

The type 3 deiodinase is a critical determinant of appropriate thyroid hormone action in the developing testis

Martinez M E, Karaczyn A, Stohn J P, Donnelly W T, Croteau W, Peeters R P, Galton V A, Forrest D, St. Germain D, Hernandez A.

Endocrinology, 2016, 157(3):1276–1288

RIASSUNTO

Timely and appropriate levels of thyroid hormone (TH) signaling are necessary to ensure normal developmental outcomes in many tissues. Studies using pharmacological models of altered TH status have revealed an influence of these hormones on testis development and size, but little is known about the role of endogenous determinants of TH action in the developing male gonads. Using a genetic approach, we demonstrate that the type 3 deiodinase (D3), which inactivates TH and protects developing tissues from undue TH action, is a key factor. D3 is highly expressed in the developing testis, and D3-deficient (D3KO) mice exhibit thyrotoxicosis and cell proliferation arrest in the neonatal testis, resulting in an approximately 75% reduction in testis size. This is accompanied by larger seminiferous tubules, impaired spermatogenesis, and a hormonal profile indicative of primary hypogonadism. A deficiency in the TH receptor- fully normalizes testis size and adult testis gene expression in D3KO mice, indicating that the effects of D3 deficiency are mediated through this type of receptor. Similarly, genetic deficiencies in the D2 or in the monocarboxylate transporter 8 partially rescue the abnormalities in testis size and gonadal axis gene expression featured in the D3KO mice. Our study highlights the testis as an important tissue in which determinants of TH action coordinately converge to ensure normal development and identifies D3 as a critical factor in testis development and in testicular protection from thyrotoxicosis.

COMMENTO

Sebbene sia noto che alterazioni della funzione tiroidea siano in grado di alterare lo sviluppo testicolare (in particolare l'iperfunzione e l'ipofunzione tiroidea determinano rispettivamente riduzione o incremento del volume delle gonadi), gli esatti meccanismi coinvolti in questo processo non sono ancora stati chiariti, né è stato valutato il ruolo degli ormoni tiroidei nello sviluppo fisiologico dei testicoli.

In questo studio sperimentale, gli autori hanno investigato il ruolo della desiodasi di tipo 3 (D3) e del recettore per gli ormoni tiroidei nello sviluppo testicolare di modelli murini. Il livello della D3 nel topo è elevato nei primi giorni di vita per poi decrescere a partire dal quindicesimo giorno e mantenersi stabilmente ridotto nella vita adulta. I ratti knock-out per il gene che codifica per la D3 (D3KO) presentano livelli di T3 aumentati a livello gonadico e una riduzione della sintesi di geni importanti per lo sviluppo testicolare. Comparando i topi wild type con i topi D3KO, questi ultimi presentano una riduzione del peso del testicolo al termine dello sviluppo, da imputare all'eccesso di T3 (i topi D3KO resi knock-out anche per il recettore degli ormoni tiroidei presentavano volume testicolare normale). Nel topo, l'ipotrofia testicolare si associa alla ridotta capacità di determinare gravidanze, con un tempo tra il rapporto e la gravidanza aumentato e una prole meno numerosa. L'esame istologico testicolare dei topi D3KO mostra una riduzione del numero di tubuli seminiferi e degli spermatozoi.

Inoltre, i topi D3KO mostrano ritardo di crescita, perdita dello scatto di crescita staturale associato alla pubertà e ipogonadismo ipergonadotropo in età adulta.

Lo studio ha il vantaggio di chiarire alcuni dei meccanismi tramite cui gli ormoni tiroidei influenzano lo sviluppo della gonade maschile, mettendo in luce l'importanza della D3 nel regolare

l'esposizione alla T3 modificando il volume testicolare, la fertilità e l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo nel modello murino.

Daniele Gianfrilli

Dipartimento di Medicina Sperimentale

Sez. di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia

Sapienza Università di Roma

Viale Regina Elena, 324

00161-Roma

E-mail: daniele.gianfrilli@uniroma1.it