



Testosterone e virilità: miti e verità su un ormone essenziale

Antonio Aversa, Attilio Milicia

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro

La produzione di testosterone in un feto dotato di SRY (Sex-determining Region Y) inizia con la migrazione delle cellule di Leydig ed endoteliali nella sacca scrotale, sintesi periferica di diidrottestosterone, quindi differenziazione dei genitali esterni con il dotto di Wolff e formazione della prostata. Il testosterone è il principale responsabile della genesi dei caratteri sessuali primari maschili. I caratteri sessuali secondari fra cui la muta vocale, la crescita muscolare, dei peli corporei e lo spurt di crescita adolescenziale sono pure tutti dovuti all'aumento della testosteronemia durante l'età puberale. Il testosterone è un potente stimolatore anche per l'eritropoiesi e la densità ossea. È il driver fondamentale dell'impulso sessuale ed il suo deficit può essere correlato alla disfunzione erettile a tutte le età. La sua scoperta e comprensione degli effetti biologici sui tessuti nei mammiferi, si sono sin da sempre correlati al concetto di "potenza" e virilità, cose che lo hanno anche reso protagonista di alcuni celebri falsi miti. **Il testosterone non è la causa diretta della alopecia androgenetica (AGA), anzi in alcuni casi è un ormone trofico per il bulbo pilifero^[1].** Le prime osservazioni in tal senso furono poste da James Hamilton sui maschi giovani castrati che non sviluppavano alopecia androgenetica. La correlazione diretta fra AGA e diidrottestosterone (DHT) è ormai evidente. Il DHT è un derivato androgenizzante più potente del testosterone, in grado di legarsi fino a 5 volte più avidamente con il recettore per gli androgeni (RA). Il DHT viene prodotto con catalisi enzimatica ad opera dell'enzima 5- α -reduttasi a livello del follicolo pilifero e della ghiandola sebacea ed agisce direttamente in loco con una attivazione downstream e un effetto genomico più spiccato del testosterone, andando in questo caso a reprimere l'espressione di macchinari enzimatici coinvolti nella sopravvivenza dei cheratinociti. Il testosterone in realtà svolge un ruolo perlopiù trofico nei confronti dei bulbi piliferi. Sin dalla pubertà alcune aree come la barba, le ascelle e il pube vengono stimulate, mentre altre in soggetti predisposti subiscono una atrofizzazione del follicolo pilifero, come nella zona frontale/bitemporale del cuoio capelluto o nel vertice. Le stimolazioni in vitro con androgeni di cellule della papilla del derma (cheratinociti) estratti rispettivamente dalla zona della



barba o dalla cute a livello temporale, hanno evidenziato come la differente risposta allo stesso stimolo sia dipesa in realtà soprattutto dalla attivazione di altri secondi messaggeri intracellulari: nelle cellule dello scalpo la soppressione della crescita era mediata da elevati livelli di transforming growth factor-beta 1 (TGF β 1); nei cheratinociti della barba invece, l'esposizione a testosterone portava a un aumento dei livelli di Insuline-like Growth Factor 1 (IGF-1), responsabile di un effetto trofico sulla papilla del derma essendo un potente fattore mitogeno. Il testosterone non è il diretto responsabile della miniaturizzazione del capello e della AGA, ma ne è sicuramente un *priming factor* nei soggetti predisposti. Si contano svariati loci genetici responsabili di una più o meno spiccata predisposizione alla AGA. Sicuramente i due geni che codificano per le due isoforme della 5- α -reduttasi sembrano giocare un ruolo fondamentale, come anche i polimorfismi del gene per RA sul cromosoma X. **Testosterone fonte di aggressività, dominanza e violenza fisica**^[2]. Sono stati fatti molti studi sul campo e recenti metanalisi hanno suggerito effettivamente come il testosterone sia capace di attivare i nuclei della base e determinate popolazioni di neuroni implicati nel processamento di impulsi di natura aggressiva ed incontrollata. Il neuroimaging ha un ruolo cruciale nei primi studi come quello di Bufflein e Luttrell del 2005, dove i lobi prefrontali, temporali e le strutture subcorticali sono interconnesse a stretto giro con l'ipotalamo e l'amigdala per il controllo del comportamento emotivo. L'amigdala gioca un ruolo fondamentale: l'"emozione" viene formata a questo livello e il testosterone circolante è importante nella sua genesi. Nell'amigdala sono presenti recettori per i corticosteroidi e per gli androgeni. Il testosterone, una volta legatosi al RA attiva la cascata delle G-proteins rendendo più difficoltoso il controllo di questa struttura subcorticale da parte della più raffinata e razionale corteccia frontale. Effetti antagonizzanti quello del testosterone sono dovuti all'azione del cortisolo e della serotonina, che espongono a un controllo più rigido l'attività dell'amigdala. In sostanza, il testosterone impatta soprattutto sulle suddette strutture cerebrali, ma sopraggiunge con un ruolo di controllo la corteccia frontale per la modulazione del comportamento, soprattutto nell'homo sapiens e nei primati superiori. Appare evidente come problematiche alla neocorteccia possano essere alla base della mancata capacità di sopprimere l'impulso di aggressività e/o violenza. **Il testosterone favorisce l'erezione e un suo deficit gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della disfunzione erettile (DE)**^[3,4]. Il consensus scientifico sulla capacità del testosterone di essere un fattore impattante sul meccanismo erettivo è ormai assodato. Il deficit di testosterone comporta un quadro di ridotta capacità di rilassamento delle cellule muscolari lisce peniene e ridotta capacità di produzione di ossido nitrico (NO) neuronale ed endoteliale. L'ipogonadismo è un forte fattore di



rischio per la disfunzione erettile nei soggetti di età avanzata, rendendo conto d'altra parte anche di una importante responsività clinica della patologia alla terapia sostitutiva a base di testosterone (TRT). Entrando più nello specifico, il testosterone sembra modulare positivamente la risposta agli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i). La cascata di produzione di NO è influenzata dal testosterone come anche l'espressione del gene per la PDE5. Pertanto, una terapia duplice dove fosse necessario o dove il solo PDE5i avesse fallito, rappresenta la chiave di volta perché fornisce tutti gli elementi di innesco necessari a rinvigorire il meccanismo erettivo inceppato ad esempio dal deficit parziale di androgeni in età adulta.

Riferimenti sitografici:

1. Asfour L, Cranwell W, Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. [Updated 2023 Jan 25]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/>
2. Batrinos ML. Testosterone and aggressive behavior in man. *Int J Endocrinol Metab.* 2012 Summer;10(3):563-8. doi: 10.5812/ijem.3661. Epub 2012 Jun 30. PMID: 23843821; PMCID: PMC3693622.
3. Aversa A. Hormonal Supplementation and Erectile Dysfunction, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.005>.
4. Emanuela A. Greco, Combining Testosterone and PDE5 Inhibitors in Erectile Dysfunction: Basic Rationale and Clinical Evidences, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.049>.