

Posttranslational Modification of Constitutive Nitric Oxide Synthase in the Penis

J Androl 2009;30:352–362; DOI: 10.2164/jandrol.108.006999

BILJANA MUSICKI (1), ASHLEY E. ROSS (1), HUNTER C. CHAMPION (2), ARTHUR L. BURNETT (1), AND TRINITY J. BIVALACQUA (1)

(1) The James Buchanan Brady Urological Institute, Department of Urology, and (2) Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland.

Correspondence to: Dr Trinity J Bivalacqua, The James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, 600 N Wolfe Avenue, Marburg 143, Baltimore, MD 21287 (e-mail: tbivala1@jhmi.edu).

Erectile dysfunction (ED) is a common men's health problem characterized by the consistent inability to sustain an erection sufficient for sexual intercourse. Basic science research on erectile physiology has been devoted to investigating the pathogenesis of ED and has led to the conclusion that ED is predominately a disease of vascular origin, neurogenic dysfunction, or both. The constitutive forms of nitric oxide synthase (NOS, endothelial [eNOS] and neuronal [nNOS]) are important enzymes involved in the production of nitric oxide (NO) and thus regulate penile vascular homeostasis. Given the effect of endothelial- and neuronal-derived NO in penile vascular biology, a great deal of research over the past decade has focused on the role of NO synthesis from the endothelium and nitrergic nerve terminal in normal erectile physiology, as well as in disease states. Loss of the functional integrity of the endothelium and subsequent endothelial dysfunction plays an integral role in the occurrence of ED. Therefore, molecular mechanisms involved in dysregulation of these NOS isoforms in the development of ED are essential to discovering the pathogenesis of ED in various disease states. This communication reviews the role of eNOS and nNOS in erectile physiology and discusses the alterations in eNOS and nNOS via posttranslation modification in various vascular diseases of the penis.

La modificazione post-traduzionale della sintasi costitutiva ossido-nitrica nel pene

La disfunzione erettile (ED) è un comune problema di salute degli uomini caratterizzato dalla consistente incapacità a mantenere una erezione sufficiente per il rapporto sessuale. La ricerca scientifica di base relativa alla fisiologia dell'erezione è stata incanalata a investigare la patologia della ED e ha condotto alla conclusione che la ED è prevalentemente una malattia da origine vascolare, da disfunzione neuropgenica o da entrambe. Le forme costitutive della sintasi ossido-nitrica (NOS, endoteliale [eNOS] e neuronale [nNOS]) sono importanti enzimi coinvolti nella produzione di ossido nitrico (NO) cosicché regolano l'omeostasi vascolare peniena. Reso noto l'effetto del NO derivato dall'endotelio e dai neuroni per la biologia vascolare peniena, il maggior obiettivo della decade passata fu di mettere a fuoco il ruolo della sintesi del NO da parte dell'endotelio e delle terminazioni nervose nitrergiche nella normale fisiologia erettile, così come negli stati patologici. La perdita dell'integrità funzionale dell'endotelio e la successiva disfunzione endoteliale svolge un ruolo integrale nella comparsa della ED. Pertanto i meccanismi molecolari coinvolti nella disregolazione di queste isoforme della NOS nello sviluppo della ED sono essenziali per scoprire la patogenesi della ED nei vari stati patologici. Questa pubblicazione rivede il ruolo della eNOS e della nNOS nella fisiologia erettile e discute le alterazioni della eNOS e della nNOS tramite le modificazioni post-traduzionali nelle varie malattie vascolari del pene.

Il commento - Il lavoro presentato è un buon punto sulla situazione della comprensione dei meccanismi erettili o meglio del gradino antecedente quello che ormai è diffusamente considerato il passaggio finale... la conversione del GTP in cGMP... per quanto ancora molto non sia chiaro sul comportamento nelle cellule di questo messaggero fondamentale per indurre il rilassamento delle cellule muscolari lisce. Altri lavori tuttavia hanno dimostrato che la cascata che porta alle condizioni erettili non sembra essere solo quella che passa per la produzione del NO (basti ricordare il recente lavoro sul ruolo dell'eme-ossigenasi e del CO come via alternativa e complementare alla cascata di NO). In ogni caso è particolarmente importante il ruolo, messo in evidenza in questo studio di revisione, che i due fondamentali enzimi in gioco per la produzione del NO (la eNOS e la nNOS) svolgono nei processi fisiologici e patologici della erezione e la relazione delle loro modificazioni dopo la loro sintesi in ragione dell'ambiente cellulare in cui si trovano ad agire. Questa marcatura esalta il fatto che non basta una efficace sintesi dei due enzimi, che in molti aspetti si rileva non essere intaccata, ma della loro operatività dettata dalle altre molecole presenti nella cellula e che ne condizionano la capacità di produrre livelli utili di NO e di mantenerli per l'arco di tempo necessario a sostenere l'effetto di rilassamento sulle cellule muscolari lisce... condizione fondamentale per mantenere l'erezione. Molte sono le prospettive che emergono in campo diagnostico e terapeutico, ma ancora molto emerge ci sia da fare per comprendere realmente i meccanismi induttori e sostenitori dell'erezione e purtroppo la ricerca di rimedi efficaci rapidi sposta invece l'attenzione solo sul gradino finale con esiti terapeutici che nel tempo e in condizioni differenti di malattia non riescono ad essere realmente efficaci e non sono certamente utili a ripristinare gli equilibri per una naturale e spontanea attività erettile e, più in generale, del recupero complessivo della funzione vascolare.