

Effect of HO-1 cDNA-liposome complex transfer on erectile signalling of aged rats

Andrologia 2009;41:176-183; DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00911.x

M. T. ABDEL AZIZ (1), T. MOSTAFA (2), H. ATTA (1), S. MAHFOUZ (3), M. WASSEF (1), H. FOUAD (1), M. KAMEL (1), L. RASHED (1), D. SABRY (1) & O. MOUHAMED (2)

(1) Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; (2) Department of Andrology & Sexology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; (3) Department of Pathology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

Correspondence to: Dr Taymour Mostafa, Department of Andrology & Sexology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt. Tel.: +20 10 515 0297; Fax: +20 22 363 2297; E-mail: taymour1155@link.net

This work aimed to assess the efficacy of haeme oxygenase-1 (HO-1) cDNA-liposome complex transfer as a mediator of erectile signalling in aged rats. One hundred and fifty aged white albino rats were equally divided into five groups: controls, rats receiving lipofectamine, rats receiving intracorporeal HO-1 cDNA-liposome complex, rats receiving HO-1 cDNA-liposome complex plus nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, and rats receiving HO-1 cDNA-liposome complex plus HO inhibitor. Six rats were killed from each group after 12, 24 and 48 h, and after 1 and 2 weeks. In dissected cavernous tissues, the following were assessed: HO-1 gene expression, Western blot for HO-1, HO enzyme activity, cGMP and histopathology. The results showed that HO-1 cDNA-liposome complex transfer led to a significant increase in cavernous tissue HO-1 protein, HO-1 gene expression, HO enzyme activity and cGMP up to 1 week. NOS inhibition exhibited no effect on HO-1 gene enhancement of cavernous tissue, HO enzyme activity or cGMP, whereas inhibition of HO significantly decreased these parameters. Histopathology of cavernous tissue demonstrated a significant dilatation of helicine arteries in HO-1 cDNA-liposome complex treated group after 48 h compared with the controls. It is concluded that HO-1 cDNA-liposome complex transfer augments cavernous tissue cGMP with subsequent sinusoidal relaxation.

Effetto dell'impianto del complesso HO-1 cDNA-liposoma quale segnale per l'erezione nei topi anziani

Lo scopo di questo lavoro fu di testare l'efficacia dell'impianto del complesso eme-ossigenasi-1 (HO-1) cDNA-liposoma quale mediatore del segnale per l'erezione nei topi anziani. Furono divisi in cinque gruppi equivalenti centocinquanta topi albini bianchi anziani: topi di controllo, topi riceventi nei copri cavernosi la lipofectamina, topi riceventi il complesso HO-1 cDNA-liposoma, topi riceventi il complesso HO-1 cDNA-liposoma più un inibitore della della sintasi ossido-nitrica (NOS), topi riceventi il complesso HO-1 cDNA-liposoma più un inibitore della HO. In ogni gruppo furono uccisi sei topi dopo 12, 24 e 48 ore e dopo 1 e 2 settimane. Sul tessuto cavernoso prelevato fu determinata l'espressione del gene HO-1, eseguito il test Western-blot per HO-1, determinata l'attività dell'enzima HO e la quantità del cGMP, eseguita l'analisi istopatologica. I risultati hanno dimostrato che l'impianto del complesso HO-1 cDNA-liposoma induce un significativo incremento nel tessuto cavernoso della proteina HO-1, dell'espressione del gene HO-1, dell'attività dell'enzima HO e della quantità del cGMP sino a 1 settimana. L'inibizione della NOS non ha prodotto effetti sull'aumentata attivazione del gene HO-1 nel tessuto cavernoso, sull'attività dell'enzima HO o sulla quantità del cGMP, mentre l'inibizione della HO diminuì significativamente questi parametri. L'analisi istopatologica del tessuto cavernoso dimostrò una significativa dilatazione delle arterie elicine nel gruppo trattato con il complesso HO-1 cDNA-liposoma dopo 48 ore rispetto ai controlli. Si può concludere che l'impianto del complesso HO-1 cDNA-liposoma aumenta il cGMP nel tessuto cavernoso con il conseguente rilassamento dei vasi sinusoidi.

Il commento - Nonostante sia un lavoro sperimentale, lo proponiamo perché apre nuove vie relative sia alla genesi del deficit erettile da fattori locali del pene e alla relativa prospettiva di procedure diagnostiche specifiche, sia a eventuali possibili terapie per questo genere di deficit erettile in particolare in quei soggetti in cui potrebbe sussistere un difetto genico locale anche legato all'età. E' bene precisare che l'enzima HO-1 è un importante enzima che serve a degradare la molecola dell'eme (quella che trasporta l'ossigeno legato al ferro), presente in tutti i tessuti e fondamentale nel riassorbimento del sangue stravasato nelle lesioni anche microscopiche. In questa azione l'enzima ottiene la liberazione di CO (ossido di carbonio) che agisce sulla produzione del cGMP così come fa il NO (ossido di azoto), dimostrando così una funzione differente da quella principale sinora considerata (è indubbio che tale aspetto funzionale non possa essere considerato come collaterale rispetto alla azione degradativa dell'eme), ma sarà da chiarire se i due processi sono collaborativi o alternativi e come interferiscano tra loro nella induzione della produzione del cGMP. Inoltre il lavoro mette bene in evidenza che i controlli e le vie che mettono il pene in condizioni di erigersi, anche a livello locale, sono complessi e seguono vie differenti, siano esse complementari o alternative, il che potrebbe spiegare la ragione per cui la attuale terapia sintomatologica con gli inibitori della 5-PDE non sempre funziona o cessa di

funzionare nel tempo, particolarmente nei soggetti maturi e anziani in cui il gene per diverse ragioni potrebbe essere non espresso o essere meno attivo. La soluzione dell'impianto del derivato genico operativo (il cDNA) veicolato con una sorta di contenitore (il liposoma) si è dimostrata efficace anche se non stabile e quindi in termini terapeutici ancora molta strada ci sarà da fare per rendere eventualmente stabile nel tempo tale impianto.