

Estrogen and Its Receptors in Efferent Ductules and Epididymis

J Androl 2011;32:600–613; DOI: 10.2164/jandrol.110.012872

REX A. HESS (1), SHEILLA A. F. FERNANDES (2), GISELE R. O. GOMES (2), CLEIDA A. OLIVEIRA (3), MARIA F. M. LAZARI (2) AND CATARINA S. PORTO (2)

(1) Department of Comparative Biosciences, University of Illinois, Urbana-Champaign, Illinois; (2) Section of Experimental Endocrinology, Department of Pharmacology, Escola Paulista de Medicina–Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; and (3) Department of Morphology, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Correspondence to: Dr Rex A. Hess, Department of Comparative Biosciences, University of Illinois Urbana-Champaign, 2001 S Lincoln Ave, Urbana, IL 61802 (e-mail: rexhess@illinois.edu).

Estrogens play key roles in the development and maintenance of male reproductive function and fertility. In this review, we briefly describe the localization and function of estrogen receptors ESR1 and ESR2 (also known as ER α and ER β , respectively) and the expression of G protein-coupled estrogen receptor-1 (GPER, formerly known as GPR30) in efferent ductules and epididymis. The efferent ductules present the highest levels of ESR1 and ESR2 in the male reproductive system, and represent a major target of estrogen action. In efferent ductules, ESR1 has a crucial role in the regulation of fluid reabsorption, and in the epididymis the receptor helps to maintain fluid osmolality and pH. ESR1 expression in the epididymal epithelium shows considerable variation among species, but differences in laboratory techniques may also contribute to this variation. Here we report that *Esr1* mRNA and protein are higher in corpus than in other regions of the rat epididymis. The mRNA level for GPER was also higher in corpus. Although ESR1 is expressed constitutively in efferent ductules and down-regulated by estrogen, in the epididymis, both testosterone (T) and estradiol (E2) may regulate its expression. T and E2 are, respectively, higher and lower in the corpus than in the initial segment/caput and cauda regions. It is important to determine the expression of GPER, ESR1, androgen receptor, and their respective cofactors in specific cell types of this tissue, as well as the intracellular signaling pathways involved in efferent ductules and epididymis. These studies will help to explain the consequences of exposures to environmental endocrine disruptors and provide potential targets for the development of a male contraceptive.

Gli estrogeni e i loro recettori nei dotti efferenti e nell'epididimo

Gli estrogeni giocano un ruolo chiave nello sviluppo e nel mantenimento della funzione riproduttiva e nella fertilità maschile. In questa revisione descriviamo brevemente la localizzazione, la funzione dei recettori per gli estrogeni ESR1 e ESR2 (rispettivamente noti anche come ER α e ER β) e l'espressione della proteina G accoppiata al recettore per gli estrogeni 1 (GPER, un tempo nota come GPR30) nei dotti efferenti e nell'epididimo. I dotti efferenti presentano il più alto livello di ESR1 e ESR2 del sistema riproduttivo maschile e rappresentano il più importante obiettivo della azione degli estrogeni. Nei dotti efferenti il ESR1 ha un ruolo cruciale nella regolazione del riassorbimento del liquido e nell'epididimo il recettore aiuta a mantenere l'osmolalità e il pH del liquido. L'espressione di ESR1 nell'epitelio dell'epididimo mostra variazioni considerevoli nelle diverse specie, ma anche le differenze nelle tecniche di laboratorio possono contribuire a tali variazioni. Qui riportiamo che il mRNA per il ESR1 e la relativa proteina sono maggiori nel corpo rispetto alle altre regioni dell'epididimo del ratto. Il livello di mRNA per il GPER è altrettanto alto nel corpo. Sebbene il ESR1 sia espresso costitutivamente nei dotti efferenti regolato negativamente dall'estrogeno, nell'epididimo sia il testosterone (T) che l'estradiolo (E2) possono regolare la sua espressione. Il T e l'E2 sono, rispettivamente, maggiore e minore nel corpo rispetto alle regioni del segmento iniziale/testa e della coda. È importante determinare l'espressione del recettore GPER, ESR1, androgeno e dei loro rispettivi cofattori negli specifici tipi di cellule di questi tessuto, così come le vie dei segnali intracellulari coinvolte nei dotti efferenti e nell'epididimo. Questi studi possono aiutare a spiegare le conseguenze dell'esposizione agli sostanze interferenti endocrine ambientali e fornire potenziali obiettivi per lo sviluppo della contraccezione maschile.

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. Questo lavoro è il giusto complemento del lavoro sugli androgeni nell'epididimo e sia nella revisione della letteratura che nella analisi sperimentale emergono le importanti funzioni degli estrogeni nella struttura dell'epididimo, in particolare la

regolazione del volume di liquido affinché per esempio nei dotti efferenti e nella testa gli spermatozoi possano essere concentrati e nel corpo e nella coda possano essere ridiluiti per essere espulsi nella fase di eiaculazione, nonché la regolazione della attività contrattile necessaria sia al mantenimento nell'epididimo degli spermatozoi per il tempo utile alla maturazione sia alla loro espulsione al tempo della preparazione alla eiaculazione. Peraltro dobbiamo ricordare che altri studi dimostrano che gli estrogeni sono liberati anche dagli spermatozoi, così come lo sono gli androgeni, e quindi i loro livelli fanno parte del delicato equilibrio di "conversazione" tra le cellule epiteliali del tubulo dell'epididimo e gli spermatozoi stessi. Ciò infine che emerge da questa revisione è la relativa facilità con cui i livelli di estrogeni possono modificarsi per effetto degli steroidi (androgeni e estrogeni) presenti nell'ambiente in quanto liberati da numerose sostanze o assunti per via nutrizionale e/o farmacologica... tutto ciò condiziona, nelle alterazioni dell'equilibrio di medio-lungo periodo, il grado di fertilità ottenendo moderate disfertilità o gravi quadri di infertilità che troppo spesso per carenza delle adeguate valutazioni non vengono riconosciuti e di cui non vengono definiti i caratteri... con ciò che ne consegue. Lo studio di revisione pone poi l'accento sulla comprensione del meccanismo di regolazione prodotto dagli estrogeni, così come l'analogo lavoro lo fa sugli androgeni, per porre le basi di impiego di specifiche molecole atte a indurre provvisoriamente la sterilità ai fini contraccettivi... ma in questo settore occorrerà ancora molto tempo e occorreranno molte verifiche cliniche sia in termini di reale efficacia, sia in termini di reale e stabile reversibilità. Infine dobbiamo sottolineare che come per gli androgeni, quanto qui rilevato, pone la necessità di determinare la concentrazione degli estrogeni e in particolare dell'estradiolo (E2) in ogni esame dello sperma: come già abbiamo sottolineato il dato spermatico risente della secrezione della prostata, delle vescicole seminali e degli spermatozoi, ma comunque può fornire utili indicazioni sui livelli utili alle corrette funzioni e/o a eventuali quadri disfunzionali... soprattutto determinando i rapporti nella concentrazione di androgeni (T e DHT) e estrogeni (E2), come già analizzato in altro lavoro da noi riportato precedentemente.