



**IPOGONADISMO,
PATOLOGIA PROSTATICA
E DISFUNZIONI SESSUALI:**

Endocrinologo ed Urologo a confronto

**28 SETTEMBRE 2018
MILANO**

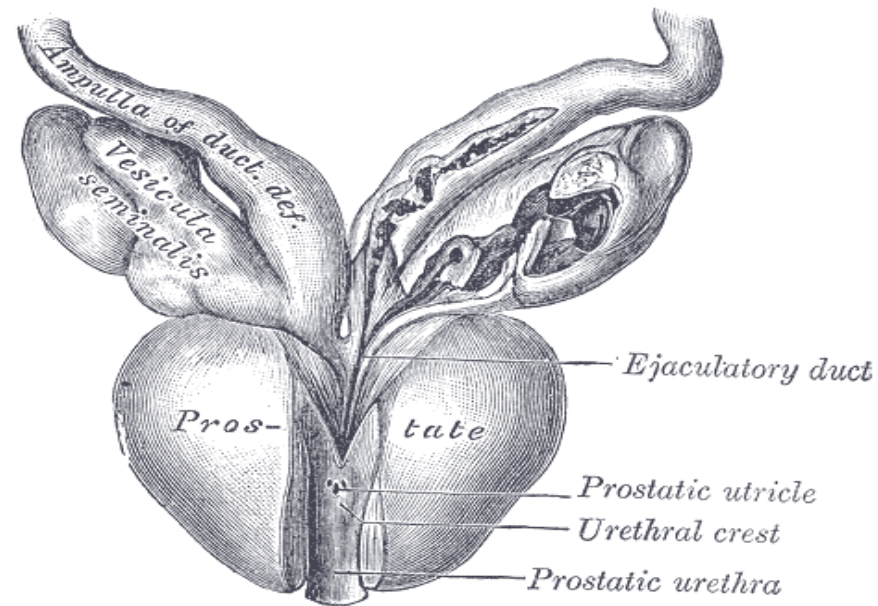
**Regolazione endocrina
della prostata:
dalla fisiologia
alla patologia benigna**

Marco Zavattaro

*Scuola di Specializzazione in
Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Università di Torino*

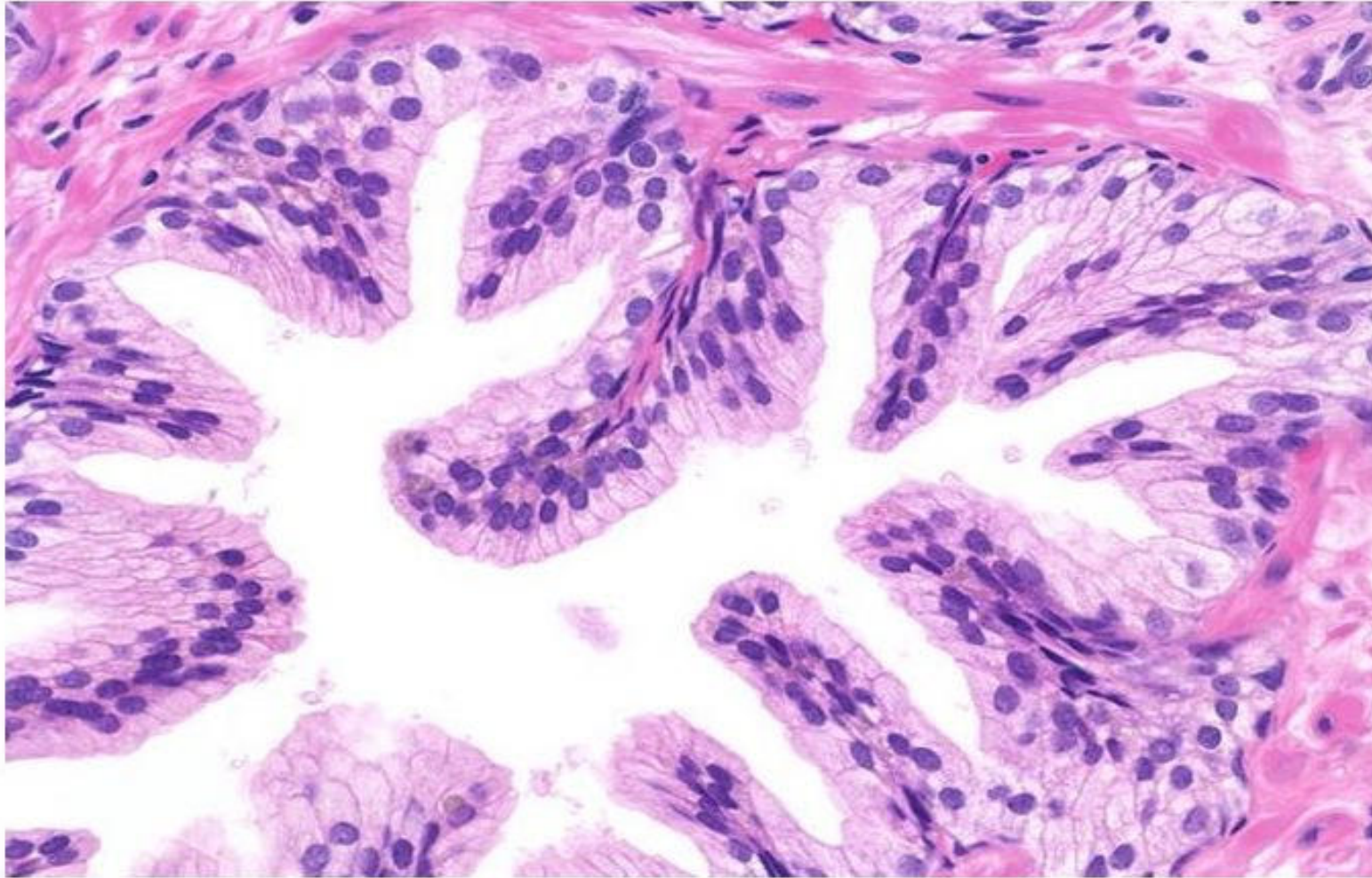
Generalità

Dal greco *prostátēs* [προστάτης]: «che sta davanti»

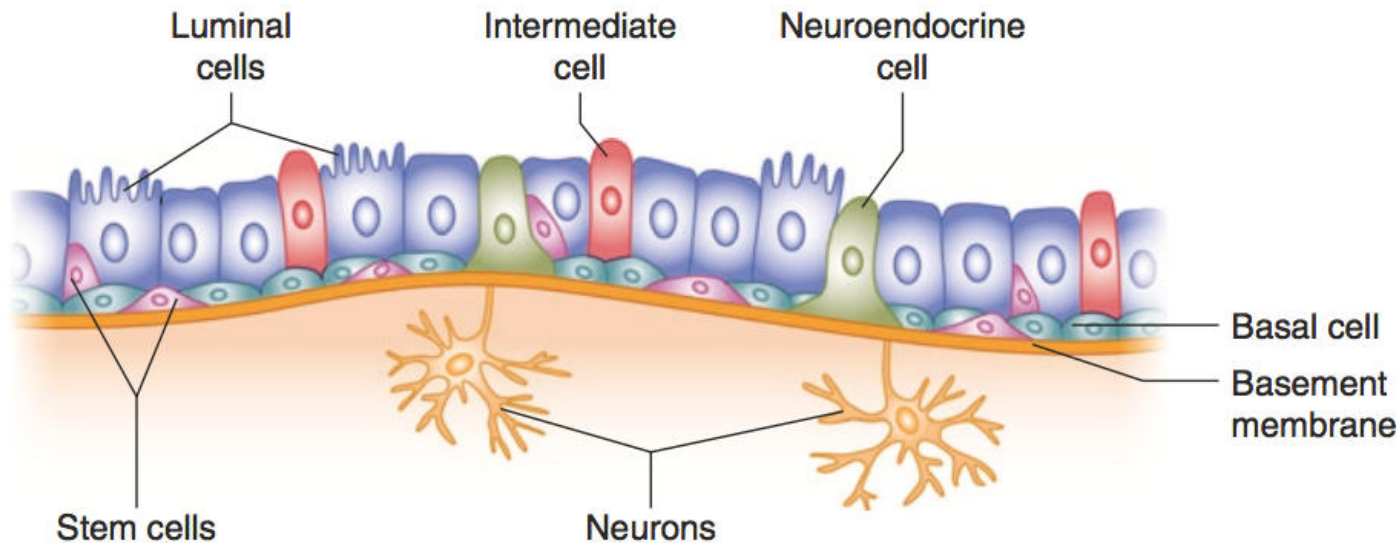


Ghiandola esocrina a struttura muscolo-ghiandolare, produce secrezioni alcaline che rappresentano il 20-30% circa del volume del liquido seminale.

Istologia e struttura

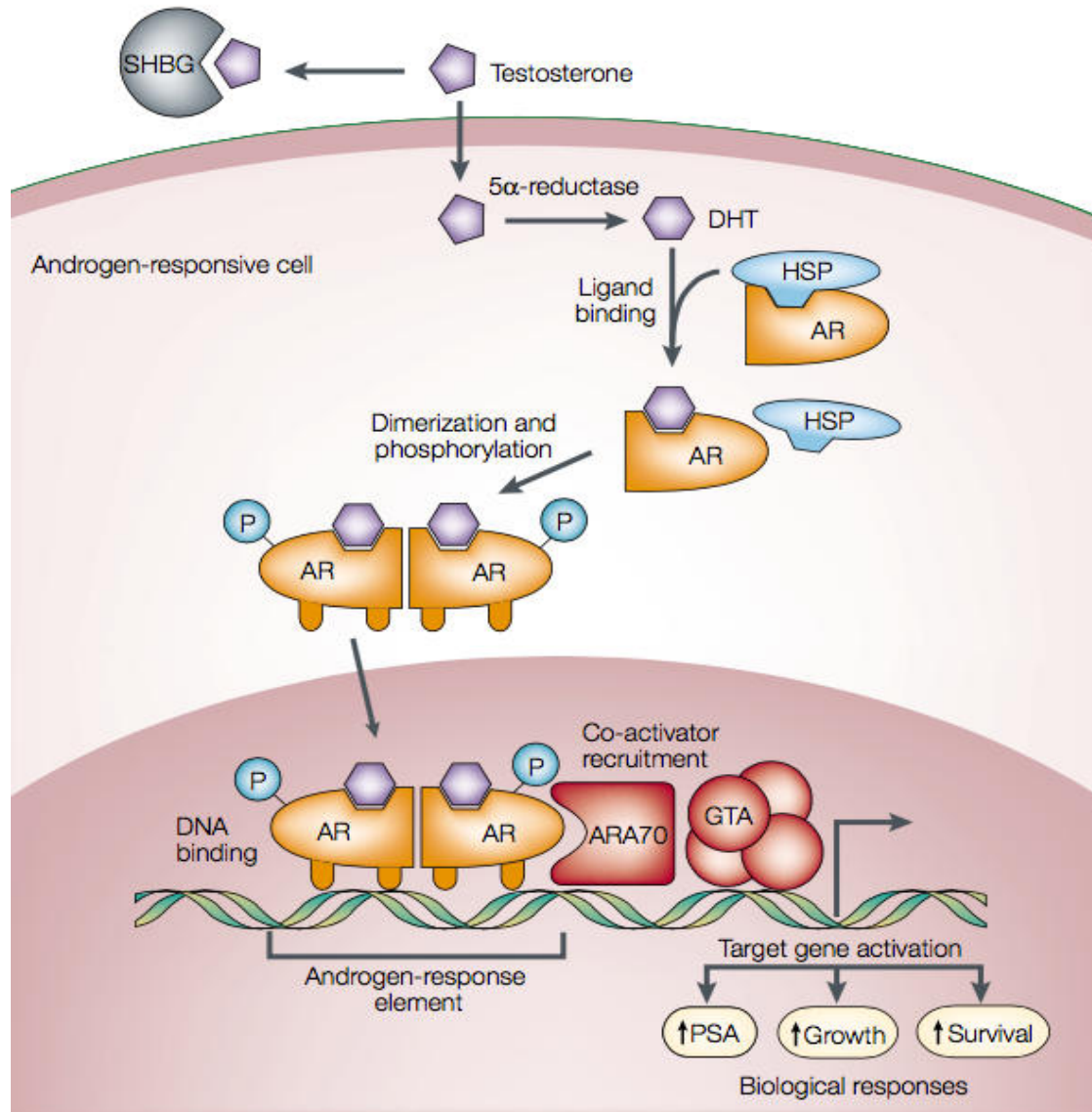


Istologia e struttura



- ◆ **Cellule Secretorie**: produzione proteine liquido prostatico. **AR +**
- ◆ **Cellule Basali**: separano stroma dall'epitelio. **AR ±**
- ◆ **Cellule Staminali**: contenute soprattutto nella membrana basale
- ◆ **Cellule Intermedie**: cellule in fase differenziativa (?)
- ◆ **Cellule Neuroendocrine**: verosimile ruolo regolatorio. **AR -**

Androgeni



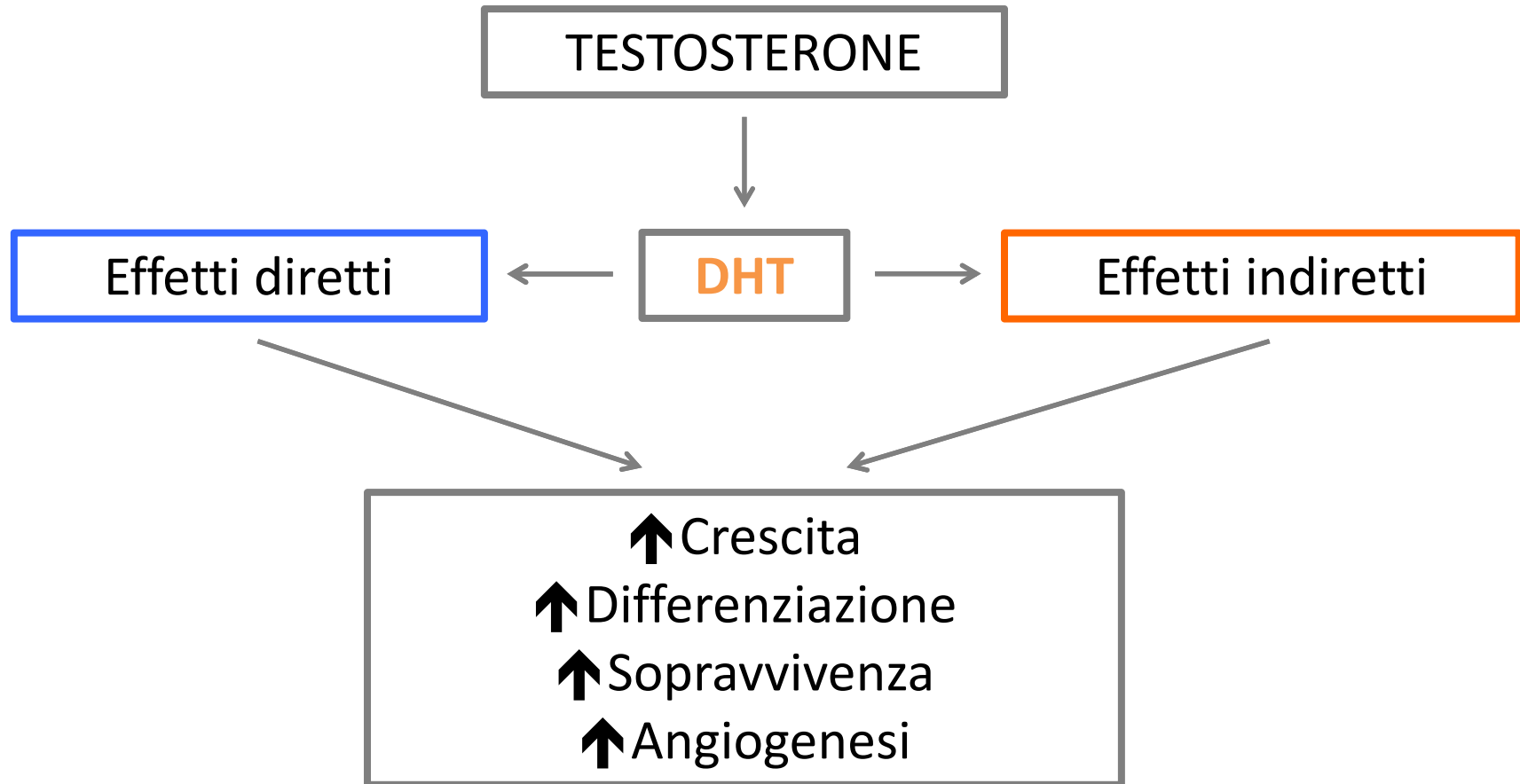
EFFETTI DIRETTI

Dopo conversione a **DHT**

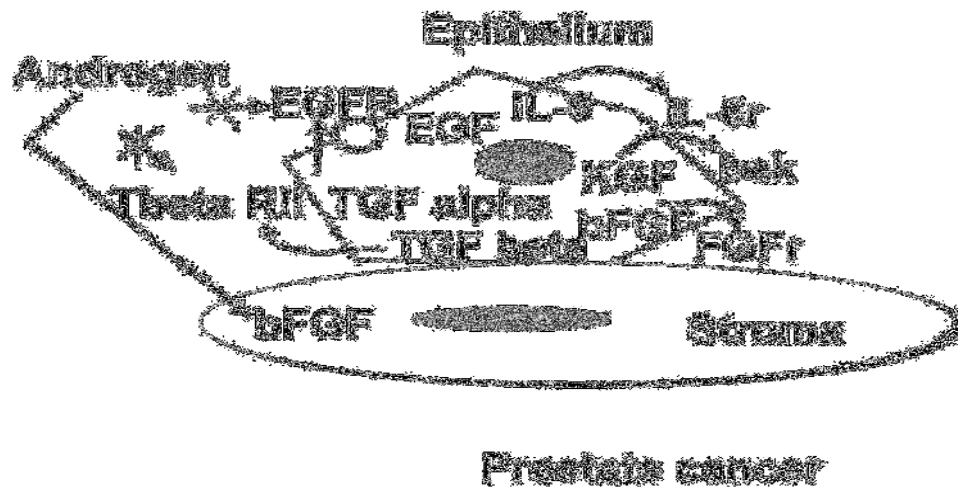
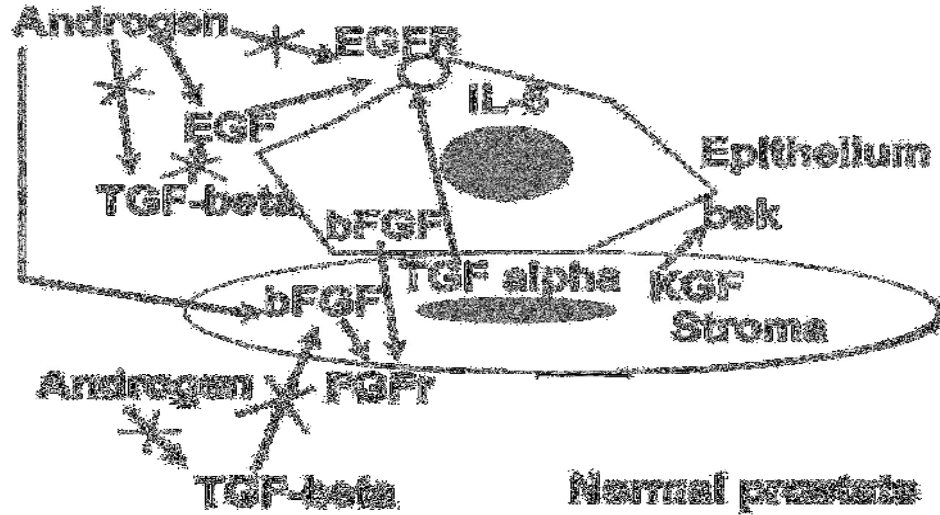
EFFETTI GENOMICI

In corso di deprivazione androgenica si ha netta riduzione del volume prostatico ed aumento dell'apoptosi (reversibili entro certi limiti).

Androgeni



Androgeni

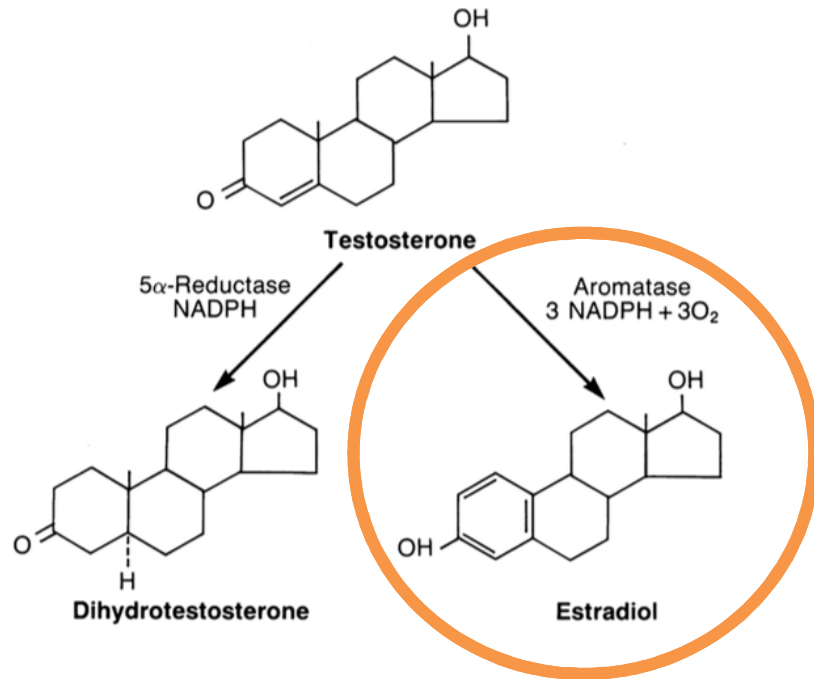


EFFETTI INDIRETTI

Secrezione fattori di crescita (cellule stromali) con effetto paracrino (cellule epiteliali)

Signalling MAPK-dipendenti

Estrogeni



EFFETTI

Androgeno-dipendenti, con stimolo di:

- **ESPRESSIONE** recettore androgenico
- **ATTIVITA'** della 5α-reduttasi

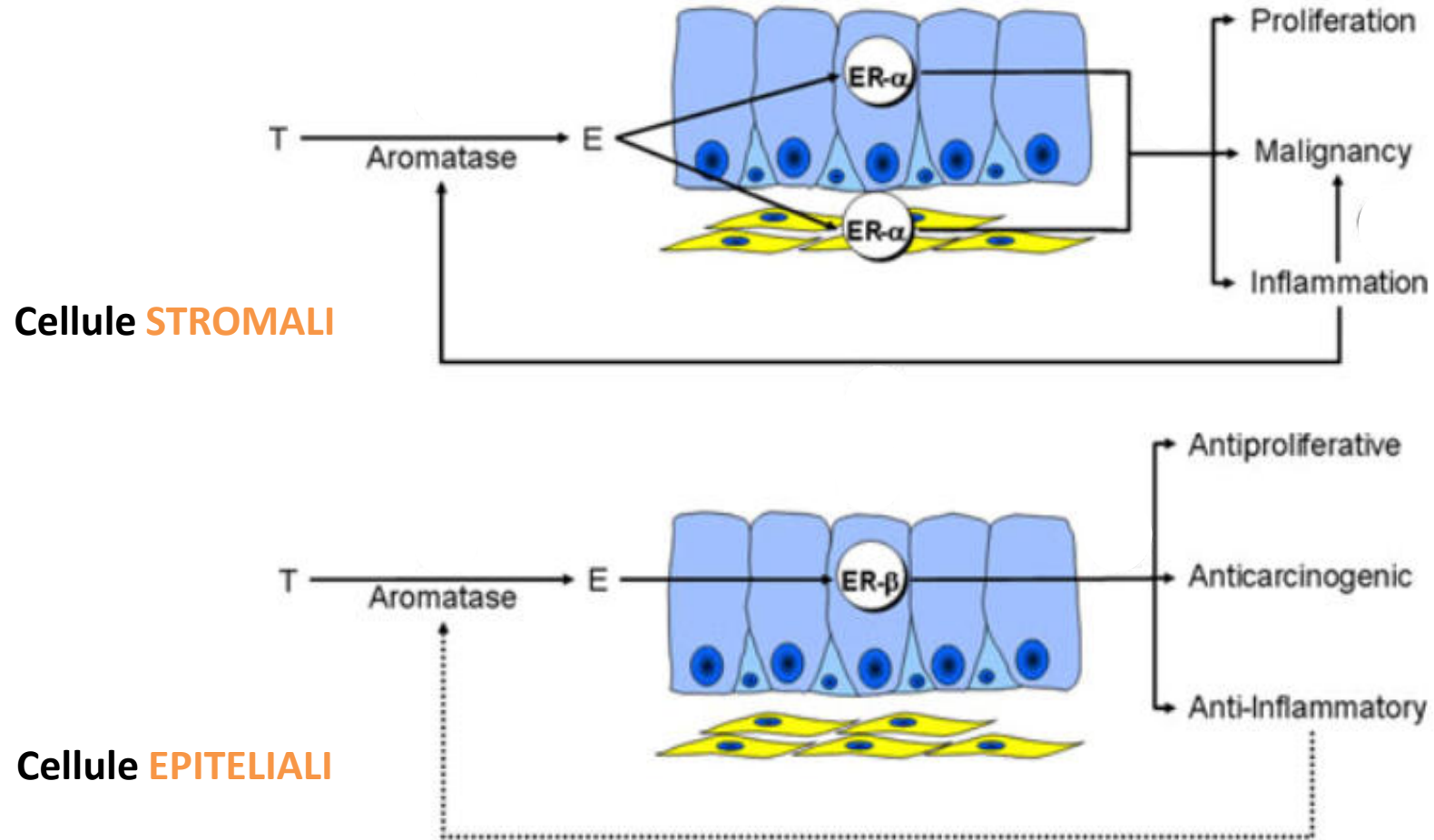
Androgeno-indipendenti, mediati da:

- **ER α**: cellule stromali
- **ER β**: cellule dell'epitelio

Inoltre:

- L'epitelio delle ghiandole prostatiche è **molto sensibile** agli estrogeni

Estrogeni

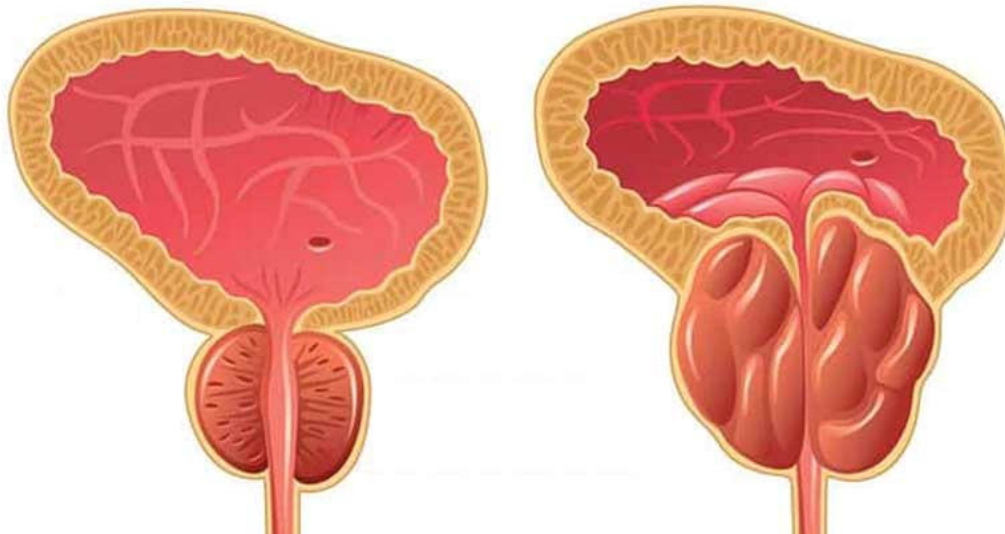
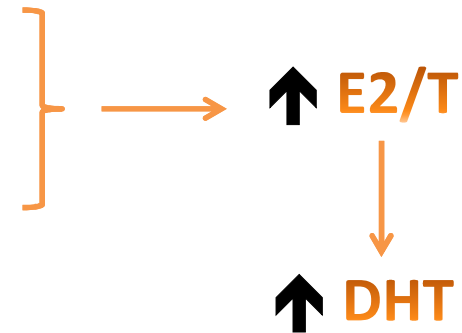


Patologia benigna

1. Ipotizzato ruolo del DHT nella genesi dell'IPB (effetto IGF mediato):
 - Concentrazioni stabili all'avanzare dell'età
 - Riduzione volume prostatico in corso di inibitori 5 α -reduttasi

2. Dubbio ruolo del testosterone (si riduce con l'età)

3. Ipotizzato un ruolo degli E2 (aumentano con l'età)



Prolattina



Prostata ipertrofica



- **l'overespressione di PRL --> IPB (con foci di displasia)**
- PRL ha effetto **pro-infiammatorio** (via estrogeni)



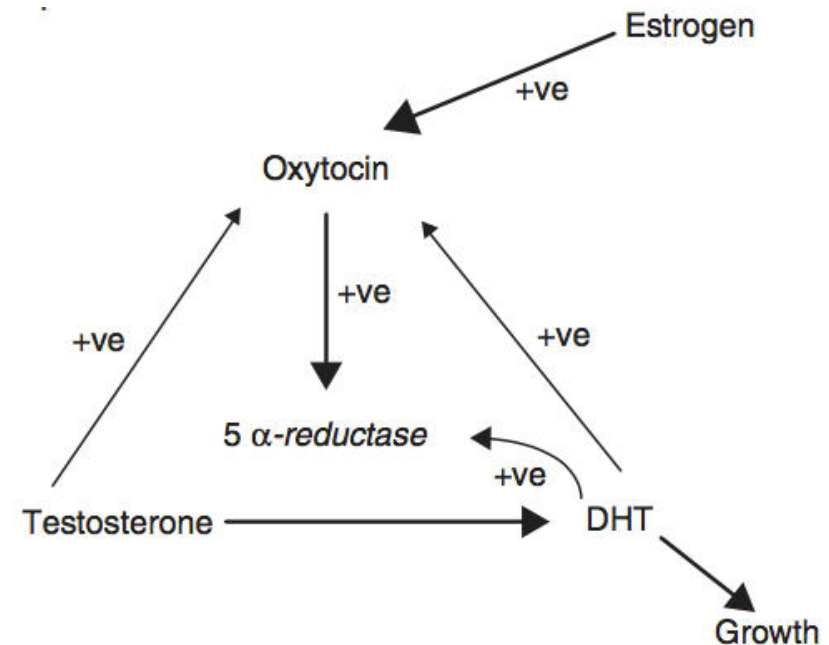
- In vitro, dati analoghi a modelli murini (ma senza aumento dell'espressione PRLr).
- In vivo: nessuna correlazione tra PRL ed IPB.

Ossitocina

- OXTr espresso su cellule stromali ed epiteliali di prostata normale;
- Espressione di OXT-mRNA;
- Secrezione regolata da E2 e T (E2/T), senza feedback inibitorio.

Modula l'attività della 5 α -reduttasi:

- ↑ Attività isoforma I e II
- ↑ Espressione isoforma I



- Inibisce la crescita cellulare.
- IPB: ↑OXT (ridotto effetto inibitorio)



Ormoni tiroidei

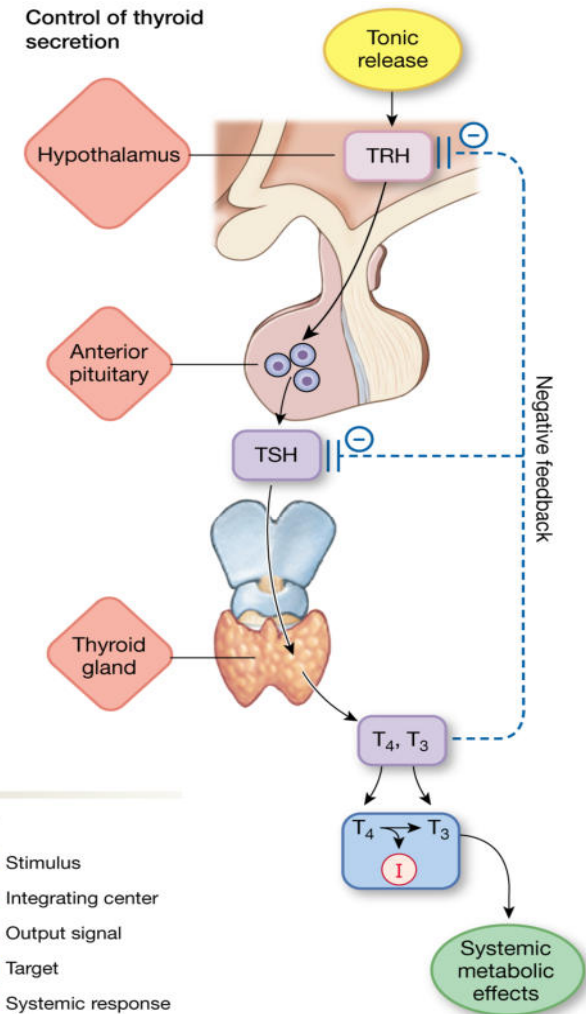
Asse “tiroide-prostata” (peptidi TRH-simili):

- inducono la sintesi di TSH ed espressione del TSHr
- azione regolatoria su crescita e differenziazione cellulare

fT3 stimola trascrizione/traduzione di PSA in presenza di **androgeni** in cellule neoplastiche ma non in cellule normali (effetto androgeno-dipendente).

✓ Elevate concentrazioni di fT3 si riscontrano in cellule di IPB e carcinoma --> maggiore rischio metastatico.

✓ Ipotiroidismo --> minore rischio neoplastico.



Mondul AM et al., PLoS One; 2012

Bylek R. et al., Physiol. Res; 2011

Hsieh M. et al. Journal of Andrology; 2005

Vitamina D

Conversione in loco della 25 OH vitamina D in 1-25 OH vitamina D.

VDR espresso nell'epitelio (c. basali) ma NON in aree di atrofia/metaplasia

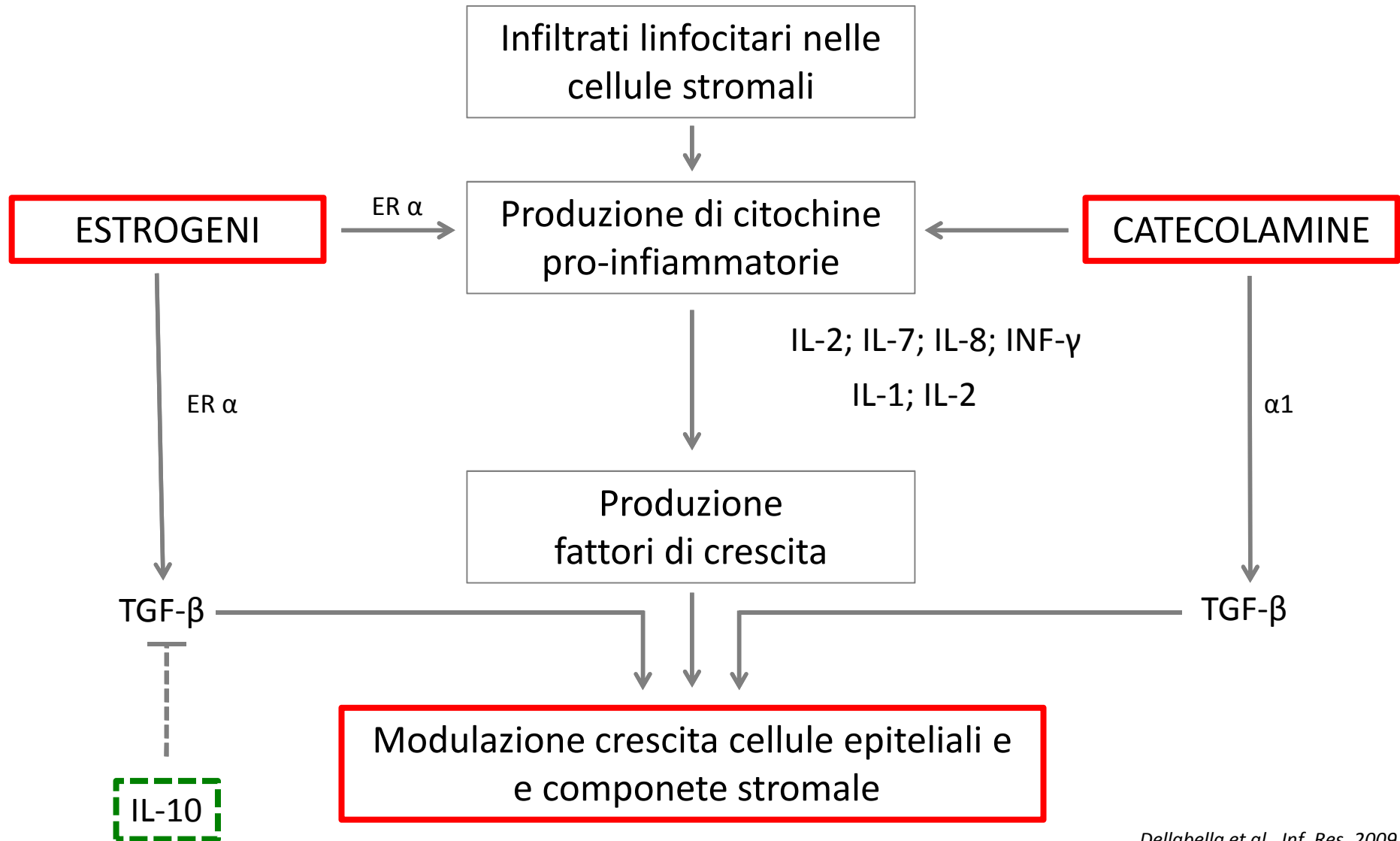
- Effetto **antiproliferativo** mediato da differenti vie di trasduzione (Nf-KB, RHO) e direttamente da modulazione genica, in cellule di IPB.
- **Correlazione inversa** tra livelli di **vitamina D** e **rischio di IPB**
- **Correlazione** tra **terapia con vitamina D** e **riduzione volume prostatico** in pazienti con **IPB**.

PTH: ipotizzato un ruolo nel regolare la crescita cellulare; recettori per PTH sono espressi sia in prostata normale che neoplastica ed in vitro ne **stimolano la crescita**. Le concentrazioni di PTH correlano positivamente con i livelli di PSA.

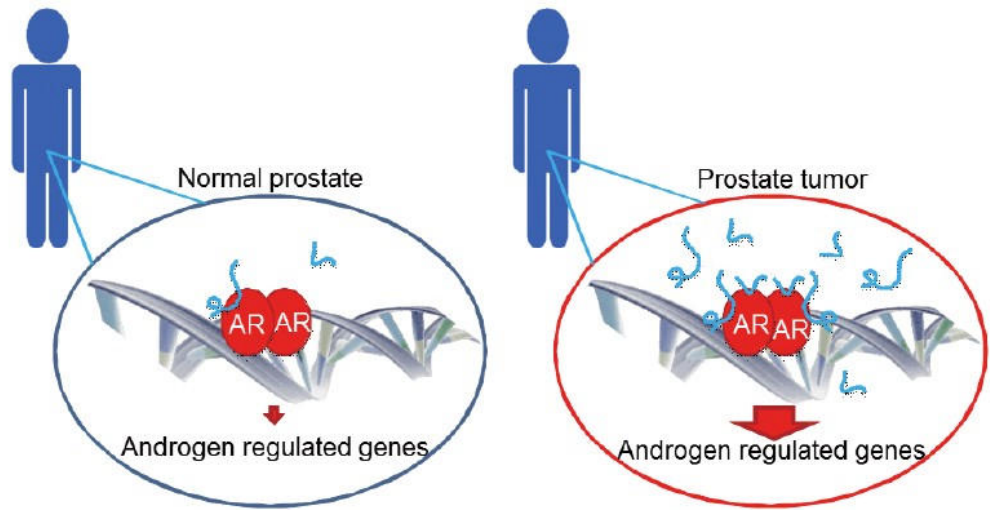
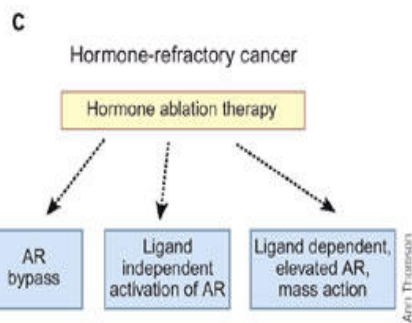
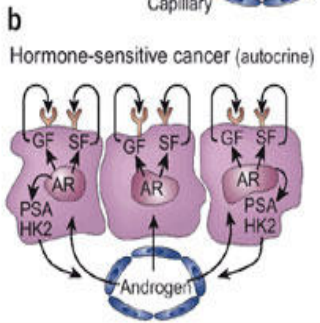
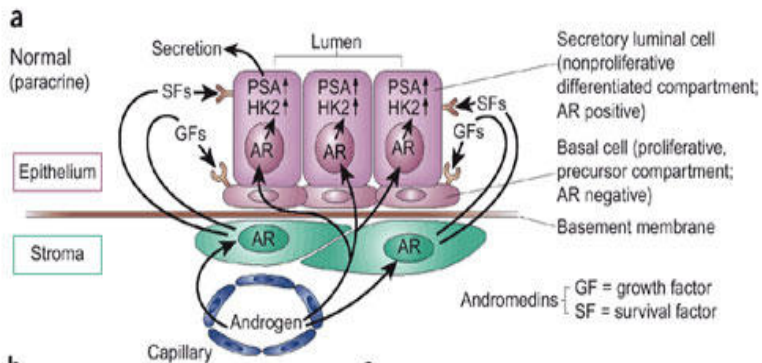
Fattori di crescita

- ✓ **IGF, EGF, TGF α** : prodotti dalle cellule stromali sotto stimolazione androgenica, agiscono sull'epitelio in maniera paracrina → stimolano la crescita (effetto mitogeno sulle cellule epiteliali → ruolo nella tumorigenesi).
- ✓ **FGF**: prodotto sia da cellule stromali che epiteliali; recettore espresso solo su cellule stromali di prostata normale. Le molecole di questa famiglia stimolano la crescita cellulare ed anche l'angiogenesi, alcune in modo paracrino, altre in modo autocrino.
- ✗ **TGF β** : espresso sia nella prostata normale che neoplastica. È prodotto sia da cellule stromali che epiteliali, ma il recettore è espresso solo sulle cellule stromali → inibisce la proliferazione e promuove apoptosi mediante azione paracrina.

Fattori di crescita



Conclusioni



Grazie per l'attenzione

