

Role of Hydrogen Sulfide in the Physiology of Penile Erection

J Androl 2012;33:529–535; DOI: 10.2164/jandrol.111.014936

XUEFENG QIU (1,2), JACKIE VILLALTA (1), GUITING LIN (1) AND TOM F. LUE (1)

(1) Knuppe Molecular Urology Laboratory, Department of Urology, University of California, San Francisco, California; and the (2) Department of Urology, Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing, China.

Correspondence to: Dr Tom F. Lue, 400 Parnassus St Campus Box 0738, Department of Urology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143-0738 (e-mail: tlue@urology.ucsf.edu).

Hydrogen sulfide (H₂S), which is a well-known toxic gas, has recently been recognized as a biological messenger that plays an important role in physiological and pathophysiological conditions. Relatively high levels of H₂S have been discovered in mammalian tissues. It is mainly synthesized by 2 enzymes, including cystathionine β-synthase and cystathionine γ-lyase, which utilize L-cysteine as substrate to produce H₂S. H₂S has been demonstrated to exhibit potent vasodilator activity both in vitro and in vivo by relaxing vascular smooth muscle. Recently, H₂S has been discovered in penile tissue with smooth muscle relaxant effects. Furthermore, other effects of H₂S could play a role in the physiology of erection. Understanding H₂S in the physiology of erection might provide alternative erectile dysfunction strategies for those patients with poor or no response to type 5-phosphodiesterase inhibitors. This review intends to present the H₂S pathway in penile tissue and the potential role of H₂S in the physiology of erections.

Il ruolo del solfuro di idrogeno nella fisiologia dell'erezione peniena

E' stato recentemente dimostrato che il solfuro di idrogeno (H₂S), che è un noto gas tossico, è un messaggero biologico che svolge un ruolo importante in condizioni fisiologiche e fisiopatologiche. Livelli relativamente alti di H₂S sono stati scoperti nei tessuti dei mammiferi. Esso è principalmente sintetizzato da 2 enzimi, che comprendono cistationina β-sintetasi e la cistationina γ-liasi, che impiegano la L-cisteina quale substrato per produrre H₂S. E' stato dimostrato che il H₂S presenta una potente attività vasodilatatrice sia in vitro che in vivo rilassando la muscolatura liscia vascolare. Recentemente il H₂S è stato scoperto nel tessuto penieno con effetti rilassanti sulla muscolatura liscia. Pertanto, gli ulteriori effetti del H₂S potrebbero svolgere un ruolo nella fisiologia dell'erezione. La comprensione del H₂S nella fisiologia dell'erezione potrà concorrere alle strategie alternative per la disfunzione erettile in quei pazienti con scarsa o nulla risposta agli inibitori della 5-fosfodiesterasi. Questa revisione intende presentare la via di azione del H₂S nel tessuto penieno e il potenziale ruolo del H₂S nella fisiologia delle erezioni.

Il commento - Una molecola notoriamente tossica in ragione della sua attività iperossidativa e di disattivazione della attività dei mitocondri (peraltro come altre analoghe molecole quali il NO), che si rivela essere una importante molecola per la gestione (oltre che per funzioni di neurotrasmissione nel cervello e per la sua attività a bassissime dosi come antiossidante) della funzione erettile grazie alla sua azione di rilassamento sulla muscolatura liscia, condizione fondamentale affinché l'erezione abbia luogo, ampiamente presente sia nei vasi penieni che nella struttura dei corpi cavernosi, del corpo spongioso e del glande. Il H₂S agisce, per quanto dimostrato sinora, sia attivando alcuni fattori delle cellule endoteliali sia per liberazione diretta dalle terminazioni nervose; penetrando nelle cellule muscolari lisce, ne genera il rilassamento tramite l'inibizione della 5-fosfodiesterasi (analogamente agli inibitori farmacologici ben noti), ma soprattutto modificando lo stato di polarizzazione (viene portata a condizione di iperpolarizzazione) della membrana muscolare liscia. In altre parole, nella sottile gestione degli equilibri che inducono e mantengono l'erezione, questa molecola agisce insieme al NO nel controllo della formazione e del mantenimento dei livelli di c-GMP, che è il messaggero ultimo per ottenere l'effetto erettile, e con un meccanismo di iperpolarizzazione diretta che consentono il rilassamento della cellula muscolare liscia e quindi l'erezione. Come sottolineano gli autori, il discreto numero di uomini con disfunzione erettile che non rispondono o rispondono poco agli inibitori farmacologici potrebbe presentare uno squilibrio nella gestione del H₂S che ostacolerebbe una adeguata funzione erettile e che quindi la possibilità di agire sul ripristino dell'equilibrio potrebbe dare luogo a utili risultati nella terapia del deficit erettile. Riteniamo che ci vorrà ancora del tempo e che ancora una volta non si può pensare di inseguire i singoli elementi in squilibrio nel sistema per cercare di tamponarne gli effetti negativi (che peraltro nello specifico presumibilmente non si realizzano solo sulla fisiologia dell'erezione), magari presentando l'ennesima molecola da assumere (qualunque ne sia la via di somministrazione) per ripristinare l'erezione perduta. Riteniamo che questi nuovi dati, come quelli presentati nell'articolo sulla relazione delle statine e della funzione genitale ed erettile in particolare, debbano stimolare gli andrologi e gli uomini affetti dalle disfunzioni ad agire per recuperare gli equilibri complessivi lasciando l'intervento farmacologico diretto solo agli accertati casi di carenza di un fattore o dell'altro (sempre che la farmacologia consenta di coprire senza effetti collaterali le carenze e gli squilibri) per il tempo necessario a sbloccare la situazione, tempo che deve essere il più breve possibile... perché ovviamente poi è l'organismo che deve

essere nel suo complesso capace di tornare a gestire le situazioni con equilibrio. Come sempre abbiamo sottolineato è sempre meglio un percorso, magari più lungo, di rimodulazione dello stile di vita (anche supportato da prodotti e azioni che aiutino il recupero dell'equilibrio) che un estemporaneo e comunque instabile rapido risultato con agenti forti apparentemente specifici i cui effetti associati (collaterali) spesso non sono adeguatamente controllabili.