

SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL HOMBRE NORMAL Y EN HOMBRES INFÉRTILES. Revisión.

Roald Gómez-Pérez,¹ Elia Dina Galo,² Carlos Ortíz,² Pilar González-Peramato,³ Gabriela Arata-Bellabarba,⁴ Jesús Alfonso Osuna,¹ Manuel Nistal,^{5,6} Javier Regadera.⁵

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes. ²Departamento de Morfología, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá. ⁴Laboratorio de Neuroendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. ⁵Departamento de Morfología de Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. ⁶Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz. Madrid.

RESUMEN

La producción de testosterona en los humanos se inicia alrededor de las semanas 8ª y 9ª de gestación. Este es un evento crucial para el desarrollo sexual primario en un embrión 46,XY (masculinización) y para el normal desarrollo sexual secundario en la pubertad (virilización). La testosterona además es esencial para mantener los caracteres sexuales secundarios en la vida adulta y para iniciar y preservar la espermatogénesis. Las acciones de los andrógenos se cumplen por medio del receptor de andrógenos (RA). La unión de los andrógenos a su receptor induce un cambio estructural en el RA, convirtiéndolo de un estado inactivo a su forma activa. En el testículo humano la inmunoeexpresión del RA se ha detectado exclusivamente en el núcleo de células de Sertoli, en las células de Leydig y en las células mioideas peritubulares. La función de estas células está estrechamente relacionada a la concentración y expresión del RA. Mutaciones en el RA ocasionan alteraciones en la acción de los andrógenos, afectando la función endocrina a nivel testicular y de otros órganos diana, comprometiendo además la función reproductiva. El significado de la expresión del RA en la patología testicular funcional congénita y adquirida del testículo humano no está aún bien establecido. En la presente revisión se evalúan los diferentes patrones de expresión inmunohistoquímica del RA reportados en el testículo de hombres normales y en pacientes con patología testicular, y se valora el significado funcional de las alteraciones histológicas y moleculares del RA en relación con la disfunción de la fertilidad en estos pacientes.

Palabras clave: Receptor de andrógenos, testículo, infertilidad.

ABSTRAC

Testosterone production begins at weeks 8 to 9 of gestation in the human; this a critical event for primary male sexual development in a 46,XY embryo (masculinization), and for normal secondary sexual development at puberty (virilization). Testosterone also is essential to maintain the secondary sexual characters during adulthood, and for the initiation and preservation of spermatogenesis. The androgen actions are mediated by the androgen receptor (AR). Upon binding of androgens to its receptor, the AR undergoes a conformational change that converts it from an inactive state to its active DNA-binding state. In the human testis, the AR immunoeexpression has been detected exclusively in the Sertoli cells nuclei, in the Leydig cells, and in the peritubular myoid cells. These cells function have an strong relation with the AR concentration and expression. Mutations of the AR results in alteration of androgens actions, affecting the endocrine function at the testicular level and in other target organs, affecting also the reproductive function. The meaningful of the AR expression in the congenital and acquired functional testicular pathology, has not been established yet. In this review different immunohistochemical expression patterns of the AR, reported in the testis from normal men, and from patients with testicular pathology are evaluated; also the functional significance from the histological and molecular alterations of the AR are evaluated, in relation with the fertility dysfunction of these patients.

Key words: Androgen receptor, testis, infertility.

Recibido: Septiembre 2004; Aceptado: Noviembre 2004

Dirigir correspondencia a: Roald Gomez-Perez: correo electrónico: roaldgp@intercable.net.ve

Los andrógenos son hormonas esteroideas fundamentales para la diferenciación sexual masculina (fenotipo masculino), y esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios del varón. Además, los andrógenos son imprescindibles para la iniciación y mantenimiento de la espermatogénesis. Sus acciones están mediadas por el receptor de andrógenos (RA)¹. En el testículo humano, la inmunoexpresión del RA se observa en las células de Sertoli, células mioideas peritubulares, células de Leydig, y en las células periarteriolas; contrariamente, no existe inmunomarcaje para el RA en los diferentes tipos de células germinales. El RA de los núcleos de las células de Sertoli participa activamente en los mecanismos de regulación paracrina entre la espermatogénesis y la esteroidogénesis²⁻⁵.

Recientemente, el estudio del RA ha adquirido singular importancia, sobretudo en pacientes con cáncer de próstata, ya que se han detectado algunas mutaciones en una proporción pequeña de estos pacientes^{6,7}. Sin embargo, niveles de inmunoexpresión de proteínas del RA son similares en tumores prostáticos y en tumores dependientes de andrógenos^{8,9}; además, algunos genes que regulan el RA se expresan anómalamente en el cáncer de próstata¹⁰, lo que sugiere que el RA interviene en el crecimiento del cáncer de próstata en ausencia de andrógenos testiculares⁷⁻⁹.

Mutaciones del RA también se han asociado con defectos en la virilización. En este sentido, diferentes tipos de mutaciones se han detectado en el gen del RA en individuos con síndrome de insensibilidad a los andrógenos^{1,10} (androgen insensitivity syndrome, AIS). Sin embargo, el significado de la expresión del RA en la patología testicular funcional congénita y adquirida del testículo humano no está aún bien establecido.

En la presente revisión se evalúan los diferentes patrones de expresión inmunohistoquímica del RA reportados en el testículo de hombres normales y en pacientes con patología testicular, y se valora el significado funcional de las alteraciones histológicas y moleculares del RA en relación con la disfunción de la fertilidad en estos pacientes.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL RA

El RA pertenece a una subfamilia de la gran familia de factores de transcripción nuclear que incluyen el receptor de estrógenos (RE alfa y RE beta), el receptor de hormonas tiroideas (RT), el receptor de la vitamina D y el receptor del ácido retinoico¹⁰. La unión de los andrógenos a su receptor induce un cambio estructural en el RA que convierte al recep-

tor de un estado inactivo a su forma activa, favoreciendo su unión al ADN¹¹. Por analogía con otras hormonas esteroideas, la unión de la hormona al receptor —ésto es de los andrógenos al RA— ocasiona una remoción de proteínas asociadas al receptor, como la proteína de shock térmico de 90 Kda¹². Hay evidencia que la unión de los andrógenos a su receptor es importante para mantener los niveles del RA, ya que esta unión produce una estabilización protectora del receptor que impide su degradación¹³. El gen para la síntesis del RA fue secuenciado en el brazo largo del cromosoma X (Xq 11-12)¹⁴. El sexo masculino solo tiene una copia del gen, el cual está constituido por 8 exones y codifica a una proteína con una longitud de 910 a 919 aminoácidos¹⁵. El exon 1 es el más largo (1.613 pares de bases) y codifica la porción amino terminal de la proteína. La función de esta porción del receptor es iniciar la transcripción génica. Los exones 2 y 3 codifican el dominio de unión al ADN, estructuralmente constituyen los dos dedos de zinc. Las mutaciones en esta región condicionan un RA no funcional, debido a su incapacidad para la unión al ADN y por ende el no inicio de la actividad de transcripción génica. El exon 4 codifica la porción denominada “hinge”, dominio implicado en la configuración de la estructura del receptor. Los exones del 5 al 8 codifican la porción del receptor requerida para la unión de los andrógenos al receptor, en este dominio es donde se han detectado el mayor número de mutaciones en el RA¹⁰. Las mutaciones en esta región pueden alterar la afinidad para la unión de los andrógenos y/o la especificidad de unión¹⁶. Aproximadamente el 20 % de todas las mutaciones del gen del RA han ocurrido en los codones con residuos de arginina¹⁰.

Junto al extremo 5' del exon 1, en el dominio amino terminal, se encuentra una región repetida de la tripleta CAG, variable en extensión, con un promedio de 9–38 repeticiones en la población normal. Esta región repetida dentro del gen constituye un polimorfismo, dado que existe variabilidad alélica. Se ha observado que la expansión de la tripleta CAG (repeticiones) está asociada con una leve modulación de la actividad del receptor androgénico. En la atrofia muscular espino bulbar (enfermedad de Kennedy) la repetición de la tripleta CAG se ha encontrado expandida en la mayoría de los pacientes y varía entre 38 y 75 unidades de repetición¹⁷.

DETECCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL RA

En el tracto reproductivo masculino, la inmunolocalización del RA ha sido observada constantemente en el núcleo de las siguientes células:

- 1) en el testículo: células de Sertoli, células de Leydig, células mioides peritubulares, epitelio de la rete testis y epitelio de los conductos rectos;
- 2) en el epidídimo: células ciliadas y principales de los conductos eferentes, en las células principales, basales y apicales del conducto epididimario;
- 3) en el conducto deferente: células oscuras y apicales estrechas;
- 4) en la próstata y vesículas germinales: células basales (de reserva) y principales (secretoras).

Además, se ha observado RA en todas las células musculares lisas, células endoteliales y fibroblastos presentes en el testículo y en las vías espermáticas, aunque la intensidad de inmunomarcaje intranuclear de RA es solo moderada. Por otro lado, el RA se expresa, aunque en grado variable, en una amplia variedad de tejidos, incluyendo glándulas sudoríparas, folículos pilosos, músculo cardíaco, células musculares lisas gastrointestinales, células foliculares de la tiroides, y células de la corteza adrenal^{2,3,10,17-20}. Solo se han inmunolocalizado vestigios del RA en el núcleo de las células del músculo liso vascular^{4,21,22}. La inmunocoloración del RA citoplasmática no se ha observado en estructuras testiculares humanas¹⁹.

EXPRESIÓN DEL RA EN EL TESTÍCULO NORMAL HUMANO

La intensidad de la inmunocoloración del RA fue más fuerte en el núcleo de las células de Sertoli que en el núcleo de las células peritubulares, aunque en estas últimas la inmunotinción positiva parece ser más constante que en la célula de Sertoli¹⁹. En un estudio preliminar usando pequeñas biopsias testiculares humanas, no se observaron cambios en la inmunoexpresión del RA de las células de Sertoli en relación con los diferentes estadios de la maduración de la espermatogénesis². Sin embargo, recientemente en un estudio mucho más amplio empleando piezas completas de testículo humano, obtenidas quirúrgicamente en pacientes con cáncer de próstata, o durante la autopsia, se han demostrado cambios en la intensidad de la inmunocoloración del RA de células de Sertoli humanas; estos hallazgos han sugerido que la función del epitelio seminífero muy probablemente se relacione directamente con la intensidad de la tinción nuclear del RA. Además, existen ciertas evidencias acerca de que la secreción de determinadas proteínas de la célula de Sertoli humana que controlan la función del ciclo del epitelio seminífero están reguladas por el RA³. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis que sugiere que la regulación de andrógenos en la espermatogénesis ocurre exclusivamente a través de

las células de Sertoli —células somáticas testiculares— ya que no se ha demostrado inmunohistoquímicamente la expresión de RA en las células germinales³.

Las células mioides peritubulares participan, en parte, en la regulación androgénica de la espermatogénesis a través de un mecanismo paracrino²³, mediante la estimulación del RA, constantemente presente en el núcleo de las células mioides. Paradójicamente, las células de Leydig de testículos humanos exhiben una inmunolocalización de RA de intensidad tenue, y asimismo, un número apreciable de estas células intersticiales parecen ser negativas para RA¹⁹.

ALTERACIONES DE LA EXPRESIÓN DEL RA EN PATOLOGÍA TESTICULAR

Criptorquidia

Algunas mutaciones del RA se pueden encontrar en casos con criptorquidia bilateral asociadas a AIS. Sin embargo, la relación de la criptorquidia unilateral con las alteraciones del RA constituyen en la actualidad motivo de controversia, debido a que mutaciones del gen de RA no son observadas en la mayoría de los pacientes con criptorquidia unilateral²⁴. En un estudio reciente se ha encontrado que el 63% de los pacientes con testículos localizados en el escroto tenían niveles altos del RA, mientras que el 85% de los pacientes con maldescenso testicular los niveles de RA estaban disminuidos y además en los pacientes con testículos intraabdominales los RA eran muy bajos²⁵. Sin embargo, otros autores en pacientes con criptorquidia unilateral no encontraron anomalías del gen de RA, por lo que no lo consideran como responsable directo del desarrollo de una criptorquidia aislada²⁴.

En los testículos criptorquídicos puberales estudiados histológicamente, las células de Sertoli tipo adultas mostraban una inmunotinción para el RA de intensidad moderada. Las células peritubulares de esos túbulos también expresaban RA con un intensidad similar. En contraste, la intensidad del inmunomarcaje del RA fue menor en células de Sertoli inmaduras y disgenéticas. Finalmente, en la mayoría de los túbulos disgenéticos, la inmunoexpresión del RA no fue detectada en las células de Sertoli¹⁹. Estos hallazgos pudieran sugerir que los segmentos de los túbulos seminíferos que contienen células de Sertoli de tipo adulto con RA-positivo corresponden a zonas que facilitan la migración, diferenciación, y desarrollo de células germinales; por el contrario, aquellos segmentos del tubo seminífero con atrofia de células germinales muestran una disminución o ausencia de

la expresión del RA en las células de Sertoli disgenéticas. Los resultados presentados aquí son consistentes con la interpretación de que la intensidad de la inmunotinción del RA en células de Sertoli disminuye de acuerdo a la severidad de las lesiones desarrolladas en un testículo criptorquídico y, en definitiva, la ausencia focal de la expresión del RA en las células de Sertoli se correlaciona con la carencia focal o segmentaria de la espermatogénesis en diferentes regiones de un mismo tubo seminífero¹⁹. Algunos casos de pacientes adultos con testículos anormalmente descendidos presentan múltiples nódulos de células de Sertoli disgenéticas, llamados adenomas de células de Sertoli. En estos nódulos, algunas células de Sertoli inmaduras del núcleo redondo expresan, bien, una mínima tinción de RA, o la ausencia del RA. Respecto a las células de Leydig, en criptorquidia puberal la inmunotinción del RA va desde una intensidad débil hasta la ausencia completa¹⁹.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (Androgen Insensitivity Syndrome - AIS)

Las mutaciones del gen para el RA condicionan diferentes manifestaciones clínicas¹¹. La resistencia en los órganos diana al RA ha sido designada con el nombre de AIS. El AIS sigue un patrón de herencia ligado al cromosoma X; por cada madre portadora hay 1:2 niños con cariotipo 46 XY que está afectado y 1:2 niñas portadoras. La incidencia de este síndrome es de 1:20.400 recién nacidos²⁶. En la mayoría de los pacientes con AIS, los testículos se encuentran alojados en la cavidad abdominal y menos frecuentemente en el conducto inguinal²⁷; además, en la infancia el AIS suele descubrirse durante la exploración de una hernia inguinal²⁶. En pacientes fenotípicamente femeninas, en la etapa pospuberal, la causa más frecuente de consulta es la amenorrea primaria. Adicionalmente, en algunos individuos con AIS y criptorquidia, la persistencia parcial del conducto de Müller revela una relación estrecha entre la actividad del RA y la acción de la hormona antimülleriana (AMH). El efecto de la AMH en mediar la regresión del conducto de Müller puede requerir interacción sinérgica con el RA¹¹.

La mayoría de los cariotipos de estos pacientes es 46,XY, aunque también se han publicado casos de mosaicismo cromosómico²⁸. Mutaciones en el gen del RA que afectan al desarrollo del fenotipo masculino se expresan en individuos con carga cromosómica 46 XY¹¹. Se han realizado revisiones amplias de la biología molecular del AIS y aunque en los pacientes con AIS se han descrito más de 150 mutaciones diferentes¹, son cuatro los tipos fundamentales de mutaciones del RA: 1) mutación puntual sencilla

consistente en la sustitución de un solo aminoácido o en un prematuro paro de la expresión de su codón; 2) inserción o delección de nucleótidos; 3) una delección completa o parcial del gen y 4) mutación intrónica que afecta a la secuenciación del ARN del receptor de andrógenos¹.

Se han descrito dos formas clínicas de AIS: síndrome de sensibilidad a los andrógenos completo (CAIS) y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos incompleto (IAIS)^{1,10}.

En el CAIS, el fenotipo característico consiste en la presencia de genitales externos femeninos, una vagina corta y frecuentemente hendida, ausencia o hipoplasia de estructuras derivadas del conducto mülleriano (útero y trompas) y del conducto de Wolf (vía espermática), ausencia de próstata, desarrollo de tejido mamario y ausencia de pelos axilares y pubianos¹. El estudio histológico de las gónadas de estos pacientes con CAIS demuestra cambios semejantes a los encontrados en testículos criptorquídicos, aunque en algunos casos las lesiones suelen ser menores e incluso no diferir en los primeros estadios evolutivos de la histología del testículo de un niño normal²⁹. Sin embargo, los cambios histológicos en el testículo extirpado de pacientes adultos con AIS es similar al de algunas criptorquidias aunque también pueden semejar testículo inmaduro e incluso testículo infantil normal^{30,31}. Los adenomas de células de Sertoli son frecuentes en los testículos de estos pacientes, aunque se consideraron en publicaciones clásicas algunas diferencias histológicas testiculares entre las formas completa e incompleta de AIS^{32,33}; trabajos posteriores de amplias series de pacientes concluyeron que no existían diferencias histológicas relevantes en los testículos entre los dos tipos de AIS³⁴. En los pacientes con CAIS, los niveles de testosterona basal y después de la estimulación con HCG³⁵ están elevados en la edad puberal¹; mientras que los niveles basales de gonadotropinas pueden ser normales³⁵, aunque también pueden encontrarse niveles elevados de la LH¹. Los niveles séricos de testosterona estuvieron ligeramente disminuidos en los pacientes adultos y ligeramente elevados en los pacientes prepuberales. El nivel de estradiol sérico estuvo ligeramente aumentado en todos los pacientes³⁶.

Histopatológicamente, en los pacientes adultos con AIS se ha encontrado una disminución del volumen testicular y una alternancia de áreas nodulares con áreas difusas. El diámetro tubular estaba significativamente disminuido y la densidad del volumen de los túbulos seminíferos estaba aún más reducida³⁶. Un hallazgo característico es la presencia de un patrón de solo Sertoli con intensa expresión de filamentos intermedios de vimentina, tanto en las

áreas de hipoplasia nodular como en las de hipoplasias difusas de los testículos con AIS. Característicamente, en los testículos de los pacientes con AIS no se encontraron células germinales ni tampoco células de carcinoma in situ. En las lesiones nodulares, la lamina propia generalmente fue muy delgada y contenía células peritubulares escasamente inmunoteñidas, con inmunotinción de actina y dispuestas en una capa discontinua³⁶. En las áreas difusas existía todo un espectro de expresión de actina en las células mioideas que se disponía de forma irregular en la pared peritubular. Asociado a las células de Leydig, se puede observar un estroma más indiferenciado en el que predominan fibroblastos vimentina positivo. Contrariamente, en niños con AIS, las lesiones histológicas cambian, caracterizándose en estos casos por la existencia de lesiones difusas, en ausencia de lesiones nodulares, con una evidente hipoplasia tubular; no obstante, en niños con AIS se pueden observar algunas células germinales aisladas.

En el IAIS, los cambios fenotípicos son muy diversos, aunque en la mayoría de estos pacientes predomina la apariencia femenina con genitales ambiguos, mientras que en otros casos existe un predominio del fenotipo masculino y cuando llega la pubertad en estos pacientes se produce también una elevación de los niveles séricos de testosterona, LH y estradiol¹. En algunos pacientes con IAIS se ha encontrado desarrollo de tumores de Leydig en ambos testículos. En estos casos se observa todo un espectro de transición de micronódulos de células de Leydig a verdaderos nódulos hiperplásicos y neoplásicos³⁷. Por otro lado, existe una variante clínica peculiar de AIS denominada enfermedad de Kennedy en la que se asocian alteraciones del desarrollo neurológico - caracterizadas por atrofia bulbar y espinal asociada a atrofia muscular- y anomalías cuantitativas del RA que se relacionan con la severidad de los síntomas del AIS³⁸. En todos estos casos de síndrome de Kennedy existe una correlación entre la longitud repetida de CAG y el desarrollo temprano de enfermedad neurológica, por lo que se demuestra que esta enfermedad tiene una relación directa con alteración de la secuencia del RA³⁹. Por último, se ha descrito todo un espectro de individuos con síntomas intermedios de AIS en los que el diagnóstico se descubre en la evaluación de una infertilidad de causa desconocida¹. Dentro de estas variantes clínicas cabe destacar varios estudios de pacientes con hipospadias severas y criptorquidia bilateral en los que puede existir alteraciones del RA⁴⁰, incluidas la mutación puntual en el exón 8⁴¹. Sin embargo, en la mayoría de los casos de hipospadia no se encontraron

mutaciones específicas, por lo que es necesario establecer criterios genéticos que permitan clasificar y tratar correctamente estos casos⁴¹. De otra parte, causas comunes de hipospadia -sobre todo cuando aparece como un signo aislado en niños sin criptorquidia u otras malformaciones genitales- son defectos enzimáticos en la esteroidogénesis, que pueden ocurrir desde la síntesis de colesterol hasta el proceso final de formación de dihidrotestosterona⁴⁰. Todo este espectro de enfermedades permiten concluir que las variaciones fenotípicas en los defectos moderados del RA pudieran no detectarse en individuos adultos con AIS durante la exploración clínica³⁵. La frecuencia de la asociación de anomalías del canal inguinal en pacientes con AIS ha permitido relacionar directamente las alteraciones del descenso testicular con la presencia de hernias inguinales y anomalías de los ligamentos pélvicos, aunque el control íntimo del RA como posible regulador del descenso testicular aún no se conoce completamente²⁷.

Se ha realizado un estudio de mutaciones en una serie de 102 pacientes con AIS y se ha relacionado el tipo de mutación encontrada con la localización del testículo criptorquídico, aunque los datos obtenidos han sido poco relevantes. Así mismo en este estudio se ha visto que testículos abdominales se encontraron en el 52% de CAIS, pero solo en el 3% de IAIS, y que el 82% de pacientes con fenotipo femenino tenían los testículos en la cavidad abdominal²⁷. Todos estos datos han permitido concluir que la posición testicular se correlacionó con el fenotipo de los genitales externos en los pacientes que tienen mutación del RA, lo que ha permitido sugerir una posible participación en el descenso testicular a través de mecanismos regulados por el RA. Sin embargo, los datos aún no son claros, ya que numerosos estudios han demostrado una considerable heterogeneidad en la expresión del RA, dependiendo de si se trata de pacientes con CAIS o con IAIS; esta diferente inmunoexpresión también ocurre cuando se estudian biopsias de cáncer de próstata y en biopsias testiculares⁴². En los pacientes con IAIS, el estudio de la secuenciación directa de los exones que codifican el gen de RA generalmente no revela anomalías de este gen⁴³. Es más, defectos parciales en la función del RA están causados por sustituciones de aminoácidos del dominio hormonal activo del RA en la cadena del ADN. Estos defectos parciales funcionales del gen del RA pueden determinar claramente cambios funcionales pero también alteraciones cuantitativas en la abundancia del receptor⁴². En definitiva, mutaciones en el gen del RA son las causas de alteraciones de la función del re-

ceptor, por lo que mutaciones diversas pueden asociarse con signos clínicos heterogéneos de AIS⁴¹. De hecho, cambios cualitativos del RA en pacientes de una misma familia con CAIS determinan, con respecto al control, una mayor afinidad del receptor por la 5-alfadihidrotestosterona, un mayor grado de termolabilidad del RA y una mayor afinidad de transporte de progesterona mediada por el RA. Todos estos hallazgos sugieren la presencia de anomalías estructurales del RA en pacientes con CASI, aunque el marcaje con RA sea positivo. Con todo, la disminución de afinidad por la 5-alfadihidrotestosterona probablemente no explique la total pérdida de la acción androgénica en estos pacientes. En definitiva, existen múltiples factores y una heterogeneidad de respuesta que son responsables o que en cierta medida, modulan los defectos moleculares del RA en pacientes con CAIS y positividad para el RA⁴⁴.

Hombres infértiles

La expresión del RA ha sido evaluada también en pacientes subfértiles que cursaban con oligozoospermia y niveles de gonadotropinas séricas normales². La intensidad de la inmunoeexpresión del RA variaba sustancialmente entre las biopsias de los diferentes pacientes. No hubo una correlación entre la intensidad de la inmunoeexpresión del RA en las células de Sertoli y en células mioideas con una adecuada maduración de la espermatogénesis. Además, los niveles séricos de gonadotropinas no se correlacionaron con los niveles de inmunoeexpresión del RA en las células de Sertoli y las células mioideas peritubulares. Estos resultados indican que la inmunodetección del RA no se relaciona con la calidad del epitelio espermático en pacientes con oligozoospermia². Asimismo, en otro estudio no se han encontrado cambios evidentes de inmunoeexpresión del RA como un marcador de función testicular o con el grado de hipospermatogénesis, ni tampoco con el grado de diferenciación de las células de Sertoli⁴⁵. Contrariamente, otros autores han medido la inmunoeexpresión del RA en fibroblastos de piel genital, observando que la resistencia a los andrógenos puede ser la causa de una fracción importante (40% o más) de infertilidad idiopática, debida a azoospermia o severa oligozoospermia, pero este trastorno puede que no se manifieste como un defecto funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada⁴⁶.

CONCLUSIONES

El RA pertenece a la superfamilia de receptores intranucleares, cuya respuesta final se lleva a cabo a través de su unión con el ADN. Está estrechamente

relacionado con la diferenciación sexual del varón. La activación normal del RA permite un normal desarrollo y diferenciación de los órganos internos y externos masculinos.

En el testículo del hombre adulto, la inmunoeexpresión del RA es detectada exclusivamente en el núcleo de células de Sertoli, células de Leydig y células mioideas peritubulares. La función de estas células está estrechamente relacionada a la concentración y expresión del RA. La inmunolocalización del RA citoplasmática no se ha observado en estructuras testiculares humanas.

Mutaciones en el RA condicionan alteraciones en la acción de los andrógenos, afectando la función endocrina a nivel testicular y de otros órganos diana, comprometiendo además la función reproductiva. Algunas mutaciones del RA están implicadas en casos con testículos criptorquídicos. La relación de las alteraciones del RA con el desarrollo de un testículo no descendido unilateralmente es aún motivo de controversia, debido a que mutaciones del gen de RA no son observadas en la mayoría de los pacientes con criptorquidia unilateral.

El AIS es la manifestación clínica más evidente de mutaciones en el RA. Las mutaciones más frecuentemente observadas consisten en lesiones puntuales en cambios de secuencias de aminoácidos, delección de nucleótidos o delección parcial o completa del gen. Su forma completa (CASI) se presenta fenotípicamente como sexo femenino. En el AIS existe una considerable heterogeneidad en la expresión del RA que depende de la penetrancia de la mutación.

En hombres infértiles no se han encontrado cambios evidentes de inmunoeexpresión del RA que lo conviertan en un marcador de función testicular, y todavía es prematuro en patología reproductiva humana predecir el grado de hipospermatogénesis o el grado de desdiferenciación de las células de Sertoli solo teniendo en cuenta las alteraciones de expresión génica e histopatológica del RA, dado que hasta la actualidad el grado de expresión del RA no se relaciona con las alteraciones de diferenciación del epitelio espermático presentes en los pacientes subfértiles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:105-109.
2. Van Rooijen JH, Van Assen S, Van Der Kwast TH, De Rooij DG, Boersma J, Vreeburg JT, Weber RF. Androgen receptor immunoeexpression in the testes of subfertile men. *J Androl* 1995;16:510-516.
3. Suarez-Quian C, Martinez-Garcia F, Nistal M, Regadera

5. J. Androgen receptor distribution in adult human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:350-358.
4. Van Rooijen JH, van Assen S, van der Kwast Th H, de Rooij D G, Boersma W, Vreeburg J, Weber R. Androgen receptor immunoexpression in the testes of subfertile men. *J Androl* 1995;16:510-516.
5. Zhou X, Kudo A, Kawakami H, Hirano H. Immunohistochemical localization of androgen receptor in mouse testicular germ cells during fetal and postnatal development. *Anat Rec* 1996;245:509-518.
6. Newmark J R, Hardy D O, Tonb D C, Carter B S, Epstein J I, Isaacs W B, Brown T R, Barrack E R. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6319-6323.
7. Gaddipati J P, McLeod D G, Heidenberg H B, Sesterhenn I A, Finger M J, Moul J W, Srivastava S. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. *Cancer Res* 1994;54:2861-2864.
8. Bonaccorsi L, Muratori M, Carloni V, Zecchi S, Formigli L, Forti G, Baldi E. Androgen receptor and prostate cancer invasion. *Int J Androl* 2003;26:21-25.
9. Denmeade S R, Sokoll L J, Dalrymple S, Rosen D M, Gady A M, Bruzek D, Ricklis R M, Isaacs J T. Dissociation between androgen responsiveness for malignant growth vs expression of prostate specific differentiation markers PSA, hK2, and PSMA in human prostate cancer models. *Prostate* 2003;54:249-257.
10. Quigley C A, De Bellis A, Marschke K B, El-Awady M K, Wilson E M, French F S. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspective. *Endocrine Rev* 1995;16:271-321.
11. Grino P B, Griffin J E, Wilson J D. Transformation of the androgen receptor to the deoxyribonucleic acid-binding state: studies in homogenates and intact cells. *Endocrinology* 1987; 120:1914-1920.
12. Housley P R, Sanchez E R, Danielsen M, Ringold GM, Pratt W B. Evidence that the conserved region in the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor is required for both optimal binding of hsp90 and protection from proteolytic cleavage. A two-site model for hsp90 binding to the steroid binding domain. *J Biol Chem* 1990;265:12778-12781.
13. Kempainen J A, Lane M V, Sar M, Wilson E M. Androgen receptor phosphorylation, turnover, nuclear transport, and transcriptional activation. Specificity for steroids and antihormones. *J Biol Chem* 1992;267:968-974.
14. Brown C J, Goss S J, Lubahn D B, Joseph D R, Wilson E M, French F S, Willard H H. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989;44:264-269.
15. Lubahn D B, Brown T R, Simental J A, Higgs H N, Migeon C J, Wilson E M, French F S. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989;86:9534-9538.
16. Wiener J S, Teague J L, Roth D R, Gonzales E T Jr, Lamb D J. Molecular biology and function of the androgen receptor in genital development. *J Urol* 1997;157:1377-1386.
17. Nance MA. Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol* 1997;7:881-900.
18. Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. *Endocrinology* 1990;127:3180-3186.
19. Regadera J, Martínez-García F, González-Peramato P, Serrano A, Nistal M, Suárez-Quian C. Androgen receptor expression in sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:413-421.
20. Janssen P, Brinkman AO, Boersma WJ, van der Kwast Th. Immunohistochemical detection of the androgen receptor with monoclonal antibody F39.4 in routinely processed, paraffin-embedded human tissues after microwave pre-treatment. *J Histochem Cytochem* 1994;42:1169-1175.
21. Ruizeveld de Winter JA, Trapman J, Vermey M, Mulder E, Zegers ND, van der Kwast ThH. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem* 1991;39:927-936.
22. Iwamura M, Abrahamsson P A, Benning M, Cockett A T, di Sant'Agnesse P A. Androgen receptor immunostaining and its tissue distribution in formalin-fixed, paraffin-embedded sections after microwave treatment. *J Histochem Cytochem* 1994;42:783-788.
23. Skinner M.K. Cell-cell interactions in the testis. *Endocr Rev* 1991;12:45-77.
24. Wiener J S, Marcelli M, Gonzales E T Jr, Roth D R, Lamb D J. Androgen receptor gene alterations are not associated with isolated cryptorchidism. *J Urol* 1998;160:863-865.
25. Hosie S, Wessel L, Waag KL. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis? *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:37-41.
26. Bangsboll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:63-66.
27. Barthold JS, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekarriz B, Imperato-Mcginley J. Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent. *J Urol* 2000;164:497-501.

28. Griffin JE; Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *New Engl J Med* 1980;302:198-209.
29. Alvarez-Nava F, Gonzalez S, Soto M, Martinez C, Prieto M. Complete androgen insensitivity syndrome: clinical and anatomopathological findings in 23 patients. *Genet Couns* 1997;8:7-12.
30. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome "Testicular Feminization". *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:731-748.
31. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In: Bostwick DG, Eble JN, eds. *Urologic Surgical Pathology*. St Louis: Mosby Inc; 1996:496-5132.
32. Teter J, Boczkowski, K. Testicular feminization with and without clitoral enlargement. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:813-819.
33. Damjanov I, Drobnjak P, Grizelj V. Testicular Feminization with immature Leydig cells. An ultrastructural demonstration. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:594-596.
34. Rutgers, JL; Scully, RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10:126-44.
35. Galli-Tsinopoulou A, Hiort O, Schuster T, Messer G, Kuhnle U. A novel point mutation in the hormone binding domain of the androgen receptor associated with partial and minimal androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:149-154.
36. Regadera J, Martínez-García F, Paniagua R, Nistal M. Androgen insensitivity syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:225-234.
37. Jockenhovel, Rutgers JK, Mason JS, Griffin JE, Swerdloff RS. Leydig cell neoplasia in a patient with Reifenstein syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:365-370.
38. MacLean HE, Choi WT, Rekaris G, Warne GL, Zajac JD. Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:508-516.
39. Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, LeGuern E, Tardieu S, Chadarevian R, Giral P, Turpin G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3893-901.
40. Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2811-2816.
41. Hiort O, Klauber G, Cendron M, Sinnecker GH, Keim L, Schwinger E, Wolfe HJ, Yandell DW. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. *Eur J Pediatr* 1994;153:317-321.
42. Avila DM, Zoppi S, McPhaul MJ. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:135-142.
43. Isurugi K, Hasegawa F, Shibahara N, Mori H, Shima H, Harada N, Hasegawa T, Honma S, Imasaki K, Nawata H. Incomplete testicular feminization syndrome: studies on androgen receptor(AR) function, AR gene analysis, and aromatase activities at puberty and long-term observations of clinical and hormonal features from infancy to puberty. *Endocr J* 1996;43:557-640.
44. Brown TR. Human androgen insensitivity syndrome. *J Androl* 1995;16: 299-303.
45. Saunders, P T K, Millar, M R, Majdic G, Bremner W T, McLaren T T, Grigor K M, Sharpe R M. Cellular and Molecular Regulation of Testicular Cells. In: C. Desjardins Ed. *Proceedings of the XIIIth Testis Workshop on Cellular and Molecular Regulation of Testicular Cells* sponsored Serono Symposia USA, New York: Springer; 1996: 213-220.
46. Aiman J, Griffin J E. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:725-732.