

The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms

Int J Andrology 2011; 34:306-312; DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01086.x

R. SELICE, A. GAROLLA, M. PENGO, N. CARETTA, A. FERLIN AND C. FORESTA

Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, Section of Clinical Pathology & Centre for Male Gamete Cryopreservation, University of Padova, Padova, Italy

Correspondence to: Carlo Foresta, Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, Centre for Male Gamete Cryopreservation, University of Padova, Via Gabelli 63, Padova 35121, Italy. E-mail:

carlo.foresta@unipd.it

In the last years, follicle-stimulating hormone (FSH) receptor (FSHR) gene polymorphisms have been studied as potential risk factors for spermatogenetic failure. In this study, we have evaluated the response of FSH treatment in terms of sperm production on the basis of Ala307Thr-Asn680Ser polymorphisms in the FSHR gene in a group of oligozoospermic subjects with hypospermatogenesis and normal FSH levels. Patients were randomized into two groups: 70 treated with recombinant FSH (150 IU thrice per week for 3 months) and 35 without treatment. After 3 months of treatment, we observed significant increase in total sperm count, sperm concentration, forward motility, percentage of normal morphology forms and total motile sperm. When 70 treated subjects were subdivided based on FSHR genotype, only subjects with at least one serine in position 680 showed a statistically significant increase in these sperm parameters, whereas subjects with homozygote Thr307-Asn680 showed no difference in any seminal parameters evaluated. Non-treated subjects showed no differences in any parameter evaluated. This study suggests that the analysis of this gene represents a valid pharmacogenetic approach to the treatment of male infertility, confirming also the importance of strict criteria for the selection of patients to be treated with FSH.

La risposta al trattamento con FSH negli uomini oligozoospermici dipende dai polimorfismi del gene del recettore di FSH

Negli ultimi anni il recettore (FSHR) per l'ormone follicolo-stimolante (FSH) è stato studiato quale uno dei potenziali fattori di rischio per l'insufficienza spermatogenetica. In questo studio abbiamo valutato la risposta al trattamento con FSH in termini di produzione spermatica sulla base dei polimorfismi di Ala307Thr-Asn680Ser nel gene per FSHR in un gruppo di soggetti oligozoospermici con ipospermatogenesi e normali livelli di FSH. I pazienti furono randomizzati in due gruppi: 70 trattati con FSH ricombinante (150 UI per tre volte a settimana per 3 mesi) e 35 senza trattamento. Dopo 3 mesi di trattamento abbiamo osservato un significativo aumento del conteggio degli spermatozoi, della concentrazione degli spermatozoi, della motilità progressiva, della percentuale di forme normali e della motilità spermatica totale. Quando i 70 soggetti trattati furono suddivisi in ragione del genotipo di FSHR, solo i soggetti con almeno una serina in posizione 680 dimostrarono un incremento statisticamente significativo in questi parametri spermatici, mentre i soggetti omozigoti Thr307-Asn680 non dimostrarono alcuna differenza nei parametri seminali valutati. I soggetti non trattati non dimostrarono alcuna differenza nei parametri valutati. Questo studio suggerisce che l'analisi di questo gene rappresenta un valido approccio farmacogenetico al trattamento dell'infertilità maschile, confermando anche l'importanza degli stretti criteri di selezione dei pazienti da trattare con FSH.

Il commento - La questione dell'analisi genetica dei polimorfismi dei geni si sta dimostrando sempre più importante per comprendere le mancate o insufficienti risposte, a parità di altre condizioni, terapeutiche. Ricordiamo che un polimorfismo di un gene consiste nella variazione di uno o più nucleotidi (le singole lettere della sequenza del DNA) che comporta l'inserimento di un diverso amminoacido nella proteina codificata da quel gene. Si sono rilevati polimorfismi che non determinano modificazioni di azione della proteina o che comunque non determinano modificazioni significative. Si sono rilevati polimorfismi che alterano in modo importante la struttura e la funzione della proteina cosicché ciò che da essa dipende non funziona e se la cellula non ha alternative, ne deriva una malattia anche grave. Si stanno, come in questo lavoro, rilevando polimorfismi che determinano modificazioni nella proteina che rendono solo meno efficiente la sua funzione spiegando perché, pur in presenza di ogni altro elemento funzionante, la risposta funzionale è minore o comunque a bassa efficienza. Lo studio degli autori è particolarmente interessante perché apre alla possibilità di scegliere meglio gli uomini oligozoospermici e con anche importante alterazione della qualità degli spermatozoi (morfologia e motilità alterate) da trattare con la somministrazione di un ormone importante quale è il FSH con reale efficacia. Gli autori hanno dimostrato che la variazione di un amminoacido nella proteina, conseguenza della modificazione di un nucleotide nel DNA, comporta una minore capacità di risposta all'ormone FSH per cui il suo effetto è ottenibile solo con concentrazioni decisamente più alte di tale ormone. Nei soggetti senza tale variazione, poiché la proteina già lavora al massimo della sua efficienza, non serve a nulla aumentare la concentrazione dell'ormone e quindi la disfertilità mai avrebbe soluzioni dalla somministrazione di FSH... anzi rischierebbe di peggiorare per i noti

effetti di repressione derivanti dal retro-controllo endocrino. Per quanto, come gli stessi autori rimarkano, lo studio non sia stato eseguito contro la somministrazione di un placebo ma solo contro la non somministrazione, per quanto gli autori non abbiano verificato se l'effetto cessi completamente ad una distanza ragionevole di tempo (dai 3 ai 6 mesi di tempo) dalla cessazione della somministrazione, questo studio rappresenta un importante tassello nella comprensione dei meccanismi di disfertilità soprattutto quando gli altri fattori, a cui sempre un andrologo deve porre la massima attenzione nella valutazione e definizione e nel caso sussistano deve trattare adeguatamente prima di passare alle analisi geniche, non siano coinvolti. Certamente, una volta selezionati con l'analisi del polimorfismo citato e trattando solo coloro che sono portatori della variazione, consente di meglio preparare gli uomini alla produzione di uno sperma di migliore qualità sia in vista di una fecondazione assistita sia in vista di una fecondazione naturale.