

## Uso di impianti GnRH-analoghi (Deslorelin) per il controllo reversibile a lungo termine della funzione riproduttiva nel gatto di allevamento

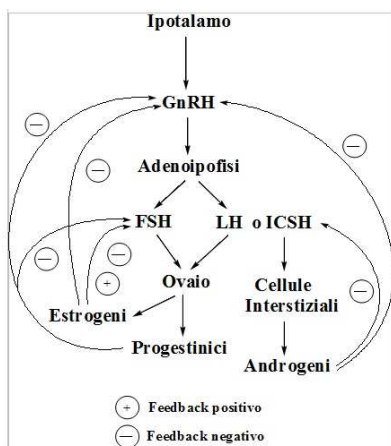
Il Suprelorin®, inizialmente prescritto per la prevenzione della riproduzione in cani maschi, sta ora cominciando ad essere utilizzato per numerose altre indicazioni. È utilizzato sia in maschi che femmine delle specie di cani, gatti, furetti ed altri nuovi animali da compagnia, a dimostrare il suo elevato interesse nel campo della riproduzione dei piccoli animale ma anche la continua ricerca di metodi clinici nuovi.

Ciò non è del tutto sorprendente quando si considera che il GnRH ipotalamico svolge un ruolo centrale nella riproduzione animale, qualunque sia la specie.

Nei due anni passati, molti ricercatori e clinici in Europa hanno cominciato a studiare nuovi campi di applicazione per il Suprelorin®, mostrando entusiasmo verso questo nuovo prodotto.



Naturalmente, è troppo presto per avere un quadro completo dei possibili usi clinici di Suprelorin®, ma lo scopo di questo documento è di portare una descrizione di cosa sta accadendo al momento e di quali risultati preliminari sono stati ottenuti finora. L'obiettivo a breve termine per i veterinari è di esaminare i protocolli disponibili per l'uso di Suprelorin® e di trarre giovamento da una posizione chiara di esperti che già abbiano sperimentato l'utilizzo del prodotto in maniera rigorosa e in circostanze definite.



### Recenti scoperte sulla modalità di azione dei GnRH Agonisti

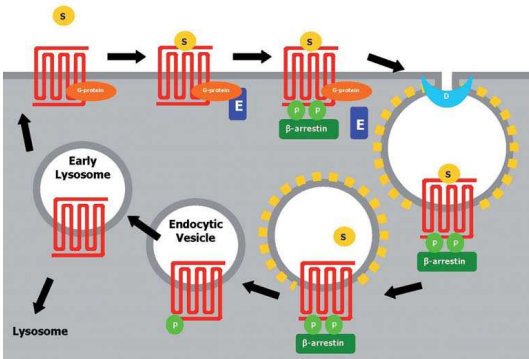
#### I. Il GnRH controlla la secrezione delle gonadotropine ipofisarie

Il GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) è l'ormone principale che controlla la fisiologia riproduttiva dei mammiferi. Questo ormone è un neuropeptide e **la sua struttura è omogenea in tutti i mammiferi**. Il GnRH è liberato a livello dell'ipotalamo con bersaglio l'ipofisi, il rilascio è pulsatile e stimola la secrezione degli ormoni gonadotropici LH e FSH. Nelle femmine a livello di ovaie il primo stimola la formazione dei follicoli e la secrezione dei loro ormoni (**estrogeni**), il secondo la formazione del corpo

luteo e la secrezione dell'ormone corrispondente, il **progesterone**. Nei maschi, l'ormone

Luteinizzante (LH) si lega ai recettori sulle cellule di Leydig nel testicolo stimolando la sintesi e il rilascio di **Testosterone** e l'ormone follicolo-stimolante FSH promuove la spermatogenesi. Il rilascio sistematico del testosterone è responsabile di un controllo negativo sul rilascio di GnRH, di FSH e di LH.

Gli ormoni che regolano la funzione riproduttiva sono peptidi idrosolubili che non possono attraversare la zona lipidica della membrana cellulare. La loro azione sulle cellule-obiettivo è mediata **tramite recettori esterni della membrana**, il legame fra l'ormone e questo recettore è specifico e basato su una complementarità fisica fra la struttura spaziale dell'ormone ed i recettori simile al sistema chiave-serratura.



## 2. Modalità di funzionamento :Down-regulation/desensibilizzazione dei GnRH-Receptors/Regolazione dell' espressione delle subunità geniche delle gonadotropine

La **downregulation** è un meccanismo del sistema endocrino che garantisce l'equilibrio tra esposizione ad un ormone e risposta al medesimo. Questa è una delle molteplici strategie che la cellula utilizza per modulare le risposte recettoriali. La riduzione delle risposte recettoriali dovuta ad un trattamento con agonisti è meglio conosciuta come *desensibilizzazione* o *refrattarietà*; si parla di sottoregolazione se la desensibilizzazione causa una riduzione del numero delle molecole espresse dalla cellula.

I recettori per il GnRH appartengono alla famiglia dei recettori associati con la Proteina G (GPCRs). Il legame del *GnRH-agonista* con il recettore risulta nell'internalizzazione dei recettori desensibilizzati nella membrana delle cellule bersaglio, con una conseguente riduzione del numero di recettori. Il recettore poi può venire risensibilizzato e riciclato sulla superficie cellulare (questo spiega i cicli riproduttivi)., Una teoria più recente sta studiando la modalità con cui il GnRH regola l' espressione delle subunità geniche delle gonadotropine

## 3. Il Deslorelin è un GnRh superagonista.

Nella sequenza del Deslorelin sono state apportate variazioni nelle posizioni 6 e 9 della sequenza aminoacidica rispetto al GnRH endogeno (Fig.1). La nuova entità è meno suscettibile a scindersi quindi la potenza è aumentata e l'affinità di legame con i recettori del GnRH è più elevata rispetto a quella del GnRH endogeno (7 volte maggiore).

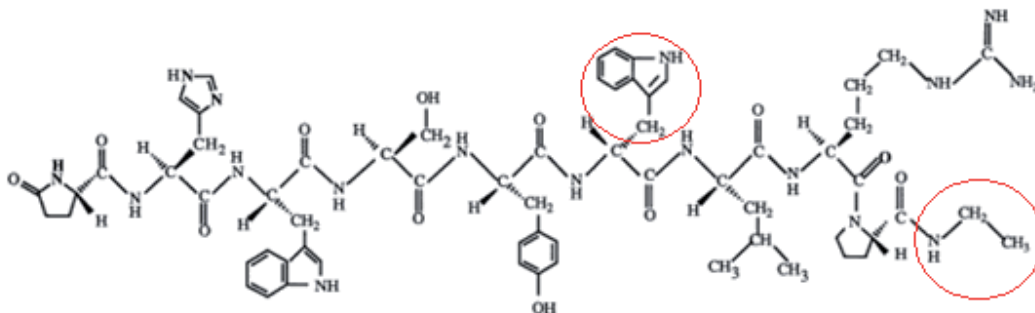


Fig 1 (p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHEt)

## L'uso di Suprelorin® in gatti maschi e femmine

Un' alternativa alla castrazione chirurgica nel gatto può essere richiesta per i gatti di allevamento e anche per i gatti con un rischio anestetico aumentato dovuto ad età avanzata o a insufficienza cardiaca o renale. Gli impianti ad emissione lenta di GnRH-agonisti come Suprelorin® offrono una promettente alternativa alla sterilizzazione chirurgica indicendo tutti gli effetti della medesima senza chirurgia.

### Applicazione del Suprelorin® nel maschio

A seguito dell'impianto di Suprelorin®, la concentrazione media di testosterone (T) subisce una significativa riduzione entro 28 giorni. Già in 20° giornata, la concentrazione media di Testosterone è risultata essere < 0.1 ng/mL (al di sotto della capacità di rilevazione dei test) con un'estensione dell'inibizione pari già al 98% rispetto ai valori di prima del trattamento. La piena fase di downregulation, è raggiunta da alcuni soggetti nei primi 20 giorni e in altri più tardi 11 settimane dopo l'impianto.

Nello studio presentato al 7° Congresso EVSSAR nel 2010 in Belgio da Sandra Goericke, Justus-Liebig- Plamen Georgiev e Axel Wehrend, la piena downregulation fu ritardata in un maschio fino alla 27° settimana, sebbene tutti gli effetti tipici della sterilizzazione fossero già presenti e le concentrazioni di testosterone nel suo sangue fossero tra 0.1 – 0.2 ng/mL dal giorno 20 in poi.



**Nel gatto maschio, la grandezza dei testicoli è un eccellente marker di indicazione della cessazione della produzione di testosterone.** Comparata ai valori pre-trattamento, la taglia media dei testicoli diminuisce approssimativamente del 21% già alla 4° settimana e

del 50% dalla 12° settimana. **Le spine peniene scompaiono come nei maschi castrati.**

Tutti gli effetti correlati alla castrazione possono essere osservati a seguito della downregulation e della cessazione della produzione di Testosterone: può anche essere visto un significativo aumento dell'appetito del gatto, quindi è bene controllare l'apporto calorico per evitare un aumento di peso.

Le **marcature urinarie** diminuiscono significativamente, dopo un iniziale aumento e così anche il **comportamento sessuale**, le **monte** e la **libido** si riducono significativamente nei soggetti trattati dopo 11-16 settimane; I maschi divengono temporaneamente infertili dopo il trattamento, comunque l'infertilità può essere ritardata anche 6 settimane dopo un'efficace downregulation dato che la durata della spermatogenesi nel maschio è 46.8 giorni.

**Tutti gli effetti sono pienamente reversibili.** La durata dell'efficacia, come osservato in esperienze cliniche varia tra 6 e 24 mesi. Il ritorno della spermatogenesi ai valori pre trattamento può impiegare 5-6 mesi, ma i primi spermatozoi iniziano ad essere prodotti dopo 5-9 settimane.

### Applicazione del Suprelorin® nelle femmine

L'uso degli impianti di GnRH agonisti per la temporanea soppressione della funzione ovarica è stata descritta con successo in gatte. Le gatte possono essere impiantate sia durante anestro stagionale, sia durante il periodo di estro sia nei periodi di interestro.

**Se l'impianto viene effettuato durante il periodo di Anestro stagionale è probabile si abbia nella gatta un calore indotto dall'impianto.**

Una stimolazione iniziale misurata da un aumento delle concentrazioni di  $17\beta$  estradiolo (E2) dopo l'impianto è comunemente osservata nelle gatte in periodo di interestro e di estro; tuttavia, l'induzione dell'estro è rara in quei casi, ma possibile. **È importante tenere presente che tutto l'estro indotto può essere fertile, e quindi tenere la femmina lontana dal maschio. Se dovesse aversi un accoppiamento si può avere aborto, ma è anche possibile una gravidanza a termine.**

Dopo l'aumento iniziale di E2 e di progesterone (P4), è stato rilevato che le concentrazioni di tali ormoni hanno cominciato a diminuire 2-4 settimane dopo l'impianto in gatte trattate. Un aumento provvisorio di E2 con o senza i segni di estro può essere osservato durante il trattamento anche se è efficace ed è seguito dalle fasi senza attività sessuale che indica che il trattamento è ancora efficace.

Come nel maschio, anche nelle femmine possono essere osservati tutti gli altri effetti secondari castrazione-relativi come l'ingestione di cibo aumentata. La durata di efficacia, cioè soppressione dei sintomi di estro, varia fra 6 e 24 mesi.

Finora nessun dato circa la reversibilità degli effetti indotti il trattamento è stato pubblicato. Tuttavia, si potrebbe dimostrare che alla fine del trattamento il peso ovarico e il diametro uterino ritornano simili a quelli di soggetti non trattati. Inoltre, osservazioni fatte in proprio e limitate ad alcuni casi clinici, mostrano che gatte che vengono accoppiate dopo il trattamento, al momento in cui vengono in estro naturalmente, sono in grado di concepire e partorire gattini sani. Ulteriori dati sono necessari infine per verificare queste osservazioni.

### **Un'altra opzione d'uso – le marcature urinarie**

Da osservazioni su casi clinici risulta che i GnRH agonisti possono sopprimere il comportamento di marcatura urinaria in maschi e femmine sterilizzati chirurgicamente. Questo è stato rilevato da diversi veterinari clinici. Ovviamente vanno esclusi i casi di cistite batterica e di problemi comportamentali, ma sebbene non sia ancora pienamente compresa la modalità di azione, il Suprelorin® offre interessanti possibilità terapeutiche.

### **Commenti Generali**

La sedazione o l'anestesia non è necessaria per impianto; è tollerato bene da tutti i gatti. A seguito di impianto, normalmente non sono riferite reazioni locali (gonfiori, prurito o reazioni cutanee ecc.), né effetti secondari negativi. Per i casi in cui l'allevatori reputi che ci possa essere la necessità di utilizzare il soggetto con un impianto ancora attivo, se ne consiglia l'impianto nella zona ombelicale invece che fra le spalle. Tuttavia, poichè Suprelorin® non è previsto per l'uso in gatti al momento, è bene che l'allevatore sia informato sulla modalità di azione, sul ritardo fra impianto e l'inizio dell'effetto e sulla durata del prodotto. Detto questo allora il Suprelorin® può risultare una promettente alternativa per il controllo dell'estro e della riproduzione in gatti maschi e femmine.

## Comparazione tra prodotti per la contraccezione non chirurgica

TABLE 1

### Comparison of Selected Nonsurgical Contraceptives in Dogs and Cats

Nonsurgical Contraceptive	Effective	Permanent	Single Treatment	Male and Female	Dog and Cat	Effect on Behavior
Gonazon	X			X	X	X
Suprelorin	X			X	X	X
Acyline	X			X	Dog	X
VCD*	X	X		Female	Dog	X
Chemical castration	X	X	X	Male	Dog	X
Gn-RH vaccine*	X			X	Cat	X
LH-R vaccine*	X			Female	X	X
Zona pellucida vaccine	X			Female	Dog	

\*Abbreviations: Gn-RH, gonadotropin-releasing hormone; LH-R, luteinizing-hormone receptor; VCD, 4-vinylcyclohexene diepoxide.

### DA RICORDARE

**Latenza** - Poiché l'effetto iniziale è di stimolare il sistema riproduttivo, è importante separare i gatti trattati dagli individui del sesso opposto durante il periodo di fertilità aumentata. Le femmine trattate con il deslorelin dovrebbero essere considerate fertili per almeno le 6 settimane che seguono l'inserzione. I maschi possono rimanere fertili per 6-7 settimane, fino a che lo sperma residuo non degeneri o sia passato tutto (come dopo una vasectomia).

Deslorelin in primo luogo stimola, quindi sopprime l'estro nelle femmine. Le specie con ovulazione indotta come i felini possono quindi ovulare e andare in pseudo-gravidanza subito dopo l'impianto. Nei maschi, la stimolazione iniziale può essere accompagnata da aumento dei comportamenti aggressivi o da un maggior interesse sessuale. Il comportamento estrale o persino l'accoppiamento possono accadere durante la fase di transizione vicino alla conclusione del periodo di efficacia contraccettiva.

**Uso in gravidanza** – I GnRH agonisti non devono essere usati in gravidanza perché possono causare aborto.

**Uso durante la lattazione** – Non si conoscono controindicazioni una volta che la lattazione è stabilita; comunque il trattamento durante la gravidanza può impedire un normale sviluppo della mammella.

**Precauzioni** - In generalmente gli effetti sul peso sono simili a quelli dati dalla sterilizzazione. I dati preliminari indicano che l'appetito aumentato provocherà un aumento di peso, particolarmente in femmine, nei maschi, parte della massa magra potrà essere sostituita da grasso, quindi sarà bene valutare una dieta appropriata che comunque fornisca la giusta dose di energia e proteine di ottimo livello senza eccedere

**References:**

1. R Counis and all. "Gonadotropin-releasing hormone and the control of gonadotrope function". *Reprod Nutr Dev.* 2005 May-Jun;45(3):243-54.
2. Padula, A.M.. GnRH analogues – agonists and antagonists. *Animal Reproduction Science* 2005;88 (1-2):115-126 (p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHEt)
3. Munson, L., Bauman, J.E., Asa, C.S., Jöchle, W., and Trigg, T.E. (2001) Efficacy of the GnRH-analogue deslorelin for suppression of the oestrous cycle in cats. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 57: 269-273.
4. Sandra Goericke-Pesch Clinic for Obstetrics, Gynecology and Andrology of Large and Small Animals with Veterinary Ambulance, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany Plamen Georgiev Clinic for Obstetrics, Reproduction and Reproductive Disorders of the Veterinary Faculty of the Trakian University, Stara Zagora, Bulgaria Axel Wehrend Clinic for Obstetrics, Gynecology and Andrology of Large and Small Animals with Veterinary Ambulance, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany "The use of Suprelorin® in tomcats and queens" - 7th EVSSAR Congress May 14th-15th, 2010 Louvain-La-Neuve, Belgium