

Expression and Distribution of Laminin Chains in the Testis for Patients With Azoospermia

J Androl 2008;29:147-152; DOI: 10.2164/jandrol.107.003210

TAKESHI Ooba, TOMOMOTO ISHIKAWA, KOHEI YAMAGUCHI, YUTAKA KONDO, YUICHI SAKAMOTO AND MASATO FUJISAWA

Division of Urology, Department of Organ Therapeutics, Faculty of Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.

Correspondence to: Dr Tomomoto Ishikawa, Division of Urology, Department of Organ Therapeutics, Faculty of Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-Cho, Chuo-Ku, Kobe 650-0017, Japan (e-mail: iskwtmmt@med.kobe-u.ac.jp).

The aim of our study was to investigate the relationships between the expression of laminin in the testis and spermatogenesis, and the basement membrane (BM) of testicular tubules in fertile and infertile men. Testicular tissue samples were collected from the testes of 9 patients with obstructive azoospermia (OA), 9 patients with maturation arrest (MA), and 15 patients with Sertoli cell-only syndrome (SCO). In testicular tissue, laminin was identified by staining with polyclonal antibodies. Serum follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and testosterone were determined by chemiluminescence assays. In seminal plasma, laminin was estimated using a double-antibody enzyme immunoassay. BM thickness was significantly correlated with testicular tubule diameter ($r = -0.49$, $P = .004$) and FSH ($r = 0.52$, $P = .008$). The $\beta 2$ chain of laminin was most expressed on the inner BM of testicular tubules. The laminin index for the $\beta 2$ chain in SCO was significantly higher than in OA ($P < .0001$) and MA ($P = .03$). The mean seminal laminin levels in SCO were significantly lower than in OA ($P < .001$). We demonstrated that overabundance of the $\beta 2$ chain of laminin is associated with increased BM thickness and is possibly related to spermatogenic dysfunction.

Espressione e distribuzione delle catene di laminina nei testicoli dei pazienti con azoospermia

Lo scopo di questo studio fu di analizzare la relazione tra l'espressione della laminina nei testicoli, la spermatogenesi e la membrana basale (BM) dei tubuli testicolari negli uomini fertili e infertili. Furono raccolti i campioni di tessuto testicolare dei testicoli di 9 pazienti con azoospermia ostruttiva (OA), di 9 pazienti con arresto di maturazione (MA) e di 15 pazienti con sindrome a sole cellule di Sertoli (SCO). Nel tessuto testicolare, la laminina fu identificata con colorazione tramite anticorpi policlonali. Il livello nel siero dell'ormone follicolo-stimolante (FSH), luteinizzante (LH) e del testosterone fu determinato tramite dosaggio con chemiluminescenza. Nel liquido seminale, fu stimata la laminina impiegando un immunodosaggio enzimatico con doppio anticorpo. Lo spessore della BM si dimostrò significativamente correlato al diametro dei tubuli ($r = -0.49$, $P = .004$) e del FSH ($r = 0.52$, $P = .008$). La catena $\beta 2$ della laminina fu prevalentemente espressa sul lato interno della BM dei tubuli testicolari. L'indice per la laminina per la catena $\beta 2$ fu significativamente maggiore nella SCO rispetto alla OA ($P < .0001$) e alla MA ($P < .03$). Il livello medio della laminina seminale fu significativamente minore nella SCO rispetto alla OA ($P < .001$). Dimostrammo che la sovrabbondanza della catena $\beta 2$ della laminina è associata all'incremento dello spessore della BM e probabilmente legata alla disfunzione spermatogenetica.

Il commento – L'analisi svolta dai ricercatori pone in evidenza un aspetto particolare che può suggerire una delle ragioni di alcuni difetti della spermiogenesi. L'articolo è molto tecnico, ma credo sia di particolare interesse non solo a livello di una possibile ricerca terapeutica, ma anche e soprattutto per ora a livello delle procedure diagnostiche per azoospermia o vari livelli di deficit spermiogenico. La laminina è una importante proteina che concorre a dare stabilità e connessione alla struttura dei tessuti di rivestimento e alla connessione tra le cellule di molti organi e qui in particolare delle cellule di Sertoli: queste sono le cellule che devono associare le cellule germinali (spermatogoni) e guidarli nelle loro divisioni e trasformazioni verso gli spermatozoi sia tramite la loro connessione ad esse che tramite la trasmissione delle molecole regolative e nutrizionali. Il fatto che la laminina, nella forma di assenza totale delle cellule germinali (la SCO), sia tutta o quasi nella membrana basale che pertanto diviene più spessa, suggerisce che si generi una sorta di impedimento alla collocazione intorno alle cellule di Sertoli degli spermatogoni e ove anche ciò accada, un impedimento al corretto transito delle molecole necessarie alla evoluzione da spermatogoni a spermatozoi e poi a spermatozoi. Tale interferenza si realizza anche in condizioni meno drammatiche, ovvero quelle dell'arresto maturativo e della azoospermia ostruttiva. Peraltro viene sottolineato che il diametro totale e soprattutto interno dei tubuli seminiferi è ridotto ove la laminina si maggiormente presente nella così più spessa BM, come se ciò desse luogo a una sorta di schiacciamento che interferisca con la vitalità cellulare. L'aspetto pratico dello studio è dato dal fatto che è ben definito un metodo di analisi della situazione senza dover ricorrere alle biopsie testicolari, in base al fatto che la concentrazione della $\beta 2$ laminina nel liquido spermatico è inversamente proporzionale a quella presente nella BM: è così possibile identificare il problema tramite il dosaggio nel liquido spermatico con un relativamente semplice dosaggio nello sperma della $\beta 2$

laminina. Un nuovo dato disponibile per concorrere a chiarire le ragioni delle disfertilità e la possibilità di efficacia delle terapie disponibili: il problema ora è sollecitare i laboratori a attivare tale tipo di dosaggio sullo sperma... e questo rischia di essere uno dei passaggi più difficili.