

Γενετική προσέγγιση της σεξουαλικής λειτουργίας στη γυναίκα



Αναστασία Κ. Αρμένη
Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος









**a nice collection
of girls wearing
sexy burkas
dedicated to all
muslim men**

The Brain as a Target Tissue for Sex Steroids

CNS Sexual Dimorphism

FUNCTIONAL SEX DIFFERENCES

- Ers, PRs, ARs different expression in brain areas
- ER polymorphisms
- Enzyme induction

STRUCTURAL SEX DIFFERENCES

- Different neuronal subpopulations in brain areas



SEXUAL
ORIENTATION

GENDER
IDENTITY

COGNITIVE
DIMORPHISM

PREVALENCE OF
NEUROLOGICAL AND
PSYCHIATRIC
DISEASES

Brain Sexual Differentiation

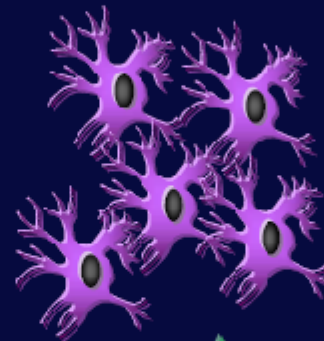
Multisignaling process

Brain development

Adult brain

Behavior

XX



Female

Male

XY

ORGANIZATIONAL
ACTIONS

ACTIVATIONAL
ACTIONS

NEUROACTIVE STEROIDS

Neurotrophic Factors

Neurotransmitters

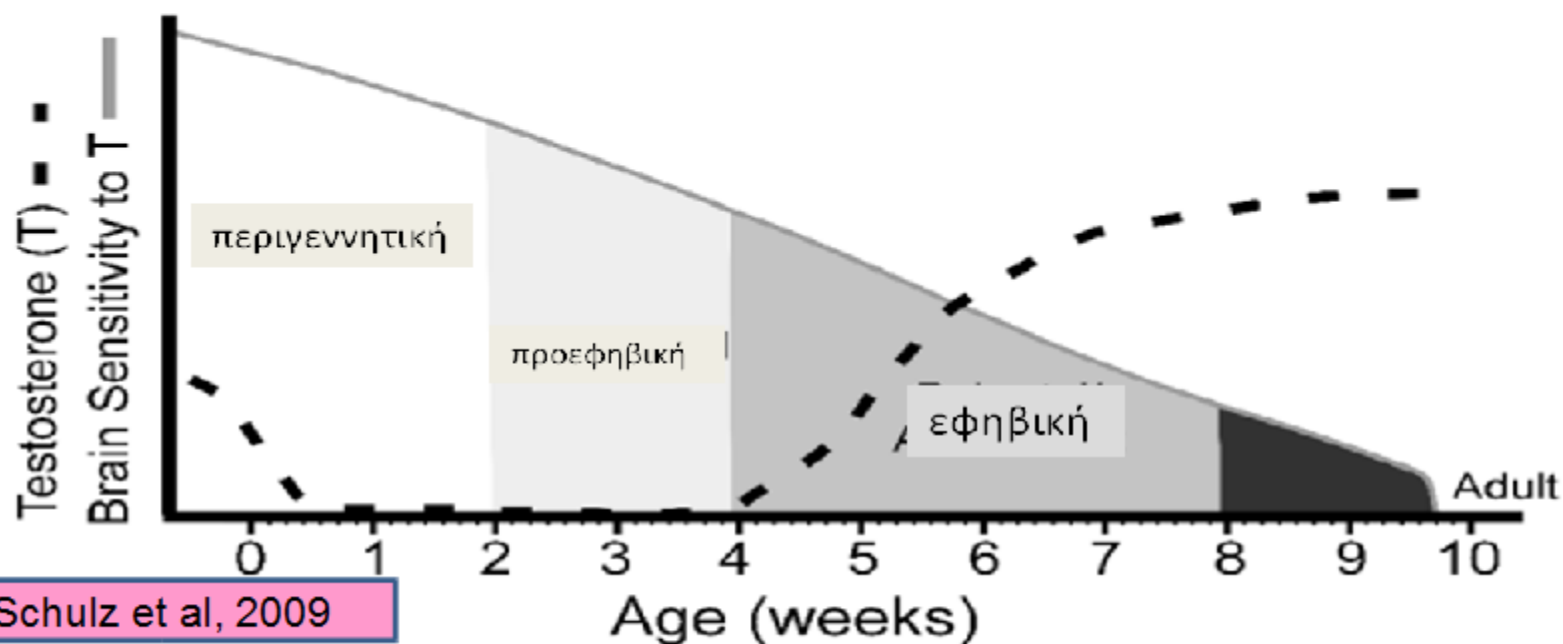
Messenger Pathways Cross-Talks

Second

**NEURAL and ENDOCRINE
CONDITIONS**

Endocrine Disruptors

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



- A. Περιγεννητική παροδική αύξηση τεστοστερόνης: Αρρενοποίηση των νευρωνικών κυκλωμάτων σε αρρενες.
- B. Απουσία του παροδικού κύματος τεστοστερόνης: Θηλυκός νευρωνικός φαινότυπος
- C. Εφηβεία: Οι ορμόνες επαν-οργανώνουν τα νευρωνικά κυκλώματα και προωθούν την έκφραση ειδικών για το κάθε φύλο συμπεριφορών

Σεξουαλική δυσλειτουργία

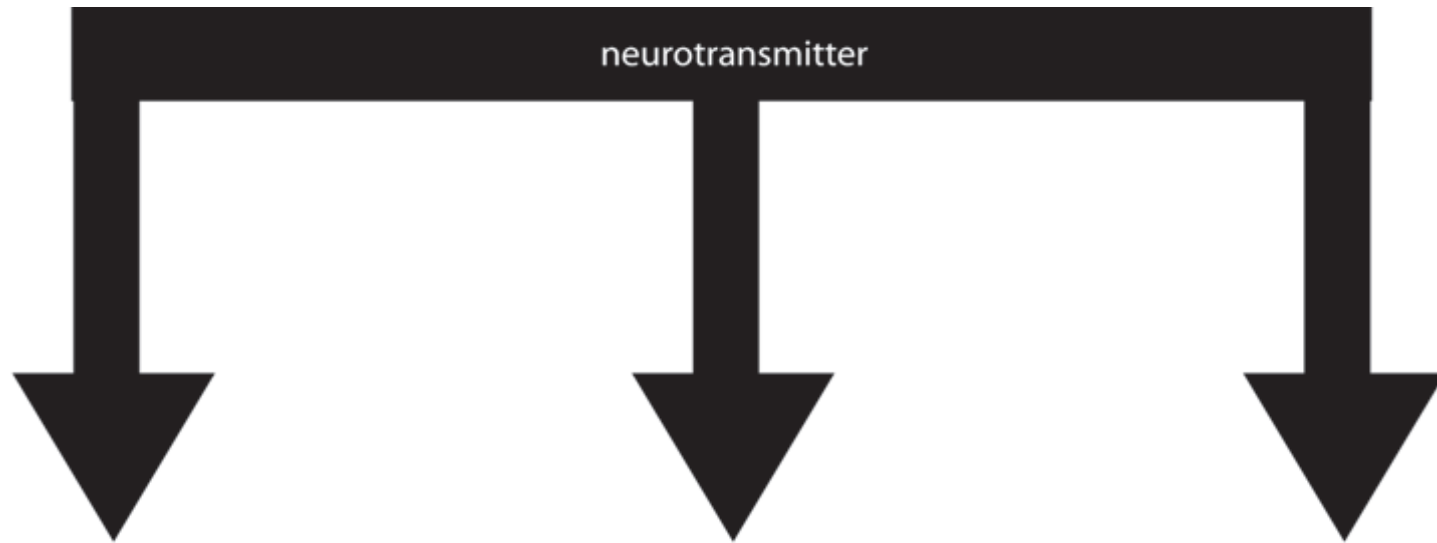
- χαμηλή σεξουαλική επιθυμία
- διαταραχή της διέγερσης
- οργασμική διαταραχή
- πόνος που σχετίζεται με τη σεξουαλική διέγερση ή την κολπική επαφή.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευροδιαβιβαστών, φυλετικών ορμονών και περιβαλλοντικών παραγόντων – υπεύθυνοι για εμφάνιση σεξουαλικών διαταραχών.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ



Νευροδιαβιβαστές και σεξουαλική απόκριση



*Stage One:
Desire*

DA +
melanocortin +
testosterone +
estrogen +
prolactin -
5HT

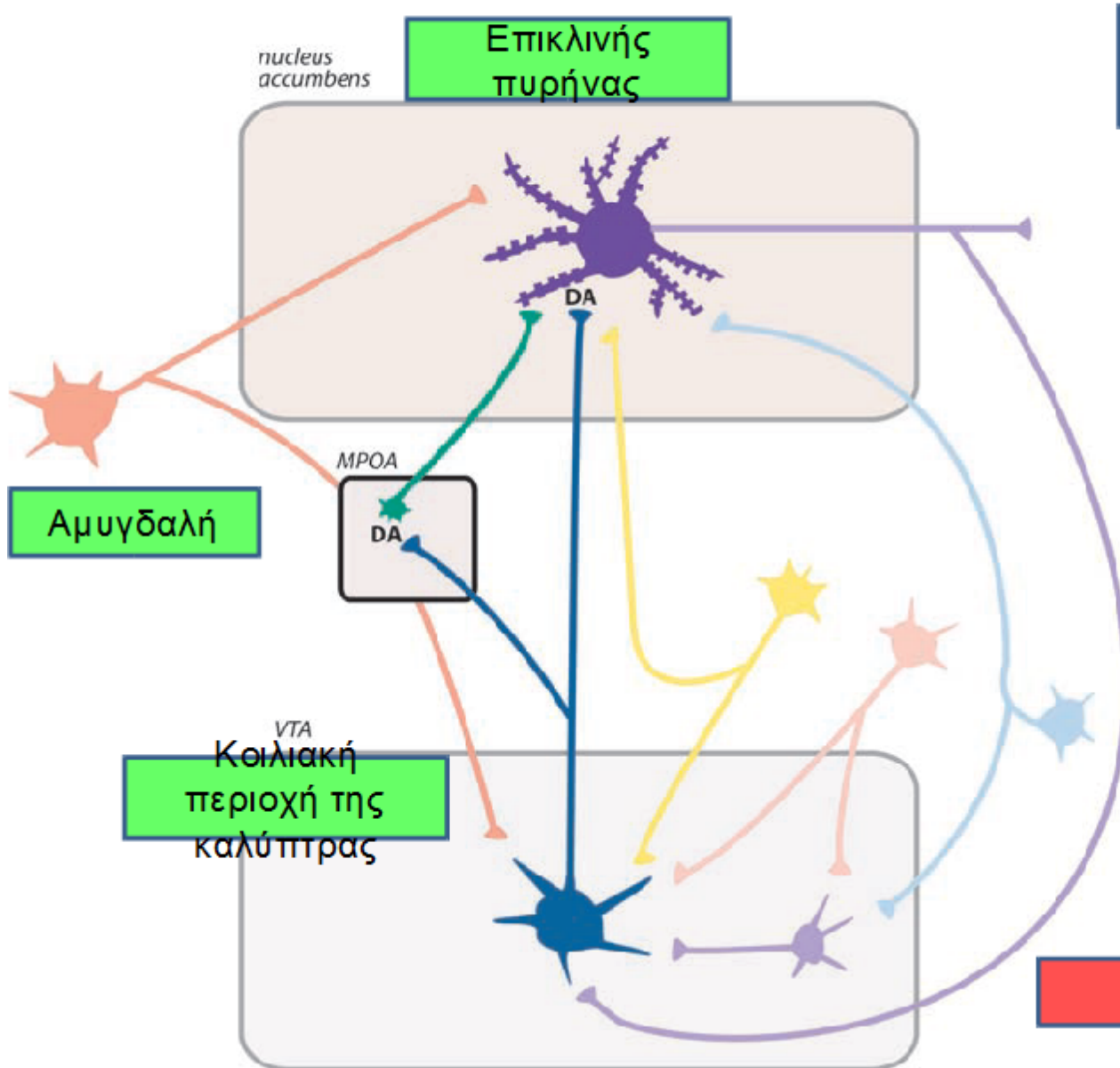
*Stage Two:
Arousal*

NO +
NE +
melanocortin +
testosterone +
estrogen +
ACh +
DA +
5HT -

*Stage Three:
Orgasm*

5HT -
NE +
DA +/-
NO +/-

Σεξουαλική επιθυμία: Τα νευρωνικό κύκλωμα της ανταμοιβής

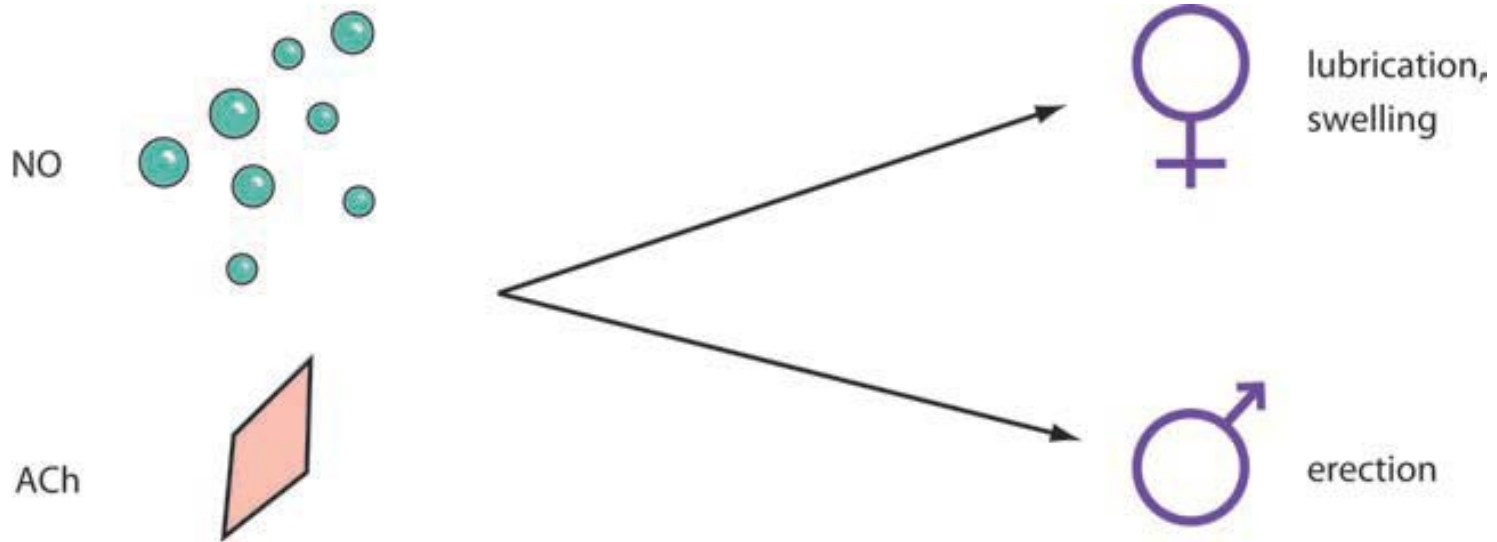


Ο ρόλος της ντοπαμίνης

Σεξουαλική επιθυμία: Ντοπαμινεργικές προβολές από VTA προς nucleus accumbens άμεσα είτε έμμεσα μέσω υποθαλάμου (MPOA).

Mignon, 2009 (HSDD)

Σεξουαλική διέγερση: Νευροδιαβιβαστές

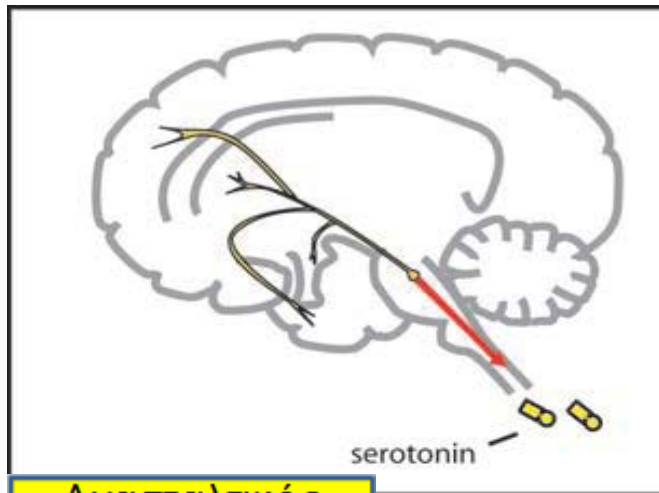


Σεξουαλική διέγερση: Απαγωγές αυτόνομες νευρικές απολήξεις

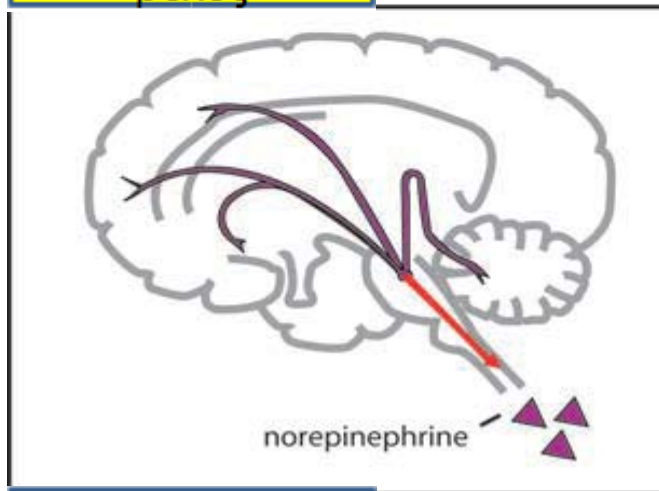
Ακετυλοχολίνη: Παρασυμπαθητική νεύρωση
NO: Χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων

Mignon, 2009 (HSDD)

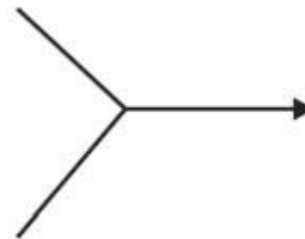
Οργασμός: Νευροδιαβιβαστές



Ανασταλτικός
ρόλος



Επιτρεπτικός
ρόλος



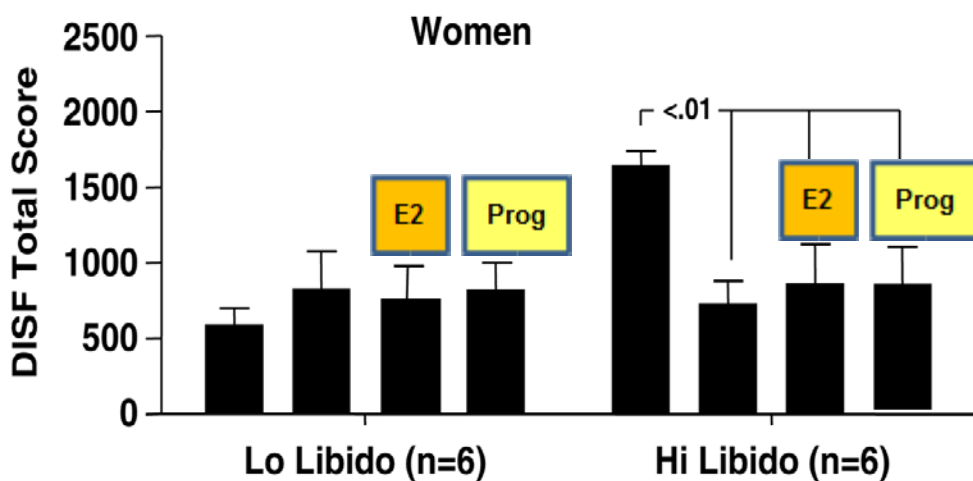
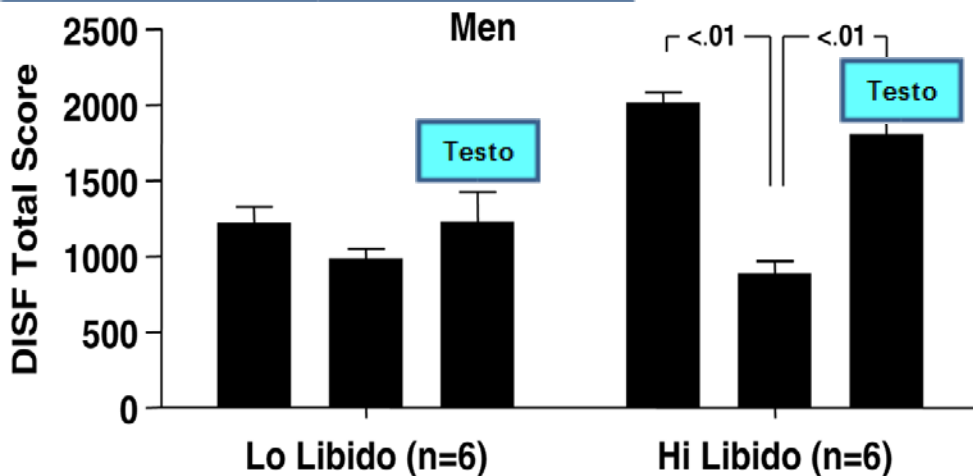
orgasm



ejaculation
and orgasm

Σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας: Ο ρόλος της τεστοστερόνης

Φαρμακολογικά επαγόμενος υπογοναδισμός

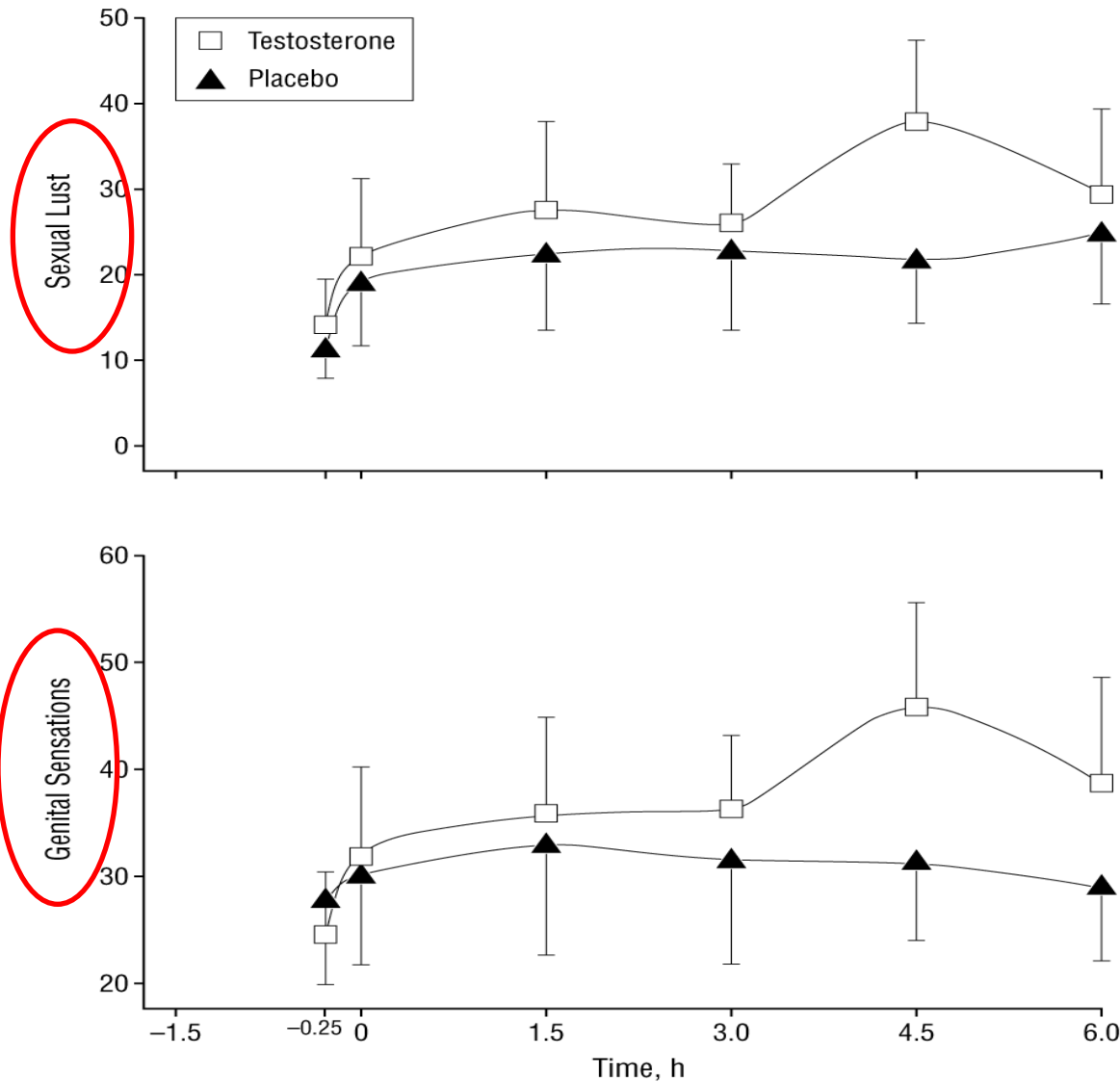


1. Όσο υψηλότερα είναι τα αρχικά επίπεδα σεξουαλικής δραστηριότητας τόσο μεγαλύτερη είναι η μεταβολή τους στην υπογοναδική φάση.
2. Άνδρες: Η επαναφορά των επιπέδων τεστοστερόνης επαναφέρει την σεξουαλική λειτουργία.
3. Γυναίκες: Η επαναφορά των επιπέδων οιστραδιόλης και προγεστερόνης δεν επαναφέρει τα επίπεδα σεξουαλικής λειτουργίας.

Schmidt et al, 2009

Πιθανός ο ρόλος της τεστοστερόνης

Χορήγηση τεστοστερόνης σε ευγοναδικές γυναίκες

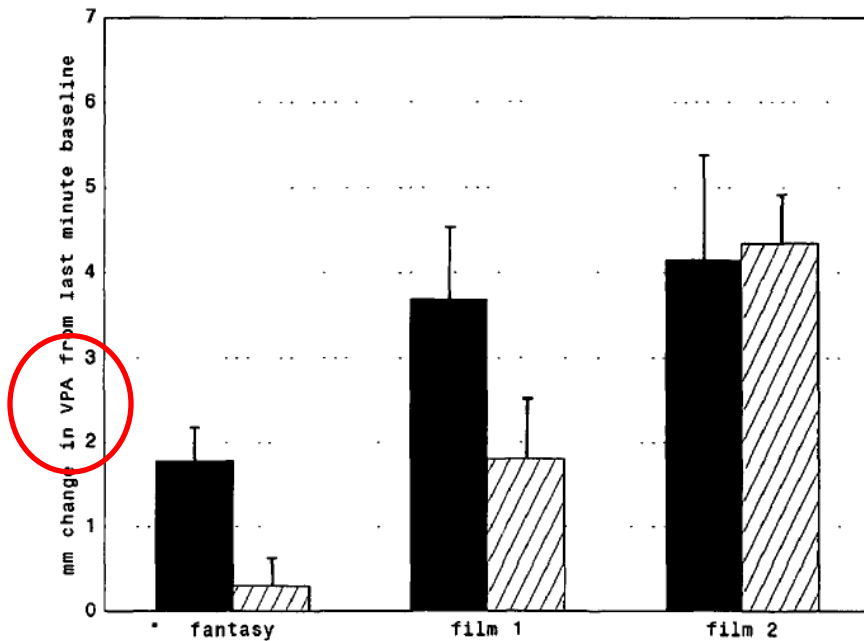


Η χορήγηση **ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ** σε ευγοναδικές γυναίκες με φυσιολογική σεξουαλική δραστηριότητα είχε σαν αποτέλεσμα την **αύξηση της αναφερόμενης σεξουαλικής επιθυμίας και της κολπικής υπεραιμίας.**

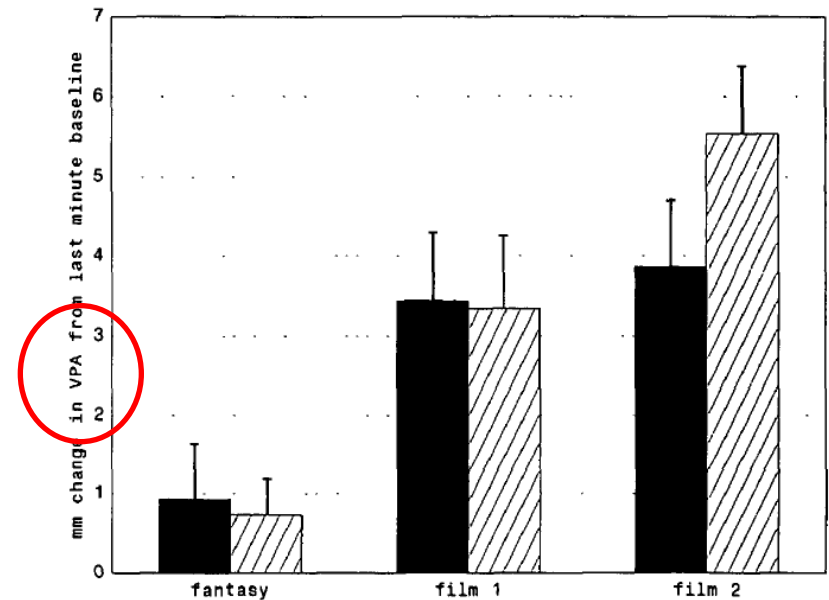
Tuiten et al, 2000

Υποθαλαμική αμηνόρροια: Μη σημαντικά αυξημένη κοιλτική υπεραϊμία μετά από τη χορήγηση τεστοστερόνης

VPA (Φωτοπληθυσμογράφος): Εκτίμηση της κοιλτικής υπεραϊμίας



■ normals □ amenorrhea



■ placebo □ testosterone

Η χορήγηση τεστοστερόνης σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια δεν οδηγεί σε σημαντική αύξηση της σεξουαλικής διέγερσης βάσει αντικειμενικών μετρήσεων (VPA)

Tuiten et al, 1996

Υποθαλαμική αμηνόρροια: Καμία μεταβολή στην αναφερόμενη σεξουαλική διέγερση μετά από τη χορήγηση τεστοστερόνης

TABLE 1. Differences Between Amenorrheic and Normally Menstruating Women on a Number of Indices for Sexual Functioning Lifestyle, and Bodily Conditions

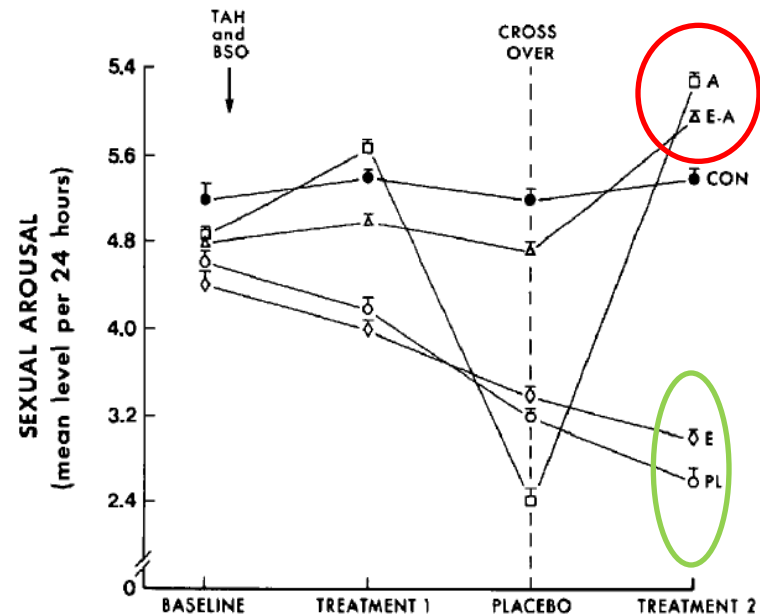
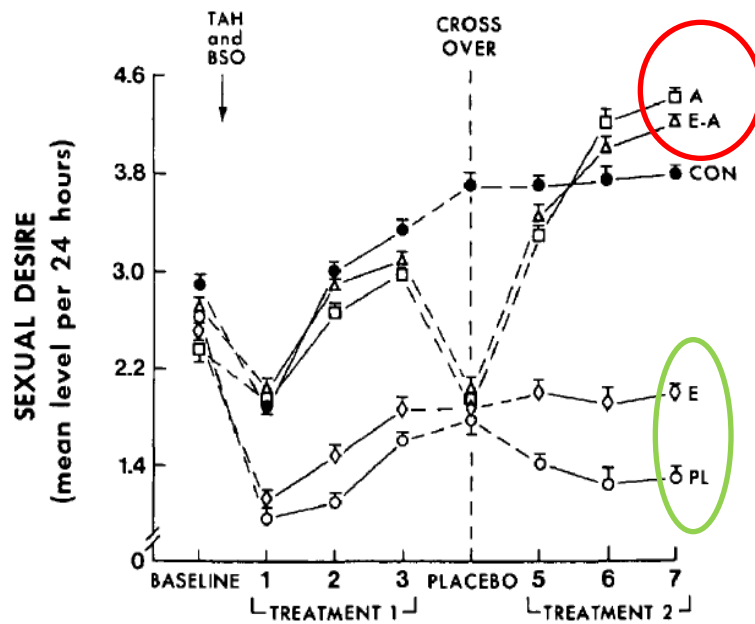
	Normally Menstruating Women (N = 8) ^a	Amenorrheic Women (N = 8) ^a	t Value	p Value
Age (yr)	25.1 (1.3)	26.9 (1.8)		
Sexual functioning				
SIS (sexual behavior) ^b	73.9 (2.20)	49.5 (5.94)	-3.94	<.004
SIS (sexual fantasy) ^c	33.0 (2.90)	21.0 (3.20)	-2.75	<.020
GAS (CAPSUM):	3.05 (0.14)	2.03 (0.29)	-3.26	<.01
Daily logs (weekly scores)				
Frequency sexual thoughts	11.6 (1.8)	6.2 (1.6)	-2.24	<.050
Frequency masturbation	2.3 (0.9)	1.6 (0.4)		NS
Frequency sexual desire	10.0 (1.7)	2.1 (0.74)	-4.47	<.002
Frequency desire sexual activity	9.7 (1.4)	1.9 (0.7)	-5.06	<.001
Frequency sexual activity	4.6 (1.3)	0.4 (0.4)	-3.13	<.020
Lifestyle and bodily conditions				
Body Mass Index	20.9 (0.49)	19.1 (0.22)	-3.23	<.007
Bodily exercise (h weekly)	1.1 (0.6)	3.4 (1.0)	1.97	<.070
Vegetarian diet	N = 0	N = 5		
Weight loss (kg) before amenorrhea	x	5.5 (1.4)		
Duration amenorrhea (mo)	x	46 (15.3)		
Testosterone level (nmol/l)	1.38 (0.13)	0.84 (0.07)	-3.79	<.003
Mood (five subscales of the POMS): no significant differences between the groups				

Μετά από τη χορήγηση τεστοστερόνης δεν αναφέρθηκε βελτίωση των παραμέτρων σεξουαλικής διέγερσης.

Tuiten et al, 1996

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: Ανδρογόνα και σεξουαλική διέγερση σε γυναίκες χωρίς αναφερόμενη σεξουαλική δυσλειτουργία

Ορμονικοί χειρισμοί **αμέσως μετά** τη ριζική υστερεκτομή μετ'εξαρτημάτων



Οι γυναίκες που έλαβαν είτε οιστραδιόλη + τεστοστερόνη είτε τεστοστερόνη μετεγχειρητικά είχαν **υψηλότερα επίπεδα σεξουαλικού ενδιαφέροντος και διέγερσης** συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν οιστραδιόλη είτε placebo.

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: Ανδρογόνα και σεξουαλική διέγερση σε γυναίκες με αναφερόμενη σεξουαλική δυσλειτουργία

TABLE 3. MEAN (\pm SD) SCORES ON THE BRIEF INDEX OF SEXUAL FUNCTIONING FOR WOMEN, EXPRESSED AS PERCENTAGES OF THE MEAN VALUES IN NORMAL WOMEN.*

Ριζική υστερεκτομή μετ'εξαρτημάτων υπό αγωγή με οιστρογόνα

Διαδοχική χορήγηση

DIMENSION	BASE LINE	PLACEBO	150 μ g OF TESTOSTERONE PER DAY	300 μ g OF TESTOSTERONE PER DAY
Composite score	52 \pm 27	72 \pm 38	74 \pm 37	81 \pm 37†
Thoughts–desire	48 \pm 31	67 \pm 40	72 \pm 40	77 \pm 40
Arousal	58 \pm 31	80 \pm 40	73 \pm 40	84 \pm 40
Frequency of sexual activity	41 \pm 31	53 \pm 41	58 \pm 40	64 \pm 40‡
Receptivity–initiation	68 \pm 33	89 \pm 39	86 \pm 39	92 \pm 39
Pleasure–orgasm	48 \pm 42	65 \pm 53	70 \pm 52	80 \pm 52‡
Relationship satisfaction	73 \pm 33	82 \pm 32	86 \pm 32	87 \pm 32
Problems affecting sexual function	116 \pm 48	108 \pm 49	97 \pm 49	98 \pm 49

Η σεξουαλικότητα ορισμένων γυναικών είναι εξαρτώμενη από την τεστοστερόνη:

Δεδομένα

- Αντιανδρογόνα: Αρνητικά αποτελέσματα στη σεξουαλική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν στο 60% των γυναικών.

Appelt et al, 1986

- Ωοθηκεκτομή: Αρνητικά αποτελέσματα στη σεξουαλική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν στο 50% των γυναικών.

Nathorst-Boöös, 1993

- Από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία: Αρνητικά αποτελέσματα στη σεξουαλική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν στο 47% των γυναικών (διακοπή των αντισυλληπτικών).

Sanders et al, 2001

Η σεξουαλικότητα ορισμένων γυναικών είναι εξαρτώμενη από την τεστοστερόνη:



Λόγοι

- Υποκείμενη ψυχοπαθολογία:

Κατάθλιψη

Γυναίκες: Το 35.3% αναφέρει μειωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον
Το 8.8% αναφέρει αυξημένο σεξουαλικό ενδιαφέρον

Άνδρες: Το 25.7% αναφέρει μειωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον
Το 23.3% αναφέρει αυξημένο σεξουαλικό ενδιαφέρον

Angst, 1998

- Γενετική ποικιλότητα

Ψυχοδυναμικοί παράγοντες και σεξουαλική συμπεριφορά

	FSFI-full p	FSFI-full Pearson correlation
MaladAct	0,015	-0,173
MAs	0,015	-0,173
Inhib	0,001	-0,244
Proj_Id	0,026	-0,159
Withdr	0,034	-0,151
Isol	0,001	-0,232
whoqol_1	0,018	0,168
whoqol_secA	0,020	0,165
whoqol_secB	0,020	0,165
whoqol_secC	0,000	0,523
IIP40_LN	0,023	-0,162
IIP40_UD	0,037	-0,148
IIP40_ND	0,000	-0,250
IIP40_LD	0,000	-0,255

Επίδραση του φαρμακολογικά επαγόμενου υπογοναδισμού στη διάθεση και τη σεξουαλική συμπεριφορά σε υγιείς νεαρές γυναίκες

Decrease in sexual interest

Ben Dor et al, 2013



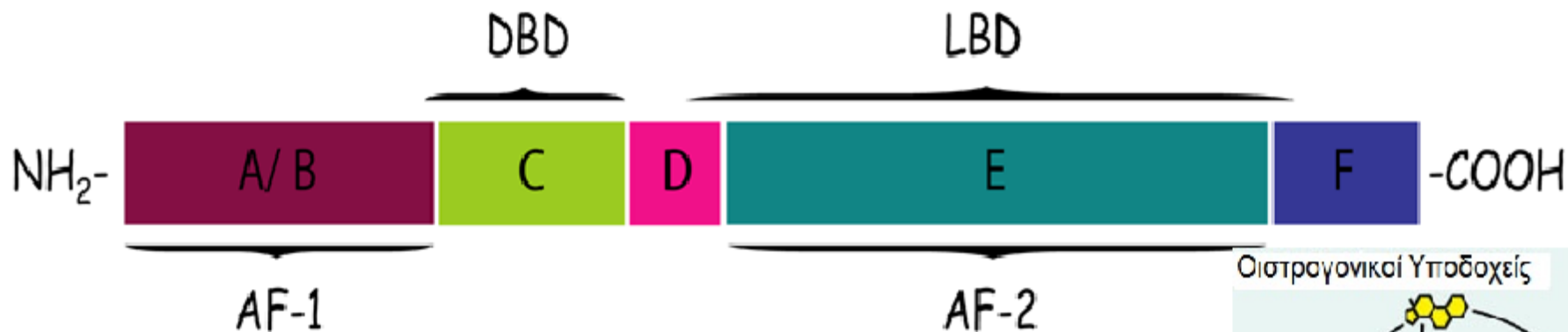
Οιστρογόνα: Σεξουαλική επιθυμία

Outcome measure	Baseline		Leuprolide Treatment				Mixed model	Analysis
	Mean	SE	Month 1		Months 2-3			
			Mean	SE	Mean	SE		
Estradiol (pg/mL)	67,2	32,2	254,8	32,2	26,8	32,1	14,4	<0,0001
BDI score	0,8	0,2	1,3	0,2	1,5	0,2	3,5	0,03
Nighttime hot flushes	1,0	0,1	1,3	0,1	2,2	0,1	52,3	<0,0001
Disturbed sleep	1,1	0,1	1,2	0,1	1,6	0,1	20,2	<0,0001
Decrease in sexual interest	1,1	0,1	1,2	0,1	1,5	0,1	12,9	<0,0001
Depression	1,1	0,02	1,1	0,02	1,1	0,02	0,7	n.s.
Anxiety	1,1	0,02	1,1	0,03	1,1	0,03	1,2	n.s.
Mood swings	1,1	0,03	1,1	0,03	1,1	0,03	0,1	n.s.
Irritability	1,1	0,03	1,2	0,03	1,2	0,03	1,4	n.s.
Fatigue	1,3	0,04	1,3	0,04	1,3	0,04	0,6	n.s.
Increase in appetite	1,2	0,03	1,1	0,03	1,1	0,03	1,2	n.s.

Ben Dor et al, 2013

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ (ERs)

- Ανήκουν στην υπερικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων.
- Διακρίνονται σε: **ERα**- χρωμόσωμα 6 και **ERβ**- χρωμόσωμα 14.
- Λειτουργικές περιοχές των υποδοχέων:

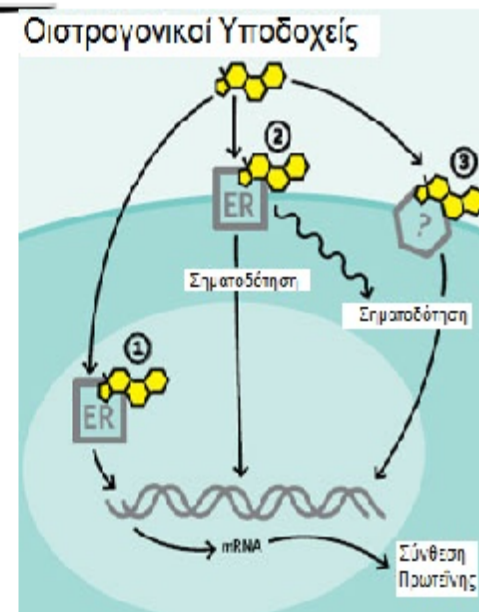


DBD: ΠΕΡΙΟΧΗ ΠΡΟΣΔΕΣΗΣ ΣΤΟ DNA

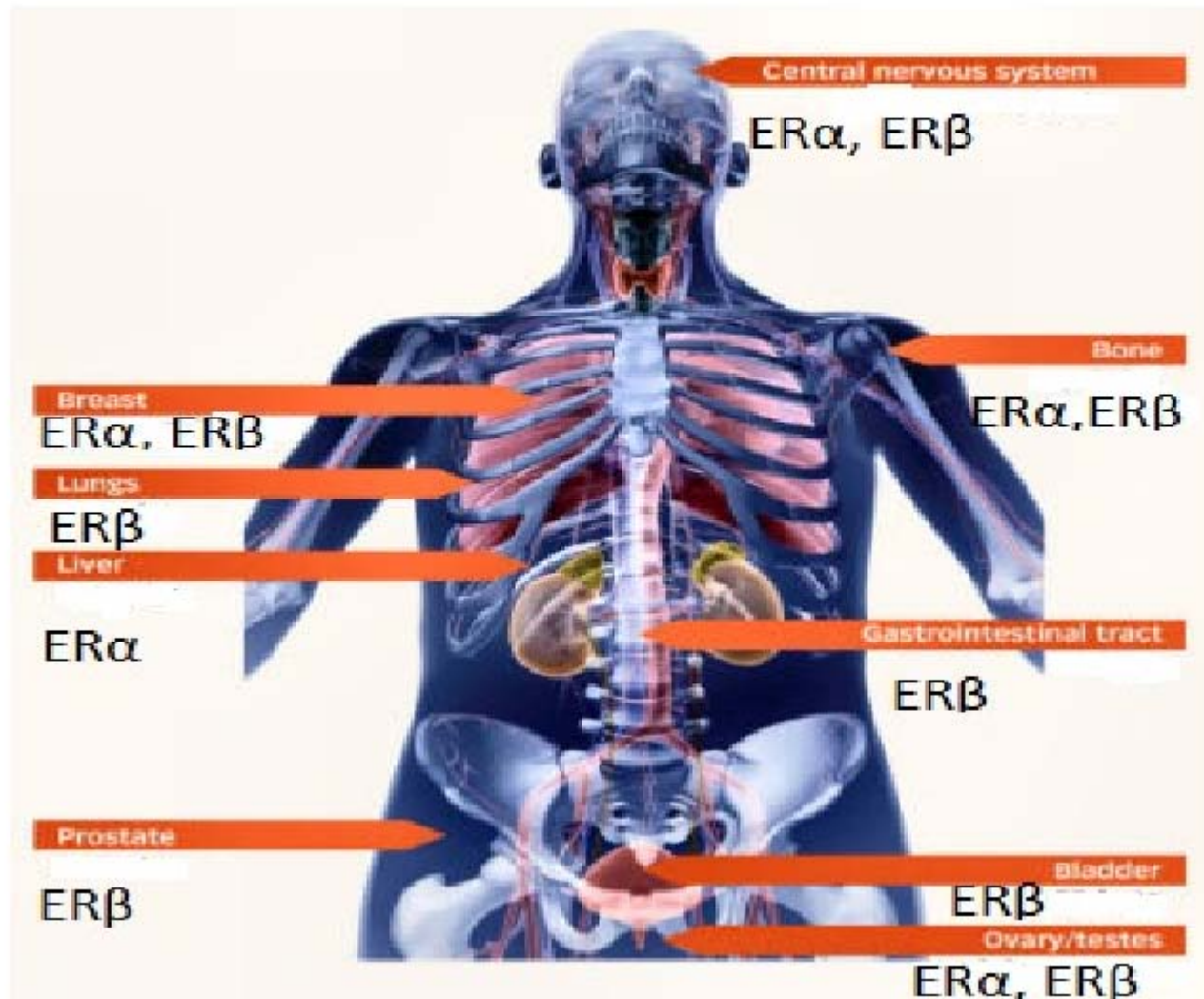
LBD: ΠΕΡΙΟΧΗ ΠΡΟΣΔΕΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΔΕΤΗ

AF-1: ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ

AF-2: ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΙΜΕΡΙΣΜΟΥ

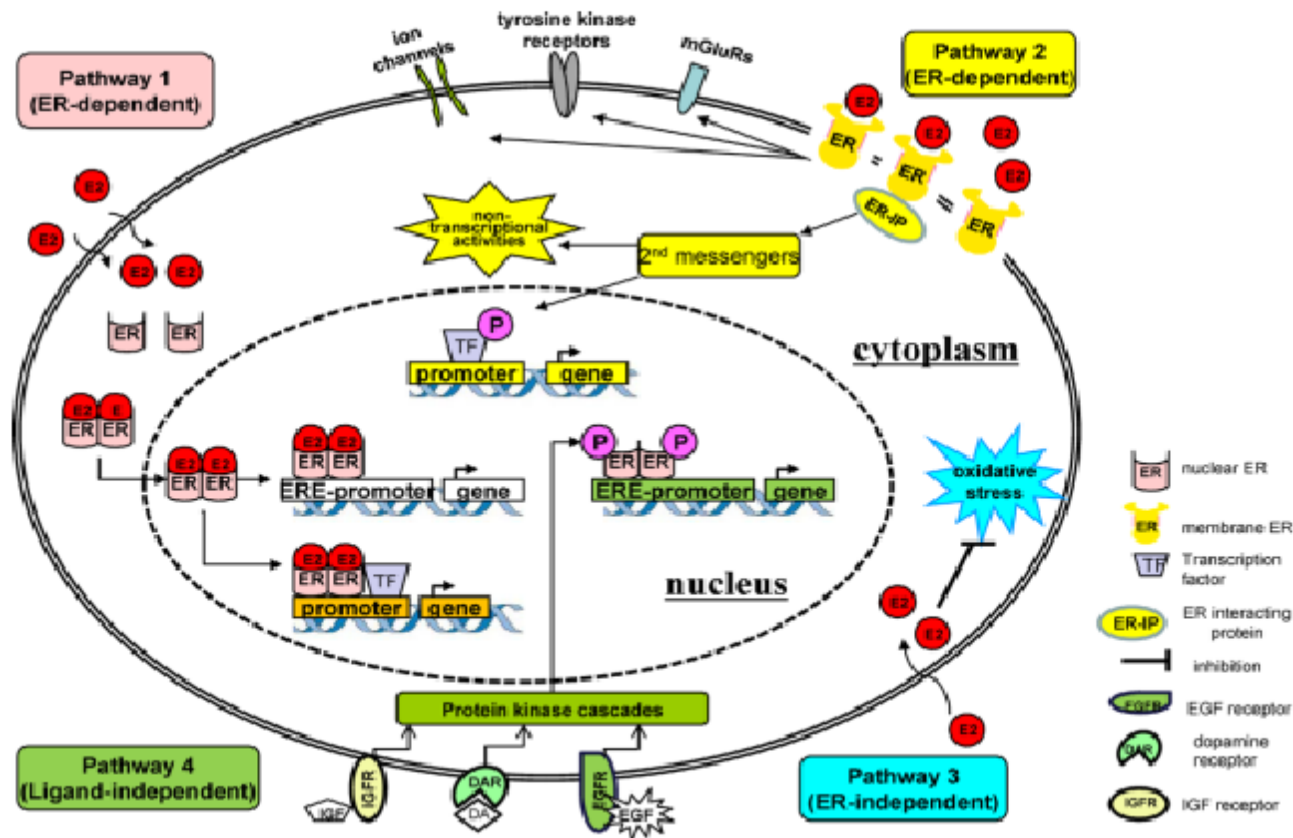


ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ :

- 1) Γονιδιατικός μηχανισμός οιστρογονικής δράσης.
- 2) Μη Γονιδιατικός μηχανισμός οιστρογονικής δράσης.
- 3) Μηχανισμός οιστρογονικής δράσης ανεξάρτητος των ERs.
- 4) Μηχανισμός οιστρογονικής δράσης ανεξάρτητος του προσδέματος .



Πολυμορφισμοί PvuII και XbaI του υποδοχέα οιστρογόνων α (ERα)

Table I. Gene polymorphisms examined and their expected estrogen activities.

Polymorphism	dpSNP	Dominant allele/ recessive allele (AF)	Expected estrogen activity of recessive allele
<i>ESR1</i> PvuII	rs2234693	T/C (58%/42%)	Low
<i>ESR1</i> XbaI	rs9340799	A/G (79%/21%)	Low
<i>ESR2</i> 2681-4A>G	rs944050	A/G (61%/39%)	Unknown

AF, allele frequency in control subjects ($n = 286$).

PvuII και XbaI: Συσχέτιση με αριθμό κυήσεων

Table 5: Mean number of children and pregnancies stratified by ESR1 genotypes in African-Ecuadorian women

ESR1 Genotype	Subjects	Children	Pregnancies
PP	7	5.4 ± 4.8	5.7 ± 5.1
Pp	32	7.1 ± 3.3	8.0 ± 3.9
pp	18	9.4 ± 3.1	10.4 ± 3.6
<i>P</i> -value		0.02	0.02
XX	2	7.6 ± 0.9	8.3 ± 0.9
Xx	28	6.6 ± 3.8	7.5 ± 4.5
xx	27	8.7 ± 3.4	9.5 ± 3.6
ANOVA <i>P</i> -value		0.12	0.20
PPXX/PPXx/PpXX	8	5.8 ± 4.5	6.1 ± 4.5
PpXx/Ppxx/ppXx	31	7.1 ± 3.4	8.0 ± 3.4
ppxx	18	9.4 ± 3.1	10.4 ± 4.0
<i>P</i> -value		0.03	0.03

PvuII

P: wild-type

p: polymorphic

XbaI

X: wild-type

x: polymorphic

Σύγκριση των γονοτύπων ομάδων για τον πολυμορφισμό *RnuII*

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	RVU			Στατιστική σημαντικότητα
	CC	CT	TT	P (<0.05)
ΕΠΙΘΥΜΙΑ	4,22(1,10)	4,05(1,27)	4,16(1,46)	0,679
ΔΙΕΓΕΡΣΗ	5,16(,78)	4,43(1,78)	4,68(1,66)	0,399
ΕΦΥΓΡΑΝΣΗ	5,30(,85)	4,55(1,92)	4,84(1,74)	0,355
ΟΡΓΑΣΜΟΣ	5,0(1,02)	4,09(1,94)	4,43(1,67)	0,158
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	5,33(,96)	4,67(1,64)	5,01(1,70)	0,285
ΠΟΝΟΣ	5,30(1,03)	4,54(2,00)	4,71(2,10)	0,499
FSFI	30,30(3,75)	26,33(9,23)	27,82(9,39)	0,300
FSH	5,99(1,84)	6,55(1,46)	6,62(1,72)	0,607
LH	5,55(3,47)	6,21(2,41)	6,36(2,76)	0,330
E2	47,45(18,91)	47,67(29,20)	45,48(14,77)	0,867
PROG	10,12(8,57)	7,70(6,37)	8,16(7,04)	0,927
TESTO	,39(,13)	,40(,16)	,38(,15)	0,505
SHBG	59,59(26,58)	78,91(132,58)	67,82(37,04)	0,915
FAI	2,90(2,08)	3,04(3,40)	2,62(1,98)	0,451

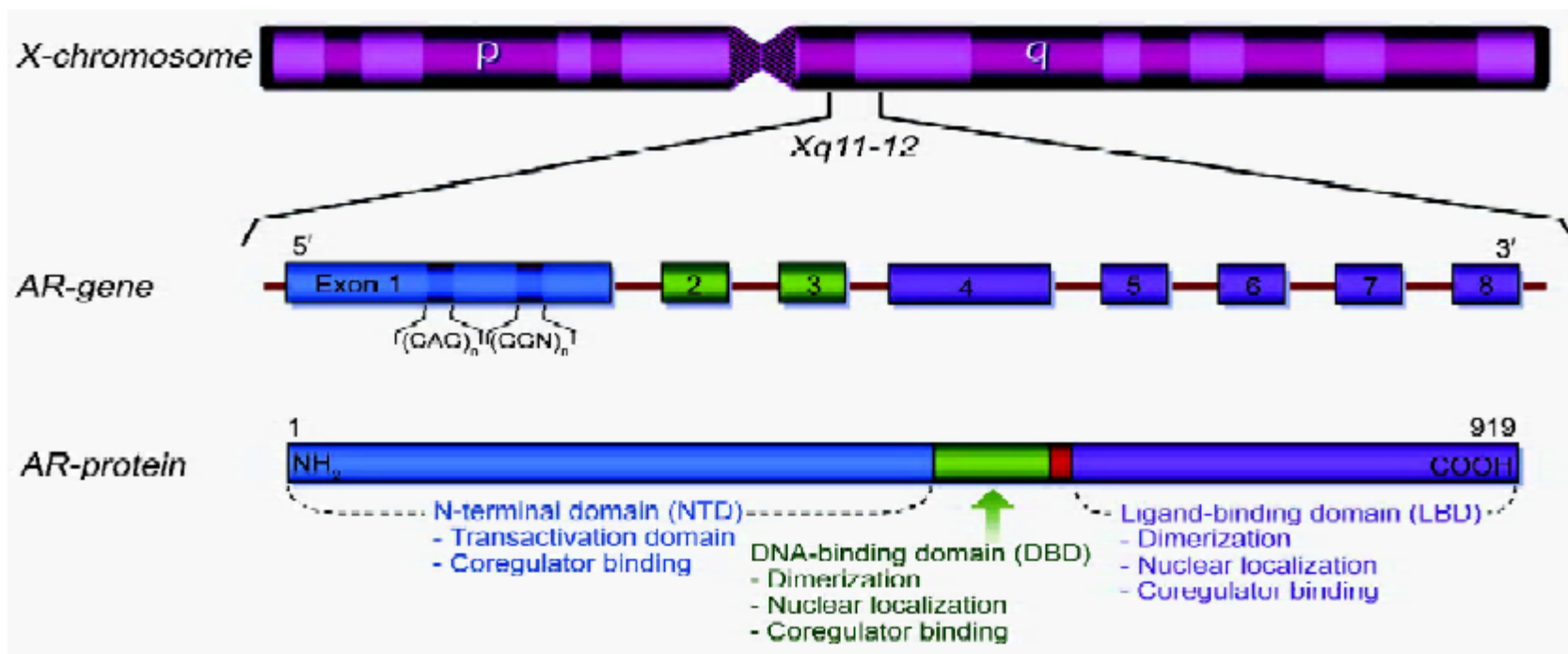
Σύγκριση των γονοτύπων ομάδων για τον πολυμορφισμό XbaI

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	XBA			Στατιστική σημαντικότητα
	AA	AG	GG	P (<0.05)
ΕΠΙΘΥΜΙΑ	4,50(1,17)	4,02(1,38)	4,13(1,02)	0,424
ΔΙΕΓΕΡΣΗ	4,98(1,50)	4,44(1,76)	5,14(,84)	0,368
ΕΦΥΓΡΑΝΣΗ	5,028(1,54)	4,633(1,90)	5,22(,98)	0,715
ΟΡΓΑΣΜΟΣ	4,61(1,64)	4,19(1,90)	4,85(1,13)	0,644
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	5,27(1,43)	4,72(1,68)	5,25(1,08)	0,479
ΠΟΝΟΣ	5,10(1,67)	4,55(2,05)	5,23(1,09)	0,527
FSFI	29,42(8,21)	26,54(9,32)	29,81(4,27)	0,467
FSH	6,93(1,80)	6,47(1,53)	6,08(1,80)	0,653
LH	6,11(2,60)	6,08(2,50)	5,91(3,70)	0,708
E2	43,26(12,62)	48,23(27,95)	46,40(16,97)	0,945
PROG	8,50(7,20)	7,64(6,56)	10,73(8,46)	0,306
TESTO	,360(,13)	,406(,16)	,373(,11)	0,333
SHBG	66,85(36,93)	76,66(122,15)	61,14(27,80)	0,964
FAI	2,64(2,20)	3,064(3,30)	2,650(1,70)	0,644

Σύγκριση των γονοτύπων ομάδων για τον πολυμορφισμό *PvuII* & *XbaI*

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,05$)
	PVU⁺XBA
ΕΠΙΘΥΜΙΑ	0,507
ΔΙΕΓΕΡΣΗ	0,556
ΕΦΥΓΡΑΝΣΗ	0,854
ΟΡΓΑΣΜΟΣ	0,988
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	0,809
ΠΟΝΟΣ	0,405
FSFI	0,742
FSH	0,031
LH	0,862
E2	0,838
PROG	0,962
TESTO	0,195
SHBG	0,849
FAI	0,400

Υποδοχέας των ανδρογόνων: Μοτίβα πολυμορφικών επαναλήψεων CAG και GGN

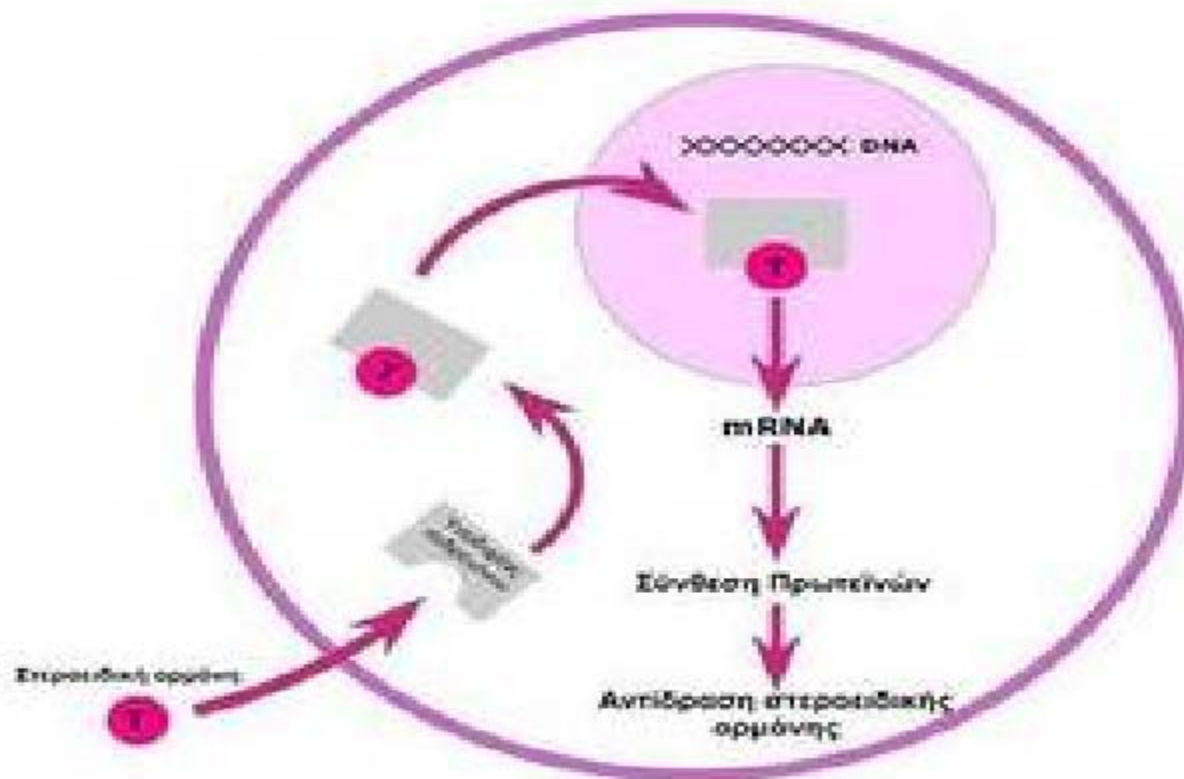


Ο αριθμός των CAG επαναλήψεων κυμαίνεται από 8-35 στα φυσιολογικά άτομα. Μεγαλύτερος αριθμός επαναλήψεων έχει δείξει ότι οδηγεί σε μείωση της μεταγραφικής δραστηριότητας του AR σε *in vivo* και *in vitro* πειράματα.

Ο αριθμός των GGN επαναλήψεων κυμαίνεται από 10-30 στα φυσιολογικά άτομα. Απαλοιφή του τρινουκλεοτιδίου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την μεταγραφική ικανότητα του AR κατά 30%.

Rajender et al, 2007

Μηχανισμός δράσης ανδρογόνων



Υποδοχέας των ανδρογόνων: Cross-talk των αξόνων υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων και υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

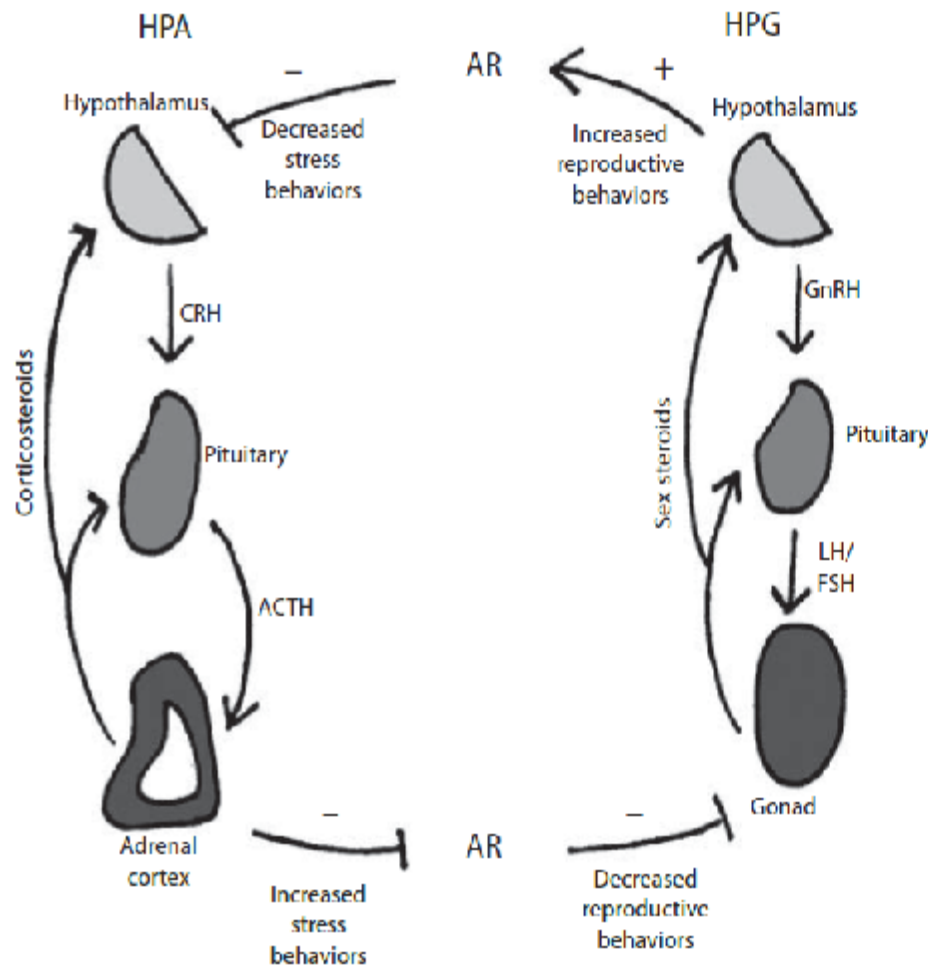


Fig. 1. AR control of HPG and HPA axis. Activation of the HPG axis results in increased AR activation, resulting in decreased activation of the HPA axis. Conversely, HPA axis activation decreased AR activation and subsequent HPG activation. HPA and HPG axis can modulate each other at the level of the AR. GnRH = Gonadotropin-releasing hormone; LH = luteinizing hormone; FSH = follicle-stimulating hormone; ACTH = adrenocorticotropic hormone; CRH = corticotropin-releasing hormone.

Μικρός αριθμός CAG επαναλήψεων του ανδρογονικού υποδοχέα: Αυξημένη ευαισθησία στα ανδρογόνα

ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

TABLE 1. Body size, biochemical variables, and clinical features of ovarian hyperandrogenism by AR gene CAG repeat length, in post-menarcheal Barcelona precocious pubarche girls

	Average CAG allele length		P value
	≤20 (n = 11)	>20 (n = 58)	
Birth weight (SDS)	-1.4 (-2.2 to -1.5)	-0.8 (-2.1 to 0.4)	0.2
Current BMI (SDS)	1.1 (-0.4-2.7)	0.9 (0.7-1.0)	0.5
Current age (yr)	15.5 (14.7-16.2)	15.2 (15.0-15.5)	0.7
17-OH progesterone (ng/dl)	207.9 (135-321)	139.8 (89-220)	0.009 ^a
Testosterone (nmol/liter)	3.2 (1.8-5.3)	2.1 (1.2-3.5)	0.02 ^a
Mean serum insulin (SDS)	4.5 (1.4-7.7)	2.4 (0.2-4.7)	0.01 ^a
Insulin sensitivity (%HOMA)	62.1 (45-86)	68.2 (45-102)	0.5
SHBG (SDS)	-1.6 (-2.1 to -1.2)	-1.1 (-1.9 to -0.3)	0.04 ^a
HDL cholesterol (mg/dl)	56.3 (43-69)	58.2 (45-71)	0.7
LDL cholesterol (mg/dl)	108.5 (78-151)	98.5 (68-144)	0.4
Triglycerides (mg/dl)	92.1 (75-113)	78.5 (52-119)	0.2
Hirsutism score	13.6 (8-22)	10.0 (7-14)	0.01 ^a
Acne			
No/mild	4 (36.4%)	41 (70.7%)	0.03 ^{a,b}
Moderate	5 (45.5%)	10 (17.2%)	
Severe	2 (18.2%)	7 (12.1%)	
Menstrual cycles			
Normal	4 (36.4%)	40 (69.0%)	0.04 ^{a,c}
Oligomenorrhoea	4 (36.4%)	15 (25.9%)	
Amenorrhoea	3 (27.3%)	3 (5.2%)	

Ibanez et al, 2003

Μικρός αριθμός CAG επαναλήψεων του ανδρογονικού υποδοχέα: Διεγερτικό ερέθισμα για την παραγωγή ανδρογόνων

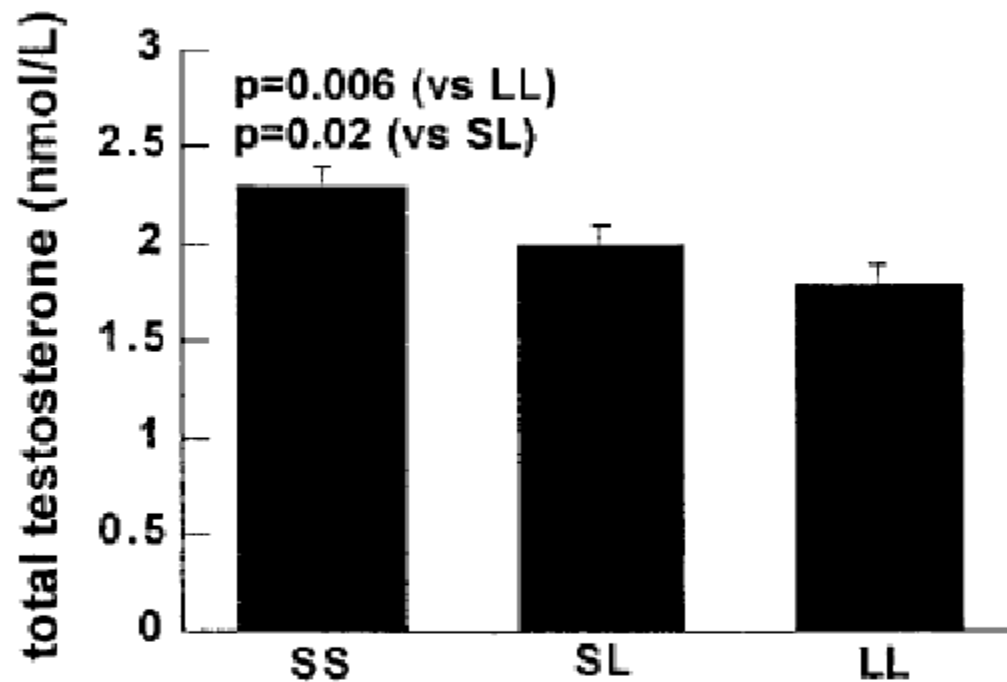
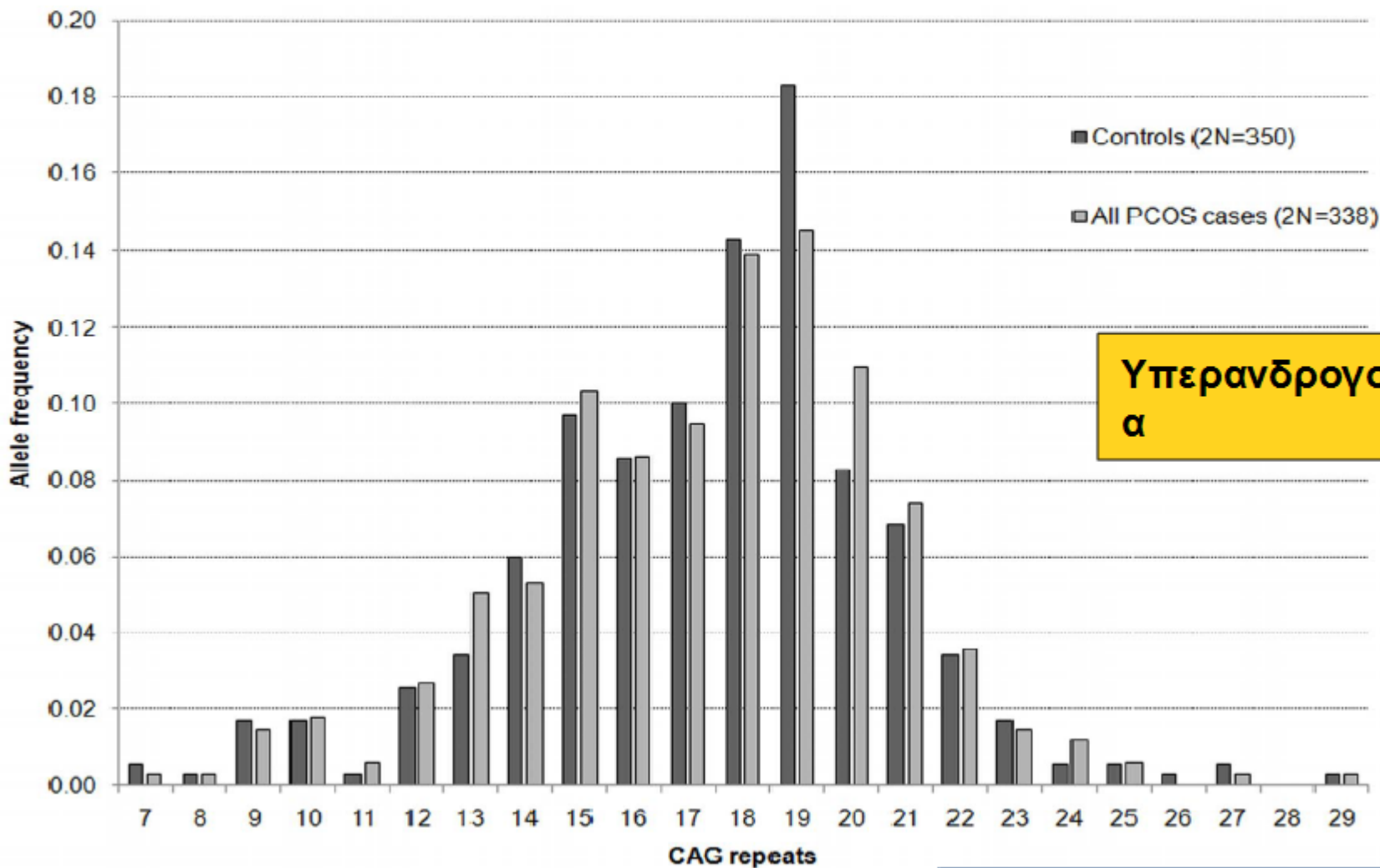


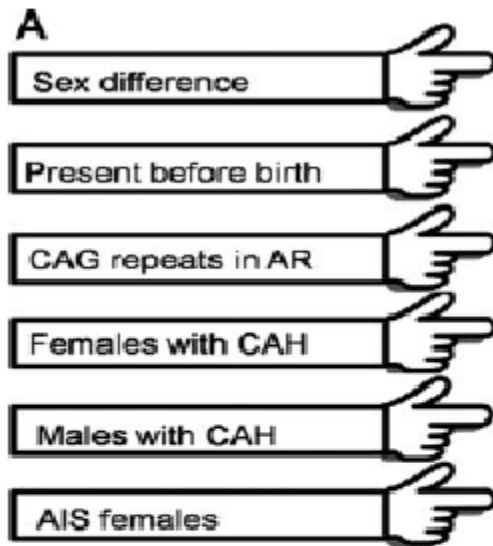
FIG. 2. Levels of total testosterone in subjects carrying the SS, SL, and LL variants of the AR gene, respectively.

Κατανομή συχνοτήτων των CAG αλληλομόρφων σε γυναίκες με PCOS και μάρτυρες

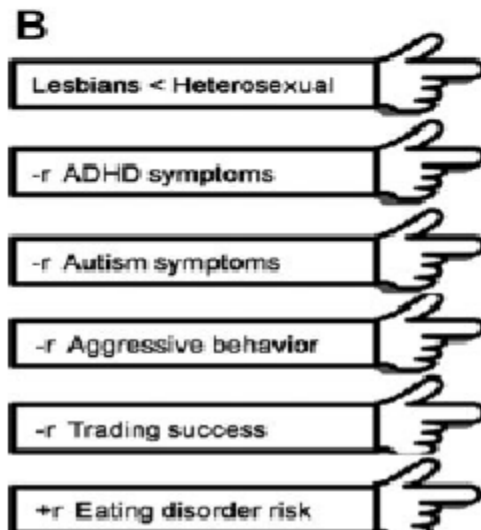


Υπερανδρογοναιμία

Αριθμός CAG επαναλήψεων: Διαμόρφωση της σεξουαλικής συμπεριφοράς



Prenatal androgens affect 2D:4D in humans



Many human behaviors displaying sex differences are influenced, at least in part, by androgens

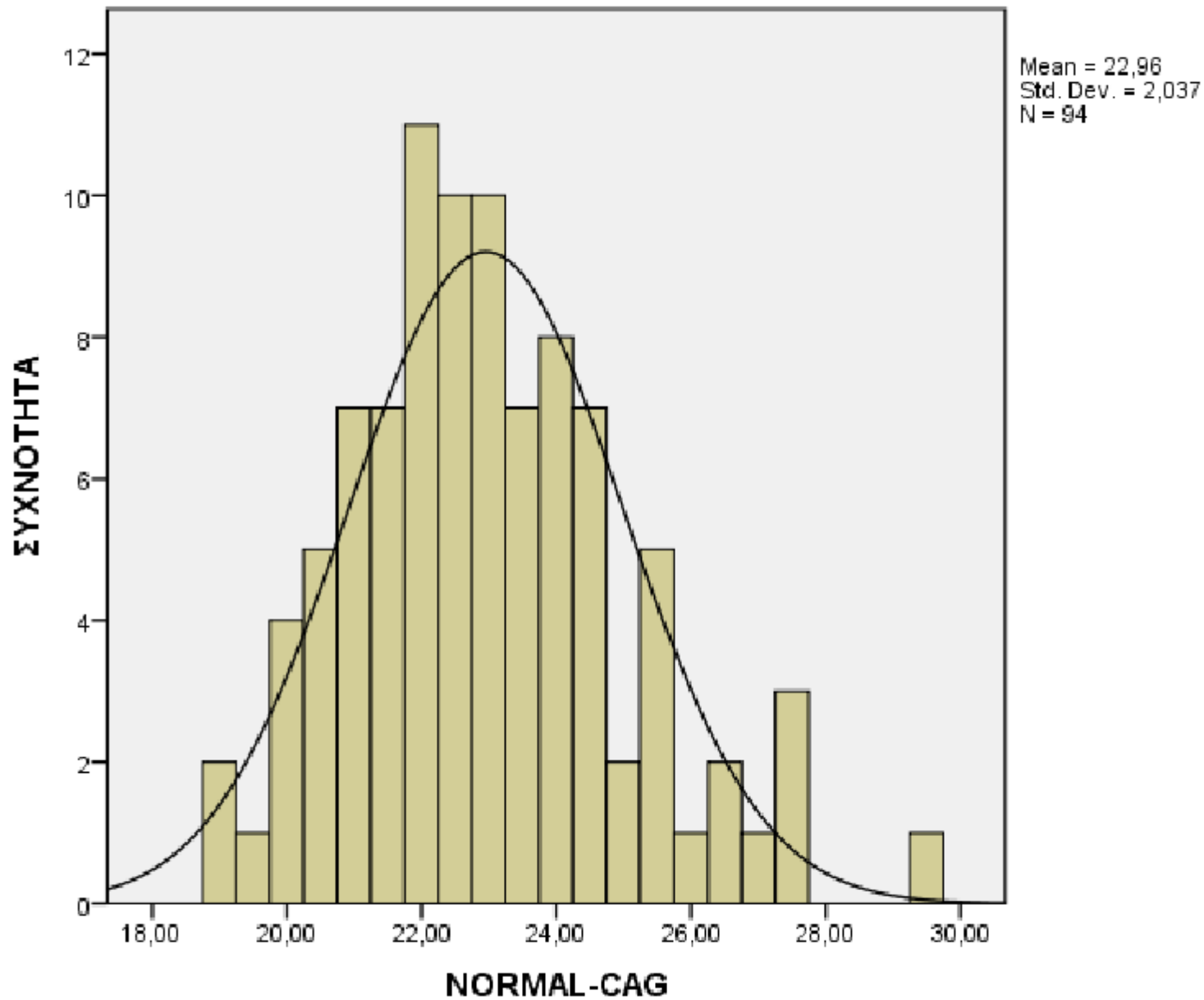
Organizational Hypothesis

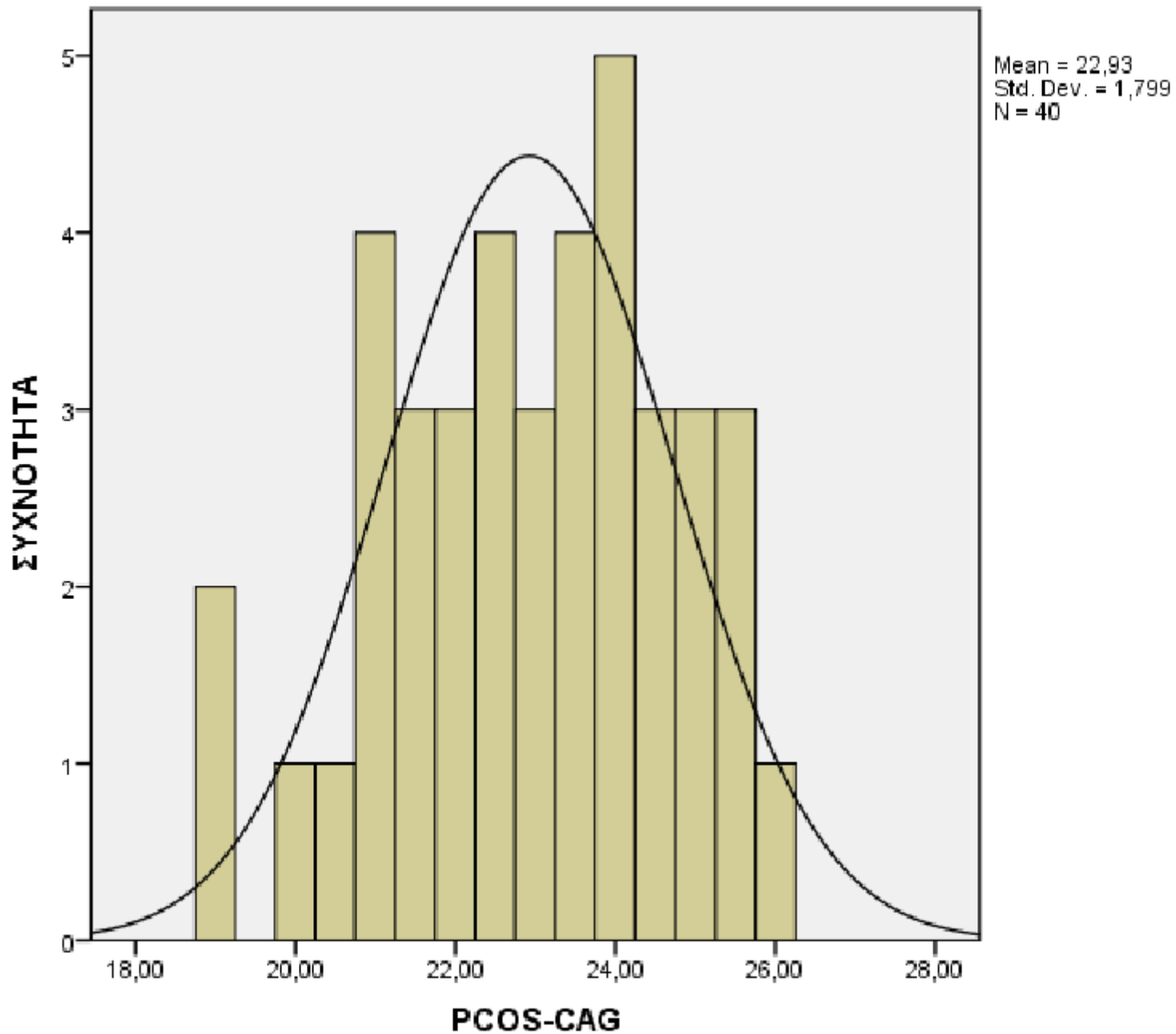
Αριθμός CAG επαναλήψεων του ανδρογονικού υποδοχέα

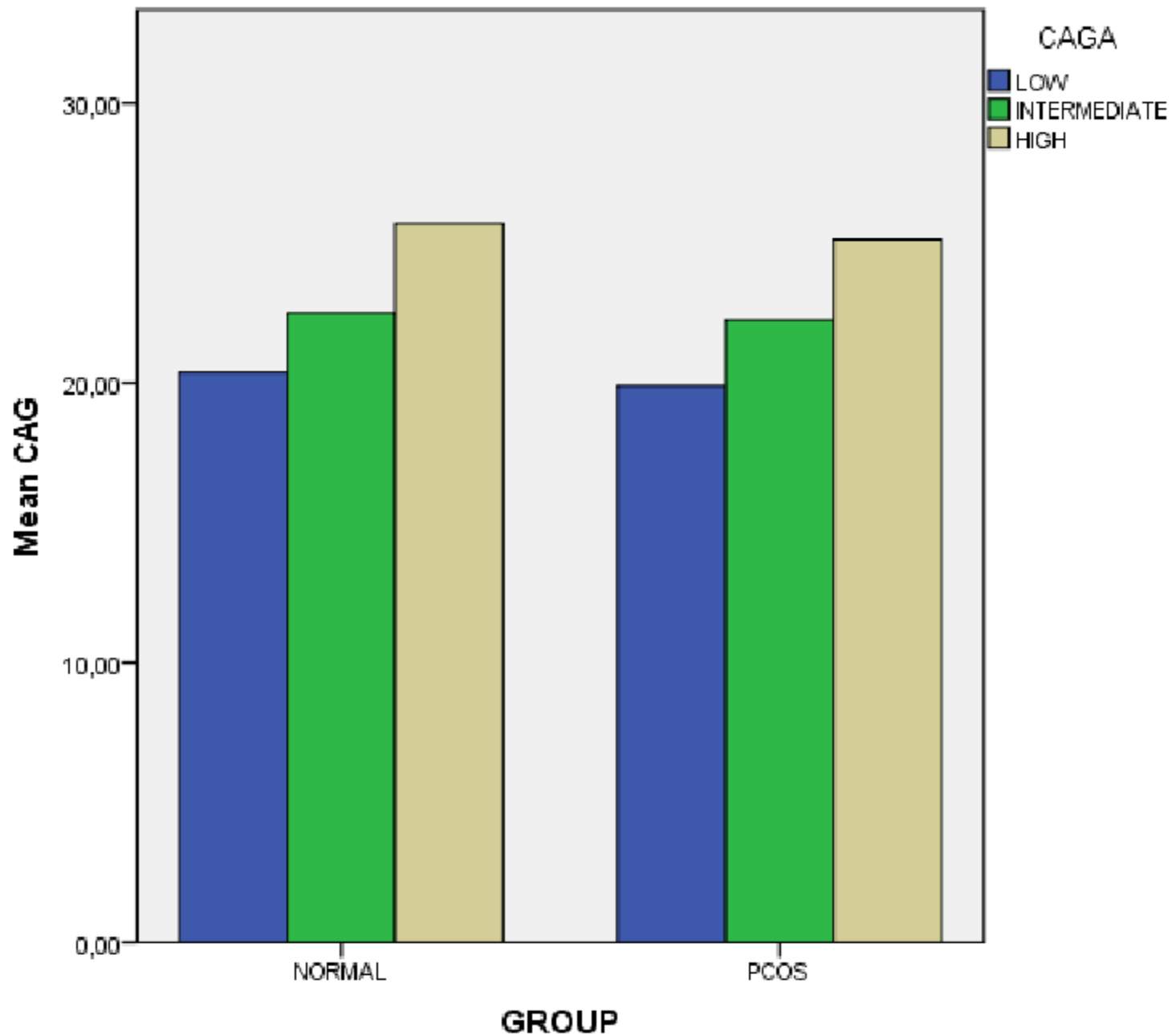
Ενδομήτρια παραγωγή ανδρογόνων

Σεξουαλική συμπεριφορά

Breedlove et al, 2010





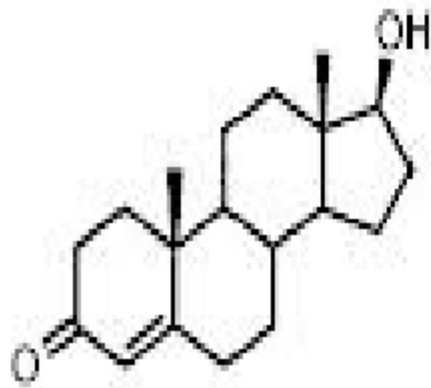


Αριθμός CAG επαναλήψεων: Συσχέτιση με σεξουαλική συμπεριφορά σε γυναίκες με PCOS

	Low	PCOS Intermediate	High	PCOS * CAG		
				p	p	p
ΗΛΙΚΙΑ	22,40±1,14	23,00±1,41	21,00±1,60			
BMI (Kgr/m2)	23,74±5,90	-	18,59± -			
FSH (mIU/ml)	6,56±1,87	8,08±1,33	5,89±1,09	0,217	0,285	0,104
LH (mIU/ml)	4,17±1,44	7,42±2,10	5,89±2,28	0,945	0,800	0,255
E2 (pg/ml)	60,98±12,06	35,23±2,48	49,70±15,21	0,627	0,627	0,036
PROGESTERONE (ng/ml)	9,71±3,85	4,95± -	10,27±7,01	0,168	0,407	0,806
TESTOSTERONE (ng/dl)	0,57±0,07	0,60±0,15	0,60±0,11	0,000	0,160	0,666
SHBG (nmol/l)	37,93±4,86	59,14±9,18	56,33±29,55	0,273	0,339	0,644
FAI	5,27±0,55	3,62±1,48	6,50±7,48	0,434	0,434	0,766
ΕΠΙΘΥΜΙΑ	4,68±0,99	4,50±0,42	4,20±0,79	0,229	0,816	0,258
ΔΙΕΓΕΡΣΗ	5,10±0,90	4,65±1,06	4,87±0,83	0,700	0,855	0,749
ΕΦΥΓΡΑΝΣΗ	4,86±1,09	4,80±0,00	4,95±0,99	0,103	0,931	0,814
ΟΡΓΑΣΜΟΣ	4,48±1,37	4,20±0,28	4,75±1,08	0,809	0,700	0,982
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	4,56±1,64	5,20±0,00	5,65±0,40	0,731	0,069	0,626
ΠΟΝΟΣ	4,88±1,18	5,60±0,56	5,75±0,47	0,264	0,689	0,530
FSFI	28,56±6,36	28,95±1,48	30,17±3,16	0,857	0,973	0,635
ΗΛΙΚΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΠΑΦΗΣ	17,60±2,41	19,50±2,12	18,00±0,76	0,524	0,502	0,635
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΝΤΟΦΩΝ	3,60±3,29	3,00±2,83	2,13±1,13	0,362	0,369	0,931
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	4,20±4,49	4,00±0,00	3,13±2,47	0,252	0,569	0,965
ΑΓΧΟΣ	7,80±3,90	4,00±2,83	5,63±2,82	0,082	0,625	0,318

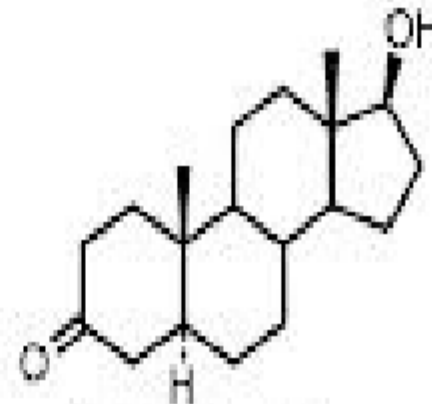
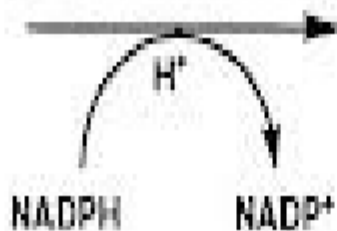
SRD5A2 Γονίδιο

παρέχει οδηγίες για την παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται στεροειδών 5 - alpha αναγωγήση.



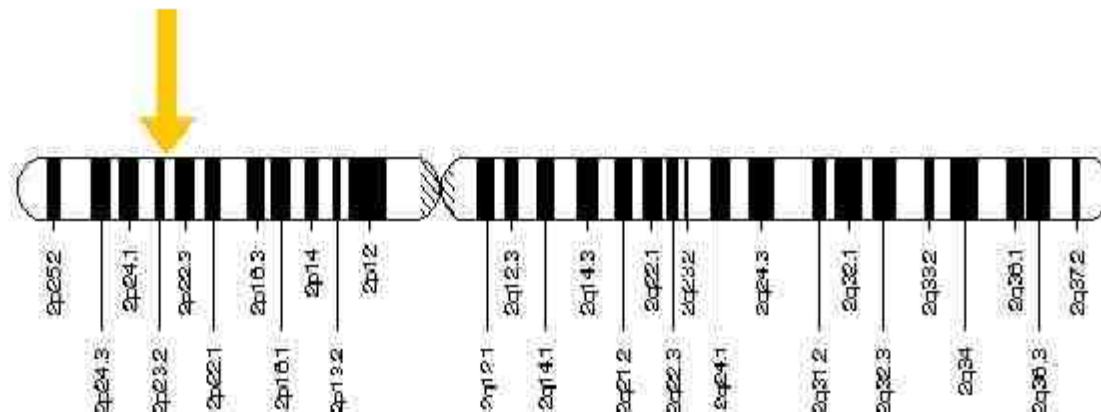
τεστοστερόνη

5 - α αναγωγήση



διδροτεστοστερόνη

Θέση SRD5A2

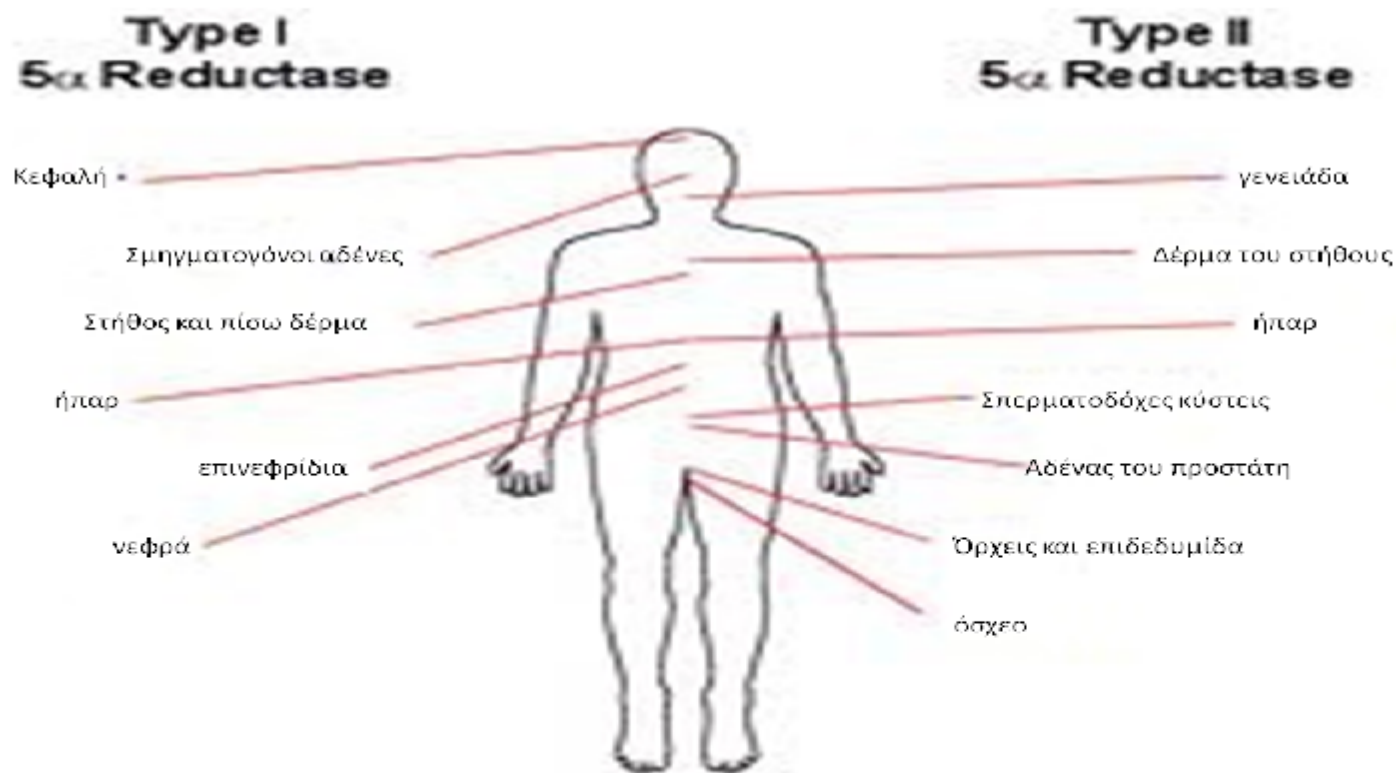


Η **5α αναγωγή** έχει δύο ισομορφές

Τύπου 1: εκφράζεται στο ήπαρ, στο δέρμα και στο τριχωτό της κεφαλής από το SRD5A1 γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 5

Τύπου 2 : εκφράζεται στο προστάτη από το SRD5A2 γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 2

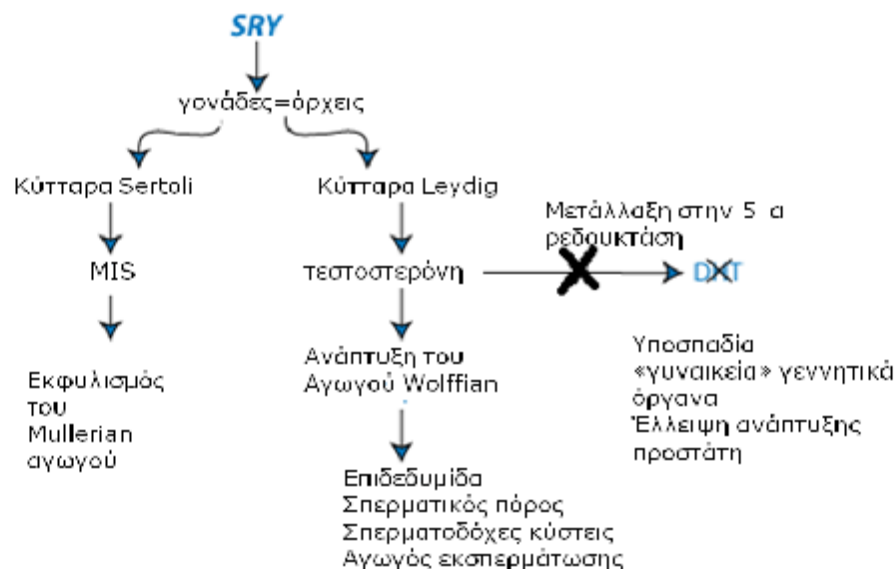
SRD5A2 GENE : 5 εξώνια και 4 εσώνια
πρωτεΐνη 254 αμινοξέων



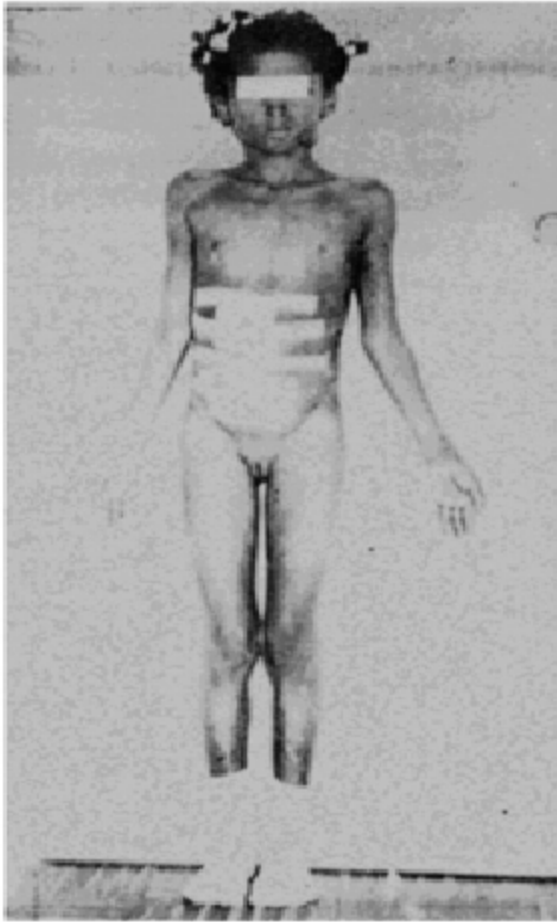
SRD5A2 ανεπάρκεια

- >50 μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί
- Αλλαγή σε ένα μπλογκ αμινοξέων
- ανενεργότητα, μείωση δραστηριότητας ενζύμου
- μημετατροπή τεστοστερόνης σε DHT
- διαταραχή σχηματισμού εξωτερικών γενετικών οργάνων

MUTATION IN 5- α -REDUCTASE (XY)



Maria → Jorge



age 12



age 19



Συχνοί πολυμορφισμοί του γονιδίου της 5α αναγωγάσης (SRD5A2)

Genotype ^a	Racial/Ethnic group (Subjects)				
	Total (286)	African-American (95)	Caucasian (49)	Latino (40)	Asian (102)
<i>VV</i> (%)	46.5	58.9	57.1	47.5	29.4
<i>VL</i> (%)	42.0	37.9	38.8	37.5	49.0
<i>LL</i> (%)	11.5	3.2	4.1	15.0	21.6
Leucine allele (%)	32.5	22.1	23.5	33.7	46.1

^a *VV* are valine 89 homozygotes for the V89L substitution, *LL* are leucine 89 homozygotes, and *VL* are heterozygote individuals. The allele frequency of the V89L polymorphism is significantly different in Asians from that in African-Americans ($P = 0.00001$), Caucasians ($P = 0.0002$), and Latinos ($P = 0.041$).

- Αντικατάσταση βαλίνης από λευκίνη στο 89 κωδικόνιο (**V89L**)
- Αντικατάσταση αλανίνης από θρεονίνη στο 49 κωδικόνιο (**A49T**)
- Η ποικίλου μήκους επαναλαμβανόμενη δινουκλεοτιδική αλληλουχία TA στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου

Πολυμορφισμός V89L και σεξουαλική συμπεριφορά

	ΣΥΝΟΛΟ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GG	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GC	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC	p value
ΗΛΙΚΙΑ	21,59(1,94)	21,63(1,98)	21,34(1,72)	22,38(2,50)	0,401
BMI (Kgr/m ²)	22,58(1,35)	22,91(4,56)	22,66(5,57)	17,63	0,601
FSH (mIU/ml)	6,29(1,35)	5,97(1,25)	6,59(1,34)	7,28(1,54)	0,042
LH (mIU/ml)	5,62(1,99)	5,43(1,90)	5,99(2,08)	5,25(2,38)	0,486
E2 (pg/ml)	46,61(16,74)	44,86(14,67)	47,51(17,77)	55,00(26,15)	0,462
PROGESTERONE(ng/ml)	9,81(7,23)	8,58(6,42)	12,65(8,01)	7,04(6,74)	0,050
TESTOSTERONE(ng/dl)	0,40(0,12)	0,36(0,10)	0,36(0,12)	0,38(0,20)	0,886
SHBG(nmol/l)	71,72(31,01)	71,86(33,78)	72,31(28,77)	67,55(22,54)	0,952
FAI	2,22(1,61)	2,27(1,86)	2,08(1,06)	2,47(1,96)	0,979
ΕΠΙΘΥΜΙΑ	4,32(0,99)	4,14(1,07)	4,54(0,87)	4,50(0,91)	0,199
ΔΙΕΓΕΡΣΗ	5,17(0,83)	5,03(1,00)	5,28(0,55)	5,55(0,42)	0,347
ΕΦΥΓΡΑΝΣΗ	5,45(0,70)	5,35(0,72)	5,56(0,70)	5,55(0,62)	0,184
ΟΡΓΑΣΜΟΣ	4,95(1,19)	4,87(1,16)	5,09(1,08)	4,85(1,76)	0,506
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	5,21(1,16)	4,97(1,24)	5,54(1,03)	5,35(0,91)	0,029
ΠΟΝΟΣ	5,31(0,90)	5,36(0,91)	5,19(0,94)	5,55(0,66)	0,500
FSFI	29,27(6,72)	28,48(6,93)	29,88(6,98)	31,35(3,58)	0,187

	ΣΥΝΟΛΟ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GG	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GC	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC	p value
FSH (mIU/ml)	6,29(1,35)	5,97(1,25)	6,59(1,34)	7,28(1,54)	0,042
PROGESTERONE (ng/ml)	9,81(7,23)	8,58(6,42)	12,65(8,01)	7,04(6,74)	0,050
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	5,21(1,16)	4,97(1,24)	5,54(1,03)	5,35(0,91)	0,029

Ο CC γονότυπος χαρακτηρίζεται από μείωση της δραστικότητας του ενζύμου της 5 α αναγωγάσης κατά 30%.

Λιγότερο ποσοστό μετατροπής τεστοστερόνης σε DHT, λιγότερη DHT , υψηλότερη τεστοστερόνη.

	ΣΥΝΟΛΟ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GG	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GC	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC	p value
TESTOSTERONE(ng/dl)	0,40(0,12)	0,36(0,10)	0,36(0,12)	0,38(0,20)	0,886

·Η υψηλότερη τεστοστερόνη προκαλεί ατρησία ωθηλακίων που συνοδεύεται από μειωμένη προγεστερόνη

ΣΥΝΟΛΟ		ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GG	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GC	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC	p value
PROGESTERONE (ng/ml)	9,81(7,23)	8,58(6,42)	12,65(8,01)	7,04(6,74)	0,050

·Η χρόνια ατρησία συνοδεύεται από αυξημένη FSH σε μια προσπάθεια επιλογής του κυρίαρχου ωθηλακίου.

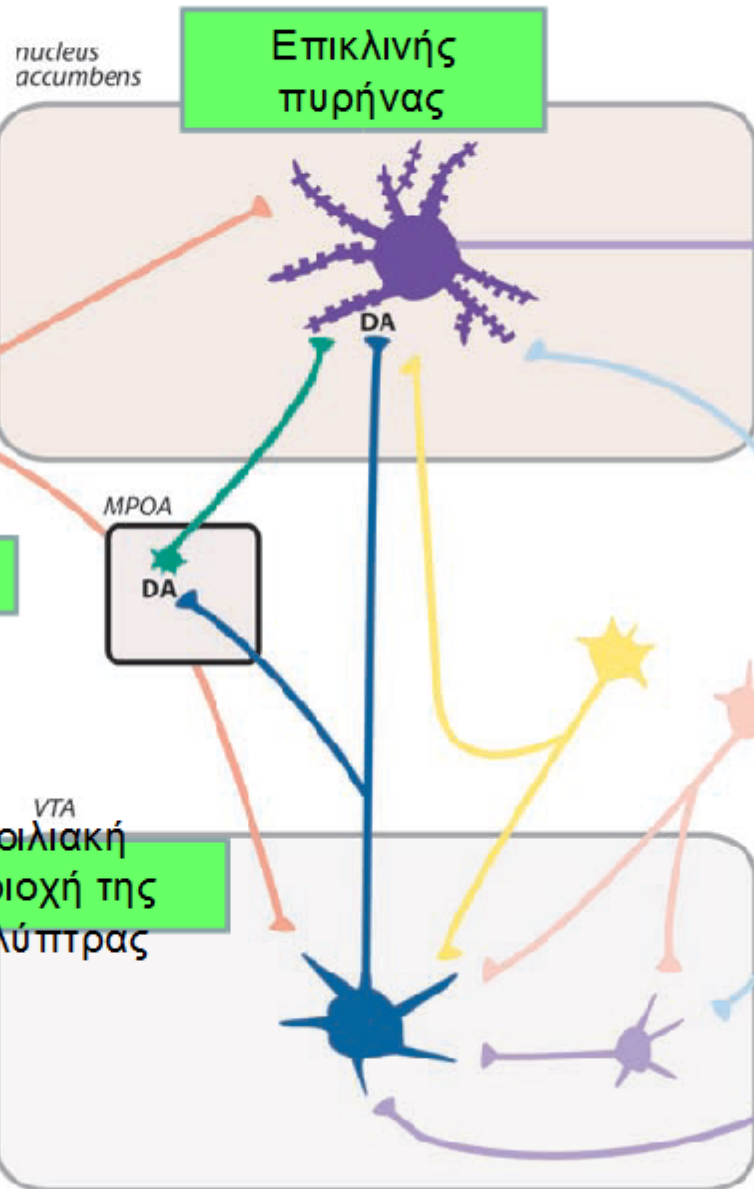
ΣΥΝΟΛΟ		ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GG	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GC	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC	p value
FSH (mIU/ml)	6,29(1,35)	5,97(1,25)	6,59(1,34)	7,28(1,54)	0,042

·Η αυξημένη προγεστερόνη (δεύτερη φάση του κύκλου) που ακολουθεί την ωορρηξία χαρακτηρίζεται από μειωμένη σεξουαλικότητα αφού έχουμε επιβεβαίωση της κύησης

ΣΥΝΟΛΟ		ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GG	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ GC	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC	p value
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ	5,21(1,16)	4,97(1,24)	5,54(1,03)	5,35(0,91)	0,029

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι γυναίκες με τον CC γονότυπο του V89L πολυμορφισμού του SRD5A2 γονιδίου χαρακτηρίζονται από αυξημένη σεξουαλικότητα λόγω μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου και στην υπερανδρογονεμία (αύξηση συγκέντρωσης τεστοστερόνης που αυτή συνεπάγεται.

Σεξουαλική επιθυμία: Τα νευρωνικό κύκλωμα της ανταμοιβής



Ο ρόλος της ντοπαμίνης

Σεξουαλική επιθυμία:
Ντοπαμινεργικές προβολές από VTA προς nucleus accumbens άμεσα είτε έμμεσα μέσω υποθαλάμου (MPOA).

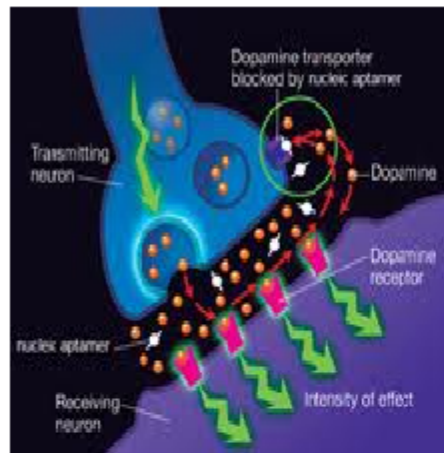
Mignon, 2009 (HSDD)

Τα αλληλία DRD2 και DRD1 του υποδοχέα της ντοπαμίνης σχετίζονται με μικρότερη ηλικία πρώτης ερωτικής επαφής

Miller et al, 1999

Ντοπαμίνη

Dopamine transporter (DAT) -gene

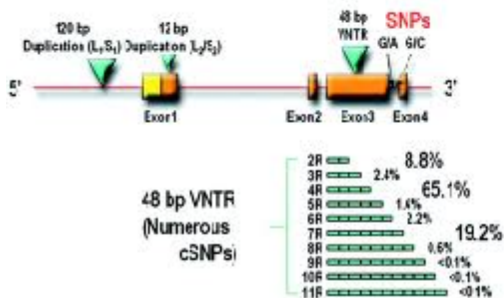


- Αλληλουχία 40 βάσεων μεταβλητού αριθμού διαδοχικών επαναλήψεων (VNTR) στην 3' αμετάφραστη περιοχή (πολυμορφική θέση)

Safarinejad et al, 2011

Γονίδιο του υποδοχέα 4 της ντοπαμίνης (DRD4)

DRD4



- Ο αριθμός των VNTR στο εξόνιο III του γονιδίου του υποδοχέα 4 της ντοπαμίνης (DRD4) έχει συσχετισθεί με σεξουαλικούς συμπεριφορικούς φαινότυπους, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από αυξημένη ερωτική επιθυμία και έντονη σεξουαλική δραστηριότητα

Garcia et al, 2010

DRD4 VNTR: Συσχετισμός με μοτίβα σεξουαλικής συμπεριφοράς

**Infidelity
Promiscuity**

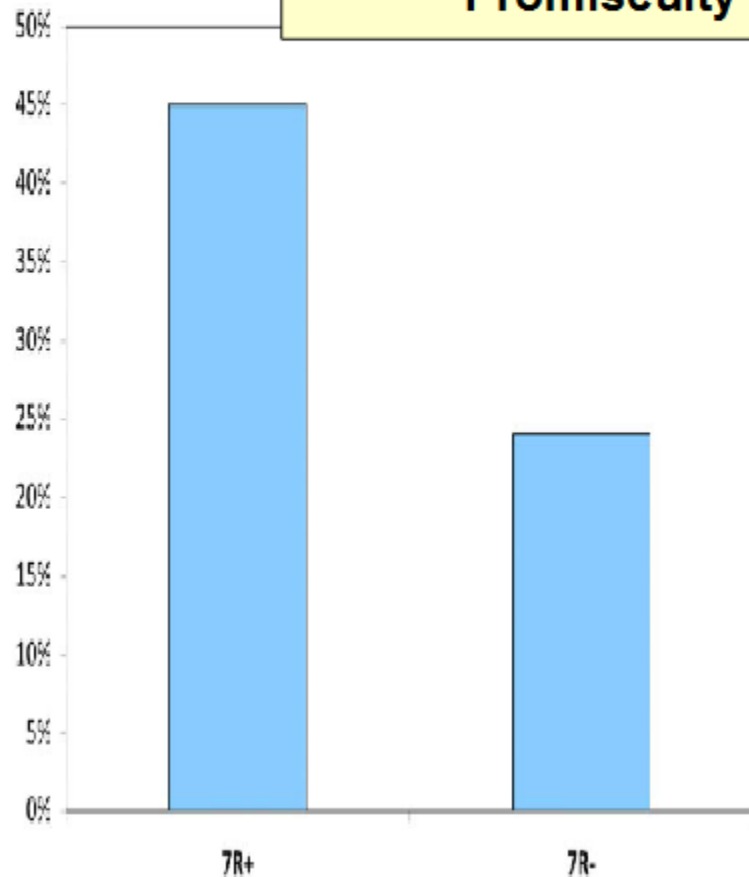


Figure 1. Percent who report promiscuous sexual experiences, by DRD4 genotype group.
doi:10.1371/journal.pone.0014162.g001

7R+: > 7 repeats

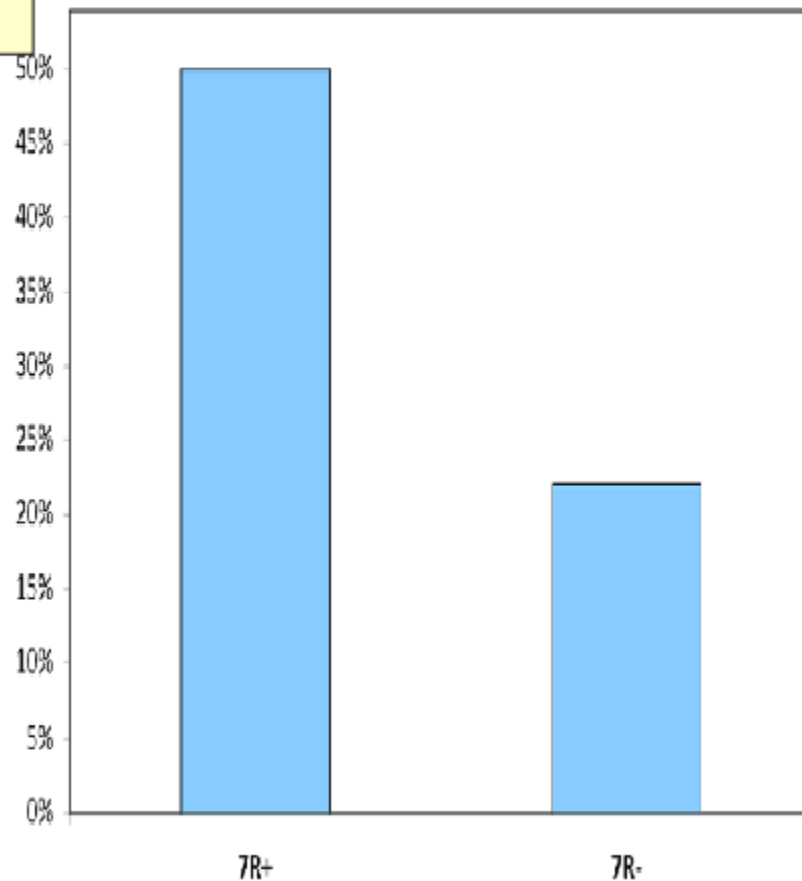


Figure 2. Percent who report extra-relationship sexual experiences, by DRD4 genotype group.
doi:10.1371/journal.pone.0014162.g002

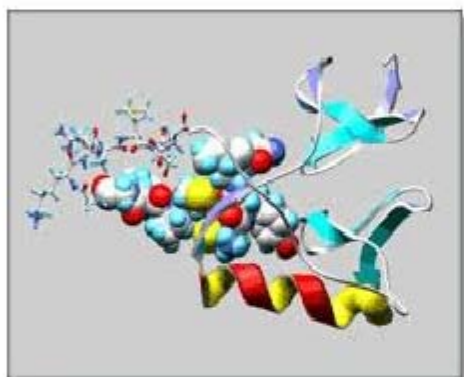
Garcia et al, 2010

Γονίδιο του υποδοχέα της βασοπρεσσίνης (AVPR)

- Χρωμόσωμα 12q14-15
- 3 μικροδορυφόρες επαναλήψεις στην 5' περιοχή του γονιδίου και μία τέταρτη στο μοναδικό του ιντρόνιο.
- Οι περιοχές RS1 και RS3 του υποκινητή του γονιδίου είναι έντονα πολυμορφικές.
- Ο αριθμός των επαναλήψεων στην RS3 περιοχή σχετίζεται θετικά με τη μεταγραφική ικανότητα του γονιδίου.
- Οι πολυμορφισμοί του AVPR έχουν σχετιστεί με μονογαμία και ανάπτυξη σχέσεων δεσμού.
- Έχουν γονοτυπηθεί οι περιοχές NM_000706.3: c.-5518 AVPR1A (TC) x (TG) y , c.-2481 AVPR1A (AGAT) 7_{-16} .



Γονίδιο του υποδοχέα της ωκυτοκίνης (OXTR)



- Πολυπεπτίδιο 389 αμινοξέων
- Χρωμόσωμα 3p25
- 3 ιντρόνια και 4 εξόνια.
 - Περίπου 30 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί έχουν περιγραφεί για το γονίδιο του OXTR.
 - Ανάπτυξη σχέσεων δεσμού και μονογαμία.

Πολυμορφισμοί AVPR1A και OXTR: Σεξουαλική συμπεριφορά και αναπαραγωγικοί συμπεριφορικοί φαινότυποι

Variable	Genotype comparison with reference ¹	Males				Females			
		Odds ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P-value	Odds ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P-value
<i>AVPR1A</i> (AGAT)									
Age of first sex	Short/short	1.176	0.148	9.362	0.879	0.172	0.060	0.488	0.001 ²
	Short/medium	0.696	0.085	5.689	0.735	0.165	0.058	0.472	0.001
	Short/long	0.902	0.100	8.093	0.926	0.209	0.070	0.625	0.005
	Medium/medium	1.507	0.167	13.590	0.715	0.099	0.023	0.432	0.002
	Medium/long	0.623	0.062	6.268	0.688	0.124	0.032	0.483	0.003
Oral contraception use	Short/short					0.772	0.348	1.715	0.526
	Short/medium					0.738	0.333	1.636	0.454
	Short/long					1.054	0.464	2.396	0.900
	Medium/medium					1.086	0.455	2.587	0.853
	Medium/long					0.816	0.346	1.926	0.643
Have children	Short/short	0.750	0.164	3.428	0.711	0.886	0.322	2.442	0.816
	Short/medium	0.571	0.124	2.626	0.472	0.618	0.222	1.720	0.357
	Short/long	0.721	0.146	3.573	0.689	0.729	0.254	2.089	0.556
	Medium/medium	0.829	0.156	4.411	0.826	0.500	0.155	1.612	0.246
	Medium/long	0.800	0.159	4.038	0.787	0.568	0.181	1.779	0.331
<i>OXTR</i> (CA)									
Age of first sex	Short/short	0.593	0.216	1.623	0.309	1.920	0.576	6.394	0.288
	Short/long	0.468	0.160	1.370	0.166	1.518	0.444	5.189	0.506
Oral contraception use	Short/short					1.943	1.221	3.091	0.005 ⁴
	Short/long					2.382	1.484	3.822	<0.001
Have children	Short/short	1.236	0.474	3.223	0.665	0.405	0.236	0.694	0.001 ⁴
	Short/long	0.585	0.206	1.661	0.314	0.412	0.237	0.715	0.002

Prichard et al, 2007

Impact of estrogen receptor α gene and oxytocin receptor gene polymorphisms on female sexuality

Anastasia K Armeni, Konstantinos Assimakopoulos, Dimitra Marioli, Vassiliki Koika, Euthychia Michaelidou, Niki Mourtzi, Gregoris Iconomou and Neoklis A Georgopoulos

	T + A	(T + A)	P value	T + no A	No T + A	P value
Age	21.49 (1.89)	21.71 (1.95)	0.469	21.61 (2.09)	21.81 (1.37)	0.264
FSH (IU/mL)	6.37 (1.60)	6.63 (1.50)	0.351	6.67 (1.62)	6.57 (1.20)	0.827
LH (IU/mL)	5.95 (2.42)	5.93 (2.06)	0.515	5.90 (2.14)	6.02 (1.80)	0.594
E2 (pg/mL)	43.12 (13.20)	43.99 (16.46)	0.748	43.88 (15.81)	42.07 (16.59)	0.695
Progesterone (ng/mL)	9.66 (6.98)	9.83 (7.69)	0.856	9.86 (7.81)	9.65 (7.50)	0.897
Testosterone (ng/dL)	0.30 (0.09)	0.31 (0.08)	0.691	0.32 (0.07)	0.28 (0.09)	0.101
SHBG (nmol/L)	67.45 (29.85)	70.92 (29.84)	0.499	69.44 (33.01)	82.33 (27.61)	0.049
FAI	2.05 (1.47)	1.94 (1.36)	0.748	2.10 (1.56)	1.40 (0.86)	0.019
Desire	4.44 (0.88)	4.11 (0.97)	0.075	4.12 (0.91)	4.12 (1.02)	0.92
Arousal	5.28 (1.02)	4.86 (1.26)	0.004	5.02 (1.18)	4.51 (1.69)	0.464
Lubrication	5.43 (0.97)	5.18 (1.27)	0.181	5.27 (1.29)	4.80 (1.55)	0.07
Orgasm	5.01 (1.31)	4.62 (1.44)	0.033	4.66 (1.41)	4.45 (1.61)	0.689
Satisfaction	5.25 (1.08)	5.19 (1.11)	0.713	5.33 (1.13)	4.92 (0.96)	0.039
Pain	4.98 (1.55)	4.90 (1.54)	0.624	4.95 (1.56)	4.32 (1.92)	0.157
FSFI_full	30.43 (5.24)	28.88 (6.14)	0.026	29.38 (6.08)	27.14 (7.59)	0.229
Menarche	12.22 (1.17)	12.44 (1.34)	0.485	12.43 (1.38)	12.37 (0.95)	0.82
Adrenarche	10.18 (1.14)	10.42 (1.49)	0.637	10.53 (1.45)	9.87 (1.31)	0.16
Age of first intercourse	17.67 (2.00)	17.93 (1.83)	0.242	18.08 (1.89)	17.43 (1.36)	0.171
Number of sex partners	3.79 (3.34)	3.38 (3.95)	0.428	3.67 (4.69)	3.06 (2.46)	0.857

