

Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders

Int J Andrology 2011; 34:97-109; DOI:10.1111/j.1365-2605.2010.01074.x

K. BAY AND A.M. ANDERSSON

University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Correspondence to: Katrine Bay, University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark. E-mail: katrine.bay@rh.regionh.dk

Knockout of the gene encoding insulin-like factor 3 (INSL3) results in cryptorchidism in mice due to disruption of the transabdominal phase of testicular descent. This finding was essential for understanding the complete course of testis descensus, and wound up years of speculations regarding the endocrine regulation of this process. INSL3 is, along with testosterone, a major secretory product of testicular Leydig cells. In addition to its crucial function in testicular descent, INSL3 is suggested to play a paracrine role in germ cell survival and an endocrine role in bone metabolism. INSL3 is produced in human prenatal and neonatal, and in adult Leydig cells to various extents, and is in a developmental context regulated like testosterone, with production during second trimester, an early postnatal peak and increasing secretion during puberty, resulting in high adult serum levels. INSL3 production is entirely dependent on the state of Leydig cell differentiation, and is stimulated by the long-term trophic effects mediated by luteinizing hormone (LH). Once differentiated, Leydig cells apparently express INSL3 in a constitutive manner, and the hormone is thereby insensitive to the acute, steroidogenic effects of LH, which for example is an important factor in the regulation of testosterone. Clinically, serum INSL3 levels can turn out to be a usable tool to monitor basal Leydig cell function in patients with various disorders affecting Leydig cell function. According to animal studies, foetal INSL3 production is, directly or indirectly, sensitive to oestrogenic or anti-androgenic compounds. This provides important insight into the mechanism by which maternal exposure to endocrine disrupters can result in cryptorchidism in the next generation. Conclusively, INSL3 is an interesting testicular hormone with potential clinical value as a marker for Leydig cell function. It should be considered on a par with testosterone in the evaluation of testicular function and the consequences of Leydig cell dysfunction.

L'insulin-like factor 3 testicolare umano: il suo ruolo nello sviluppo, negli ormoni della riproduzione e nei disordini andrologici

L'eliminazione del gene codificante per l'insulin-like factor 3 (INSL3) produce il criptorchidismo nei topi per alterazione della fase di discesa testicolare trans-addominale. Questa osservazione è stata essenziale per comprendere il completo processo di discesa dei testicoli e pone termine alle speculazioni relative alla regolazione endocrina di tale processo. L'INSL3 è, insieme al testosterone, il maggior prodotto della secrezione testicolare delle cellule di Leydig. Inoltre per la sua cruciale funzione nella discesa testicolare, è stato suggerito che l'INSL3 giochi un ruolo paracrino nella sopravvivenza delle cellule germinali e un ruolo endocrino nel metabolismo osseo. Nella specie umana l'INSL3 è prodotto nel periodo prenatale e neonatale e dalle cellule di Leydig dell'adulto in differenti quantità, nel contesto dello sviluppo è regolato come il testosterone con una produzione durante il secondo trimestre, un picco postnatale precoce, un aumento puberale progressivo della secrezione che dà luogo agli alti livelli serici dell'adulto. La produzione dell'INSL3 è interamente dipendente dallo stato di differenziazione delle cellule di Leydig ed è stimolata dagli effetti trofici di lungo termine mediati dall'ormone luteinizzante (LH). Una volta differenziate, le cellule di Leydig sembrano secernere l'INSL3 in modo costitutivo e pertanto l'ormone è insensibile agli effetti acuti steroidogenici del LH, che invece è per esempio un importante fattore per la regolazione del testosterone. Clinicamente i livelli serici di INSL3 possono diventare uno strumento impiegabile per monitorare la funzione basale delle cellule di Leydig nei pazienti con i disordini che coinvolgono la funzione delle cellule di Leydig. Come emerge dagli studi sugli animali, la produzione fetale di INSL3 è, direttamente o indirettamente, sensibile ai composti estrogenici o anti-androgenici. Ciò consente di entrare in modo importante nel meccanismo secondo cui l'esposizione materna ai distruttori endocrini può produrre il criptorchidismo nella generazione successiva. In conclusione, l'INSL3 è un interessante ormone testicolare con il valore clinico potenziale per marcare la funzione delle cellule di Leydig. Esso dovrebbe essere preso in considerazione, insieme al testosterone, nella valutazione della funzione testicolare e delle conseguenze della disfunzione delle cellule di Leydig.

Il commento - Un nuovo e importante tassello nella comprensione delle regolazioni della funzione e struttura genitale maschile e non solo. Individuato nella seconda metà degli anni '90 e studiato più a fondo, ma non ancora completamente, in questo ultimo decennio questo ormone si è rivelato essere fondamentale nella costruzione corretta delle componenti genitali e sembra ora anche nel controllo del metabolismo, quello osseo in particolare, ma anche più generale nel corpo, presumibilmente in parallelo con il testosterone con cui condividerebbe alcune regolazioni e ne completerebbe delle altre. La revisione sull'argomento fatta dagli autori mette in particolare evidenza gli aspetti dell'azione nel corpo maschile ed in particolare nelle

componenti genitali con forte attenzione sul ruolo che si è ben rivelato negli studi di questo decennio relativo alla discesa dei testicoli nello scroto: il suo blocco o la sua assenza impedisce ai testicoli di scendere nello scroto dando luogo al criptorchidismo; l'aspetto da chiarire ancora è quanto sia responsabile direttamente per la mancata discesa monolaterale o delle discese parziali, ma qui si apre tutta la questione della sensibilità (ovvero della presenza del recettore, il RXFP2, che appartiene alla famiglia dei recettori per le relaxine e che nello specifico attiva un circuito AMP-ciclico dipendente agente sulla attività metabolica e di crescita delle cellule) delle cellule che compongono le strutture deputate a trascinare i testicoli nello scroto, in particolare il legamento detto gubernaculum e la parte del peritoneo che diventa la vagina peritesticolare. Ancora con molti interrogativi sono le funzioni svolte nell'adulto, interrogativi che possiamo augurarci saranno risolti nei prossimi anni, che sono certamente importanti in quanto riguardano le funzioni di maturazione degli spermatozoi nell'epididimo e la capacità della via epididimo-deferenziale di espellere gli spermatozoi maturi. L'INSL3 inoltre è dimostrato avere un ruolo anche nella formazione del follicolo ovarico e quindi nell'efficacia dell'ovulazione, nella funzione dei neuroni regolatori della sessualità e della libido, nella diffusione delle cellule tumorali... ed altro... ma anche qui sono in corso gli studi per la comprensione dei meccanismi di regolazione. Tuttavia, come gli stessi autori sottolineano, l'INSL3 è un marcatore fondamentale della funzione di base delle cellule di Leydig, pertanto certamente migliore del testosterone che è soggetto a molte variabili e per tale ragione è bene che entri rapidamente nella diagnostica utile a identificare e monitorare le disfunzioni genitali maschili: purtroppo non è ancora disponibile un kit commerciale, ma dobbiamo augurarci che lavori di riassunto ed evidenziazione come questo stimolino l'industria dei prodotti analitici a produrlo, fermo restando che poi è necessario che gli andrologi facciano propria la necessità del dosaggio nel sangue (magari anche nello sperma) di questo importante ormone, di cui ormai sono ben definiti i livelli normali per le diverse fasce di età e che sono ben chiaramente riportate in questo studio.