

Innate Immunity and Glucocorticoids: Potential Regulatory Mechanisms in Epididymal Biology

J Androl 2011;32:614–624; DOI: 10.2164/jandrol.111.013565

ERICK JOSÉ R. SILVA, DANIEL B. C. QUEIROZ, ALEXANDRE RODRIGUES, LUCIANA HONDA, AND MARIA CHRISTINA W. AVELLAR

Section of Experimental Endocrinology, Department of Pharmacology, Universidade Federal de São Paulo–Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Dr Maria Christina W. Avellar, Section of Experimental Endocrinology, Department of Pharmacology, Universidade Federal de São Paulo–Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), Rua 03 de maio 100, INFAR, Vila Clementino, São Paulo, SP, 04044-020, Brazil (e-mail: avellar@unifesp.br).

Inflammation is a primordial host response to invasion by pathogens or tissue injury. During infection, microbes can activate immune cells through pattern-recognition receptors, such as Toll-like receptors, an evolutionarily conserved family of receptors that mediate innate immunity in a wide range of organisms. Infection also triggers an increase in glucocorticoid levels as part of the stress response. The scenario indicates that these signals have to be well integrated to mount an effective host response to infection and injury. The mechanisms by which innate and adaptive immunity are regulated, as well as the intersection of these responses with glucocorticoids and the glucocorticoid receptor (GR) in the epididymis, an organ essential for the transport, maturation, storage, and protection of the spermatozoa, are not well understood. In this review we bring together recent data demonstrating the cellular and biochemical machinery involved in the response of the adult rat epididymis to a bacterial product challenge. We also illustrate the basic aspects of the expression, localization, function, and regulation of the GR by steroid hormones (androgens and glucocorticoids) within the epididymis. We conclude with considerations of controversial or still unanswered topics about GR, now emerging as a regulatory step in epididymal biology, its functional relationship with androgens and androgen receptor, and the innate immune response of the epididymis. How these topics may be of interest as part of future research in the area, and how they ultimately can help us to better understand the epididymal function under noninflammatory and inflammatory conditions, are also discussed.

L'immunità innata e i glucocorticoidi: i potenziali meccanismi regolatori nella biologia dell'epididimo

L'infiammazione è la primordiale risposta dell'ospite alla invasione da parte dei patogeni o al danno tissutale. Durante l'infezione i microbi possono attivare le cellule immunitarie tramite i recettori del complesso di ricognizione, quai i recettori Toll-like, una famiglia di recettori evolutivamente conservata che media l'immunità innata nei confronti di un largo spettro di organismi. L'infezione inoltre attiva l'aumento dei livelli di glucocorticoidi quale parte della risposta allo stress. LO scenario indica che questi segnali devono essere ben integrati per sviluppare una effettiva risposta alla infezione e al danno. I meccanismi tramite i quali l'immunità innata e adattativa sono regolate, così come l'intersezione di queste con i glucocorticoidi e con il recettore per i glucocorticoidi (GR), nell'epididimo, un organo essenziale per il trasporto, la maturazione, la conservazione e la protezione degli spermatozoi, non sono ancora ben compresi. In questa revisione consideriamo insieme i dati recenti che dimostrano il coinvolgimento cellulare e della macchina biochimica nella risposta dell'epididimo del ratto adulto alla sfida dei prodotti batterici. Inoltre illustriamo gli aspetti base dell'espressione, della localizzazione, della funzione e della regolazione del GR da parte degli ormoni steroidei (androgeni e glucocorticoidi) all'interno dell'epididimo. Concludiamo con le considerazioni relative alle controversie o agli aspetti senza risposta riguardanti il GR che ora emerge quale struttura regolatoria della biologia epididimale, la sua correlazione funzionale con gli androgeni e con i recettori androgenici, la risposta immunitaria innata dell'epididimo. Abbiamo altresì discusso come questi aspetti possano essere di interesse per la futura ricerca in questa area e come alla fine questi possano aiutarci a meglio comprendere la funzione dell'epididimo nelle condizioni infiammatorie e non-infiammatorie.

Il commento - In questo numero di fine anno della rivista sono riportati i lavori di revisione sulle conoscenze relative all'epididimo, presentati alla V Conferenza Internazionale tenutasi a San Paolo in Brasile a ottobre 2010. Dopo queste revisioni di sintesi della letteratura relativa all'epididimo l'andrologo, ma anche il medico in generale, non potrà esimersi dal porre le dovute attenzioni diagnostiche e terapeutiche (nei limiti attuali e negli sviluppi futuri) a questo organo che si rivela fondamentale nella gestione della fertilità e della qualità complessiva della funzione genitale. Noi vi presentiamo alcuni dei lavori tra quelli presenti e iniziamo con questo che discute dell'ambiente presente nel lunghissimo tubulo che costituisce l'epididimo. Essendo anche molto tecnici, abbiamo scelto quelli che riteniamo possano catturare maggiormente l'attenzione generale in quanto trattano argomenti di relativamente semplice comprensione. Una revisione, questa, che porta alla luce molti lavori che spesso hanno attratto poco l'attenzione ma che invece si stanno rivelando

della massima importanza per comprendere cosa accade nella struttura dell'epididimo, quindi nelle sue fondamentali funzioni per avere un buon livello di fertilità, quando un danno meccanico o l'invasione dei microrganismi (i batteri in primo luogo) o una condizione stressogena persistente nell'organismo o ancora una terapia a base di glucocorticoidi (tipicamente il cortisone), sono operanti. Nell'ambito della discussione emerge con chiarezza che un danno meccanico o una infezione (trasferita direttamente dall'esterno o dalla prostata lungo la via del deferente o dall'interno lungo le vie linfatiche e ematiche) o uno stato infiammatorio (a valle, in sede prostatica, a monte, in ogni altra sede connessa per via linfatica ed ematica) attivano i circuiti cellulari dell'epididimo basati, tra l'altro, sui glucocorticoidi per dare luogo alle risposte necessarie. Altrettanto che le condizioni stressogene generali che aumentano il tasso di glucocorticoidi o la somministrazione dei glucocorticoidi per le terapie di vario genere (in generale somministrate per abbattere le risposte infiammatorie) modificano lo stato del delicato equilibrio tra i glucocorticoidi e gli androgeni nell'epididimo. Tutte queste condizioni alterano il delicato equilibrio tra glucocorticoidi e androgeni che i diversi studi hanno messo in evidenza essere necessario affinché la struttura e la funzione epididimale sia mantenuta efficace ai fini della spermiogenesi e della tutela degli spermatozoi, soprattutto in questo ambiente che non è immunitariamente protetto (come lo è il didimo, la sede della produzione degli spermatozoi) e dove tale squilibrio aggiunge anche una possibile eccessiva e alterata risposta immunitaria contro gli spermatozoi stessi, favorendo l'insorgenza della disfertilità o peggio dell'azoospermia. La conseguenza di questa revisione è che l'andrologo (in generale ogni medico) debba valutare con la massima attenzione la somministrazione di glucocorticoidi e limitarla alle sole condizioni di assoluta necessità: purtroppo troppo spesso accade esattamente il contrario, soprattutto nelle terapie attivate per le prostatiti in cui alla fine non solo non si risolvono queste, ma si inducono forti danni alla spermiogenesi che magari non viene neanche controllata con un semplice spermioγραμμα.