

Penile constitutive nitric oxide synthase expression in rats exposed to unpredictable chronic mild stress: role of inflammation

Int J Impot Res 2017;29:76–81; DOI: 10.1038/ijir.2016.50

T.D. ŞAHİN (1), Y. YAZIR (2), T. UTKAN (1), S.S. GÖÇMEZ (1) AND D. BAYRAMGÜRLER (3)

(1) Medical Faculty, Department of Pharmacology, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey; (2) Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey and (3) Medical Faculty, Department of Dermatology, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey.

Correspondence to: T.D. Şahin, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Kocaeli University, Umuttepe Yerleskesi-Izmit, Kocaeli 41380, Turkey. E-mail: tugcemedusa@gmail.com

Chronic psychological stress cause erectile dysfunction (ED). Considering recent evidence that tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels are increased in serum of patients with ED, the present study investigated the effects of infliximab (a TNF- α blocker) on endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and neuronal NOS (nNOS) immunoreactivity of rat penile corpus cavernosum in unpredictable chronic mild stress (UCMS). Male adult rats were randomly divided into three groups (n=8 per group): control, UCMS and UCMS+infliximab. Control and UCMS groups received physiological saline, UCMS+infliximab group received infliximab (5 mg/kg per week, intraperitoneally) during 8 weeks of UCMS. UCMS and UCMS+infliximab groups were subjected to different types of stressors, which were randomly applied four to five times during this time period. After 8 weeks, penile eNOS and nNOS expressions were determined immunohistochemically. In UCMS group, nNOS and eNOS immunoreactivity was found to be decreased in penile corpus cavernosum compared with the control group. Whereas in infliximab treatment group eNOS and nNOS immunoreactivity increased compared with the UCMS group. These findings support that UCMS decreases penile constitutive NOS expression via TNF- α , which may contribute to the development of ED. Blockage of TNF- α actions may represent an alternative therapeutic approach for ED in chronic psychological stress.

L'espressione costitutiva della sintasi ossido-nitrica peniena nei ratti esposti allo stress cronico moderato imprevedibile: il ruolo dell'infiammazione

Lo stress psicologico cronico causa la disfunzione erettile (ED). Considerando le recenti dimostrazioni per le quali i livelli del fattore- α di necrosi tumorale (TNF- α) sono aumentati nel siero dei pazienti con ED, l'attuale studio ha analizzato gli effetti dell'infliximab (un bloccante del TNF- α) sulla immunoreattività della sintasi ossido-nitrica endoteliale (eNOS) e della NOS neurale (nNOS) dei corpi cavernosi del pene del ratto nello stress cronico moderato imprevedibile (UCMS). Furono suddivisi casualmente in tre gruppi dei ratti maschi adulti (n=8 per gruppo): il controllo, il UCMS e il UCMS+infliximab. Il gruppo controllo e UCMS ricevettero della soluzione salina, il gruppo UCMS+infliximab ricevette l'infliximab (5mg/kg per settimana, intraperitoneale) per le 8 settimane di UCMS. Il gruppo UCMS e UCMS+infliximab furono sottoposti a differenti tipi di stressogeni che furono applicati casualmente da quattro a cinque volte in tale periodo di tempo. Dopo 8 settimane l'espressione della eNOS e della nNOS furono determinate per via immunostochimica. Nel gruppo UCMS l'immunoreattività della nNOS e della eNOS furono rilevate diminuite nel corpo cavernoso rispetto al gruppo di controllo. Mentre nel gruppo trattato con infliximab l'immunoreattività della eNOS e della nNOS aumentarono rispetto al gruppo UCMS. Questa rilevazione supporta il fatto che il UCMS riduce l'espressione costitutiva della NOS peniena tramite il TNF- α , il quale può contribuire allo sviluppo del ED. Il blocco dell'azione del TNF- α può rappresentare un approccio terapeutico alternativo per il ED nello stress psicologico cronico.

Il commento - Un nuovo tassello nella comprensione dei processi che inducono il deficit erettile viene posto dagli Autori con questo piccolo studio sperimentale, che tuttavia è decisamente interessante non solo per mettere a punto migliori procedure diagnostiche relative alle ragioni del deficit erettile ma anche per valutare i relativi percorsi terapeutici, staccandoci sempre più dalla sola terapia sintomatologica oggi troppo diffusa: come spesso qui abbiamo sostenuto, in armonia con gli studi presentati e discussi, un andrologo deve sempre prima di tutto determinare le ragioni del deficit erettile e poi attivare l'utile percorso terapeutico atto a correggere gli squilibri perché cercare solo di tamponare il sintomo lascia progredire le ragioni con i relativi effetti negativi sul sintomo... in questo caso il deficit erettile. Gli Autori mettono in evidenza che uno stato stressogeno cronico, anche se di moderata entità, oltre ad alterare come è noto gli equilibri ormonali locali e generali, attiva le citochine infiammatorie (in particolare il TNF- α) e queste inducono la riduzione della produzione delle sintasi ossido-nitriche necessarie a indurre e sostenere la vasodilatazione che consente l'erezione. L'impiego di un farmaco (disponibile per analoghe importanti patologie infiammatorie basate sull'aumento del TNF- α : un anticorpo che lega e così inattiva il TNF- α) specifico e potente riesce a ristabilire la normale produzione delle NOS e dare modo di risolvere il deficit erettile derivante da tale causa. La questione che ora rimane aperta è la possibilità di verificare tali ragioni con gli esami clinici in modo efficace e con costi limitati e quindi verificare se il farmaco già disponibile sia realmente utile nell'uomo e con

effetti collaterali nulli o moderati e comunque giustificabili per questo tipo di disfunzione. Per il primo aspetto in realtà possiamo già determinare il livello ematico di TNF- α e delle NOS per quanto sia da decidere se basti quello del circolo generale o se sia meglio testarlo direttamente nel sangue dei corpi cavernosi... il che non è assolutamente un problema tecnico. Per il secondo aspetto occorrerà una adeguata sperimentazione clinica che dia il corretto contorno dell'azione terapeutica nei diversi aspetti: tempi, dosi, stabilità degli effetti, costi. Tuttavia sotto questo aspetto possiamo già intervenire con costi moderati e rischi pressoché nulli con le microimmunoterapie regolative, che hanno il vantaggio di agire sui diversi fattori infiammatori e non solo sul TNF- α , per quanto richiedano sempre periodi di medio termine.