solo dalla quantità di GnRH rilasciata, ma, appunto, dalla sua pulsatilità secretoria. La frequenza del rilascio delle gonadotropine indotto dal GnRH è quindi diversa nell'uomo e nella donna, e in quest'ultima varia durante le varie fasi del ciclo ovarico caratterizzando il ciclo 'ormonale'. (Fig. 5C).

Nel maschio l'FSH stimola le cellule di Sertoli presenti nel testicolo, mentre nella femmina è responsabile dell'attività delle cellule della granulosa e sostiene le prime fasi della crescita dei follicoli ovarici. L'LH ha invece un effetto trofico sulle cellule di Leydig, nel maschio, e sulle cellule della teca ovarica, nella femmina, e quindi di controllo delle fasi finali di maturazione dei follicoli ovarici. L'LH inoltre stimola la steroidogenesi testicolare e ovarica, con produzione di ormoni sessuali, quali testosterone, nell'uomo, ed estrogeni e progesterone, nella donna.

L'asse neuroendocrino riproduttivo funge quindi da vero e proprio *sistema di amplificazione a cascata*, dove un piccolo segnale neurale di controllo (il GnRH) produrrà, anche indirettamente, effetti sull'intero organismo attraverso le azioni sistemiche esercitate proprio degli ormoni sessuali. Questo sistema offre il vantaggio di essere molto controllabile a ogni livello della cascata ormonale; infatti, esso è caratterizzato da una serie di sistemi di controllo retroattivo (feedbacks) positivo o negativo come quelli esercitati dallo stesso GnRH sulla propria secrezione (feedback ultracorto), dalle gonadotropine sulla secrezione del GnRH e dagli steroidi sessuali sulla liberazione sia di gonadotropine che di GnRH (Fig. 3). La capacità degli steroidi sessuali di esercitare un feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è alla base dell'efficacia della contraccezione ormonale, con molecole ad attività simili a estrogeni e progesterone, sviluppata da Gregory Pincus negli anni '50 [41].

Altri fattori di origine gonadica, quali inibina, attivina e follistatina sono anch'essi in grado di modulare la secrezione delle gonadotropine. Da qui appare come anche alterazioni primarie della funzionalità delle gonadi (policistosi ovarica, PCOS, insufficienza ovarica precoce, POF ecc) possano portare ad alterazioni della funzionalità dell'intero asse riproduttivo e alterata produzione delle gonadotropine (ipergonadotropinemia per un insufficiente effetto di controllo negativo).

D'altro canto, la funzionalità dell'asse riproduttivo può essere

modificata anche dall'azione di altri ormoni dell'ipofisi, quali l'ormone della crescita GH, l'ormone tireotropo TSH, e, non per ultimo, dall'eccessiva secrezione di prolattina, in grado di inibire la secrezione del GnRH. Tali informazioni possono essere di estrema utilità, ad esempio nella gestione di pazienti con alterata fertilità, affetti da tumori funzionali dell'adenoipofisi che possono essere accompagnati da alterazioni della produzione di questi ormoni o sottoposti a regime terapeutico che utilizza tali ormoni per altre patologie endocrine. E' intuibile come anche lo stress e alterazioni nutrizionali possano interferire con i delicati e armonici meccanismi che governano l'attività dell'asse riproduttivo.

Di rilievo sono le più recenti evidenze che portano a proporre l'interessante ipotesi che l'efficienza delle funzioni riproduttive funga da possibile 'orologio biologico' in grado di determinare l'invecchiamento dell'organismo, ancora una volta con il diretto coinvolgimento del GnRH ipotalamico (Fig. 6). Infatti, la sua secrezione potrebbe essere inibita dall'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico dell'ipotalamo a seguito di eventi stressanti accumulati con l'età, riducendo così la fertilità e attivando un segnale di progressione dell'invecchiamento dell'organismo. Il GnRH potrebbe fungere quindi da 'ormone della giovinezza', anche se tale evidenza dovrà essere avvalorata da approfonditi studi [42, 43].

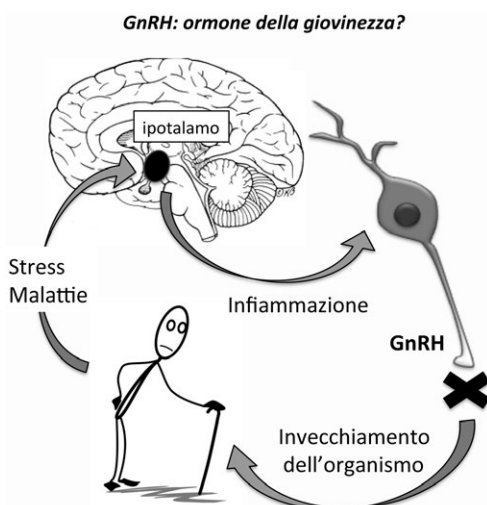


Fig. 6. Illustrazione dell'emergente teoria sul possibile ruolo del GnRH nel meccanismo di invecchiamento dell'organismo.

## 5. CONCLUSIONI

L'interazione anatomico-fisiologica tra ipotalamo-ipofisi-gonadi si realizza quindi attraverso un sistema ormonale integrato di controllo della fertilità in relazione ad un più complesso assetto ormonale dell'individuo, della sua situazione fisiologica e del suo stato di salute, per garantire un ottimale successo riproduttivo.

Se quindi è possibile definire l'arte come *'ogni attività umana volta, con abilità e capacità, a creare opere di valore estetico'*, lo sviluppo da parte dell'*evoluzione umana* di meccanismi complessi controllati dal *cervello* e dotati della meravigliosa capacità di *creare nuovi individui di indubbio valore estetico ed etico*, sia assimilabile a una vera espressione artistica.

## RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere il mio affettuoso ricordo e il più vivo ringraziamento al professor Luciano Martini per avermi guidato in un campo della ricerca scientifica estremamente affascinante, che ancora oggi è in grado di produrre nuove, sorprendenti e, talvolta emozionanti, scoperte.

Ringrazio i Maestri e i colleghi Flavio Piva, MariaRosa Zanisi, Patrizia Limonta, Elio Messi, Donatella Dondi, Federica Pimpinelli, Luiz Augusto Casulari, Anna Cariboni e Athina Samara con i quali ho maggiormente condiviso lo studio della neuroendocrinologia della riproduzione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Petraglia F, Bettini M. Human reproduction in art: from myths to history, *Reprod Sci* 2010;17:711-717.
2. Martino E. Endocrinology and art. Raffaello Sanzio (1483-1520) "Deposizione Borghese", *J Endocrinol Invest* 2014;37:1131.
3. Rubinstein N. Youth and Spring in Botticelli's Primavera *Journal of the Warburg and Courtauld Institutes* 1997;60:3.
4. Montanari G. Il Giardino delle Esperidi. La Primavera di Botticelli riletta secondo Ovidio, *Il Capitale culturale Studies on the Value of Cultural Heritage* 2015;11:26.
5. Cofield C. Science and culture: high concept art and experiments, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:2921.
6. Bettendorf G, Martini Luciano, in: *Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin*, Bettendorf G. editori, 368-370, Springer, Berlin, 1995.

7. Levine JE. The “Frontiers” Spirit of William F. Ganong and Luciano Martini, *Front Neuroendocrinol* 2002;23:1.
8. Martini L, Dondi D, Limonta P et al. Peptide-steroid interactions in the modulation of the hypothalamic-pituitary axis, *Adv Exp Med Biol* 1987;219:3-20.
9. Martini L, Dondi D, Limonta P et al. Modulation by sex steroids of brain opioid receptors: implications for the control of gonadotropins and prolactin secretion, *J Steroid Biochem* 1989;33:673-681.
10. Martini L, Fraschini F, Motta M. Neural control of anterior pituitary functions, *Recent Prog Horm Res* 1968;24:439-496.
11. Martini L, Mira L, Pecile A et al. Neurohypophysial hormones and release of gonadotrophins, *J Endocrinol* 1959;18:245-250.
12. Martini L, Motta M, Fraschini F et al. Hypothalamic and extrahypothalamic structures controlling the anterior pituitary, *Rass Neurol Veg* 1967;21:157-163.
13. Motta M, Fraschini F, Giuliani G et al. The central nervous system, estrogen and puberty, *Endocrinology* 1968;83:1101-1107.
14. Martini L, Congedo Musicale, in: *Un duplice anniversario: Giuseppe Verdi e Richard Wagner* Lettere I. L.-A. d. S. e. editori, 179-192, Istituto Lombardo, Milano, 2013.
15. Hubble D. The endocrine orchestra, *Br Med J* 1961;1:523-528.
16. Harris GW. Neural control of the pituitary gland, *Physiol Rev* 1948;28:139-179.
17. Martini L. [Hypothalamic control of secretion of adrenocorticotrophic hormone], *Ann Endocrinol (Paris)* 1955;16:670-675.
18. Del Vecchio A, Genovese E, Martini L. Hypothalamus and somatotrophic hormone release, *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;98:641-644.
19. Motta M, Martini L. Hypothalamic releasing factors: a new class of “neurotransmitters”, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972;196:Suppl 196:191+.
20. Motta M, Piva F, Martini L. New findings on the central control of gonadotrophin secretion, *J Reprod Fertil Suppl* 1973;20:27-52.
21. Schally AV, Bowers CY. Purification of Luteinizing Hormone-Releasing Factor from Bovine Hypothalamus, *Endocrinology* 1964;75:608-614.
22. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system, *Hum Reprod Update* 2016;22:358-381.
23. Limonta P, Marelli MM, Moretti R et al. GnRH in the Human Female Reproductive Axis, *Vitam Horm* 2018;107:27-66.
24. Cariboni A, Maggi R, Parnavelas J. From nose to fertility: the long migratory journey of gonadotropin-releasing hormone neurons, *Trends in Neurosciences* 2007;30:638-644.
25. Cariboni A, Maggi R. Kallmann’s syndrome, a neuronal migration defect, *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2512-2526.
26. Cariboni A, Pimpinelli F, Colamarino S et al. The product of X-linked Kallmann’s syndrome gene (KAL1) affects the migratory activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-producing neurons, *Hum Mol Genet* 2004;13:2781-2791.
27. Maggi R, Pimpinelli F, Molteni L et al. Immortalized luteinizing hormone-relea-



- sing hormone neurons show a different migratory activity in vitro, *Endocrinology* 2000;141:2105-2112.
28. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome, *Brain Res Mol Brain Res* 1989;6:311-326.
  29. Pimpinelli F, Redaelli E, Restano-Cassulini R et al. Depolarization differentially affects the secretory and migratory properties of two cell lines of immortalized luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons, *Eur J Neurosci* 2003;18:1410-1418.
  30. Conn PM, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs, *Annu Rev Med* 1994;45:391-405.
  31. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors, *Anim Reprod Sci* 2005;88:5-28.
  32. Zanisi M, Messi E. Sex steroids and the control of LHRH secretion, *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:155-163.
  33. Messi E, Pimpinelli F, Andre V et al. The alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor is involved in a direct inhibitory effect of nicotine on GnRH release: In vitro studies, *Mol Cell Endocrinol* 2018;460:209-218.
  34. Hrabovszky E, Liposits Z. Afferent neuronal control of type-I gonadotropin releasing hormone neurons in the human, *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:130.
  35. Maggi R, Pimpinelli F, Martini L et al. Inhibition of luteinizing hormone-releasing hormone secretion by delta-opioid agonists in GT1-1 neuronal cells, *Endocrinology* 1995;136:5177-5181.
  36. Maggi R, Pimpinelli F, Martini L et al. Characterization of functional opioid delta receptors in a luteinizing hormone-releasing hormone-producing neuronal cell line, *Endocrinology* 1995;136:289-295.
  37. Pimpinelli F, Parenti M, Guzzi F et al. Presence of delta opioid receptors on a subset of hypothalamic gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons, *Brain Res* 2006;1070:15-23.
  38. Fiorindo RP, Martini L. Evidence for a cholinergic component in the neuroendocrine control of luteinizing hormone (LH) secretion, *Neuroendocrinology* 1975;18:322-332.
  39. Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease, *Hum Reprod Update* 2014;20:485-500.
  40. Padilla SL, Johnson CW, Barker FD et al. A Neural Circuit Underlying the Generation of Hot Flushes, *Cell Rep* 2018;24:271-277.
  41. Pincus G. Control of conception by hormonal steroids, *Science* 1966;153:493-500.
  42. Zhang G, Li J, Purkayastha S et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-, NF- $\kappa$ B and GnRH, *Nature* 2013;497:211-216.
  43. Maggi R. Physiology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) : Beyond the Control of Reproductive Functions, *MOJ ANATOMY & PHYSIOLOGY* 2016;2:5.