

PRIN 2002

LA DISFUNZIONE ERETTILE: MECCANISMI MOLECOLARI E CORRELATI
CLINICI DEL DANNO DELLE STRUTTURE CAVERNOSE GENITALI

(Coordinatore: Andrea Fabbri)

COFINANZIAMENTO TOTALE: 600.000,00 Euro

Il primo progetto di ricerca sull'area delle disfunzioni sessuali ad aver
ottenuto il cofinanziamento dal MIUR nel 2002, e sostenuto dal
contributo liberale di Pfizer Italia.



UniRoma La Sapienza

Andrea Lenzi

Vincenzo Bonifacio

Andrea M. Isidori



UniFirenze

Mario Maggi



UniPisa

Domenico Canale

Enrico Macchia



UniRoma Tor Vergata

Andrea Fabbri

Davide Lauro



UniL'Aquila

Emmanuele A Jannini

**VII CONGRESSO NAZIONALE SIAM
FIRENZE 9-11 Novembre 2002**

OBIETTIVI GENERALI

Ampliare le conoscenze sulla fisiopatologia dell'erezione delle strutture cavernose genitali maschili e femminili, attraverso studi clinici e molecolari condotti in parallelo.

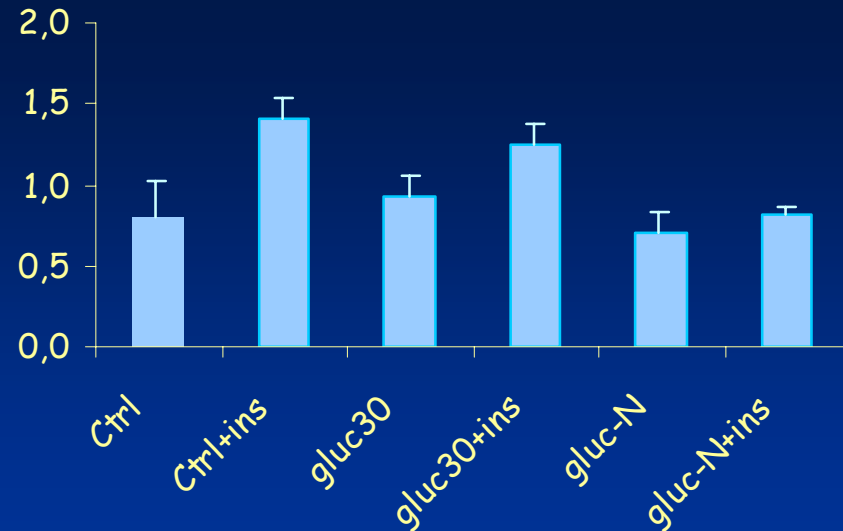
STUDI SPERIMENTALI

- 1) Studiare i meccanismi dell'insulino-resistenza nella patogenesi del danno cellulare in cellule endoteliali e muscolari lisce derivate da corpo cavernoso umano, cellule HUVEC (humblical vein endothelial cells) e AoSM (Aortic smooth muscle cells)
- 2) Localizzazione PDE5 strutture genitali femminili e regolazione della sua espressione
- 3) PDE5i e liquido seminale
- 4) Studiare i meccanismi di regolazione da parte degli steroidi sessuali dell'espressione del gene della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5)

Effetto del Sildenafil sulla fosforilazione di **AKT** basale ed indotta da insulina

pAKT|AKT tot

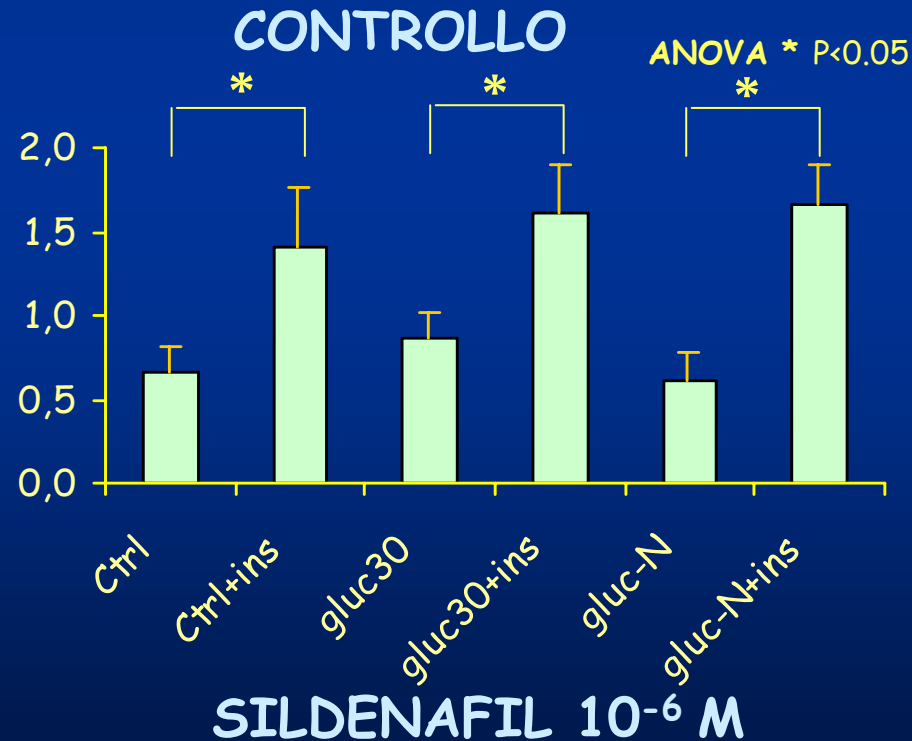
HUVEC 72h



Conclusioni

Il Sildenafil aumenta la sensibilità insulinica sia nelle cellule endoteliali che nelle cellule muscolari lisce di corpo cavernoso

pAKT|AKT tot



ORIGINAL ARTICLE

Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity

D. Canale, C. Caglieresi, C. Moschini, C. D. Liberati, E. Macchia, A. Pinchera and E. Martino

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Pisa, Italy

Conclusions Our normal population, representing subjects from Central Italy, is superimposable on other European populations with regard to (CAGr)n distribution. Hypoandrogenic males have a shift in the frequency distribution towards longer (CAGr)n. Infertile patients are not statistically different from the control group. These findings suggest that, given the same amount of circulating testosterone, as in our hypoandrogenized and control group, the final net androgenic phenotypical effect is due to AR polymorphism.

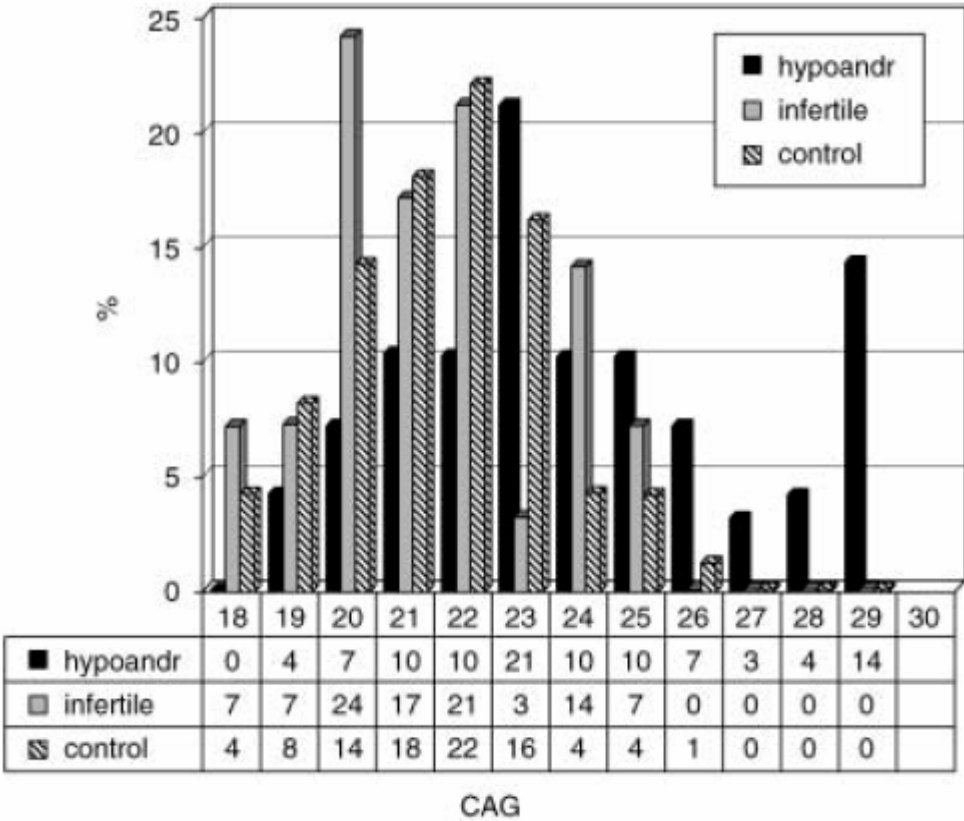
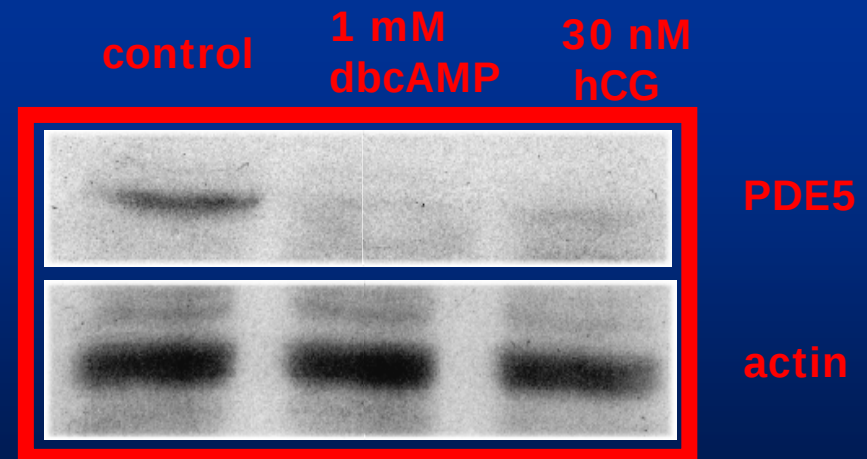
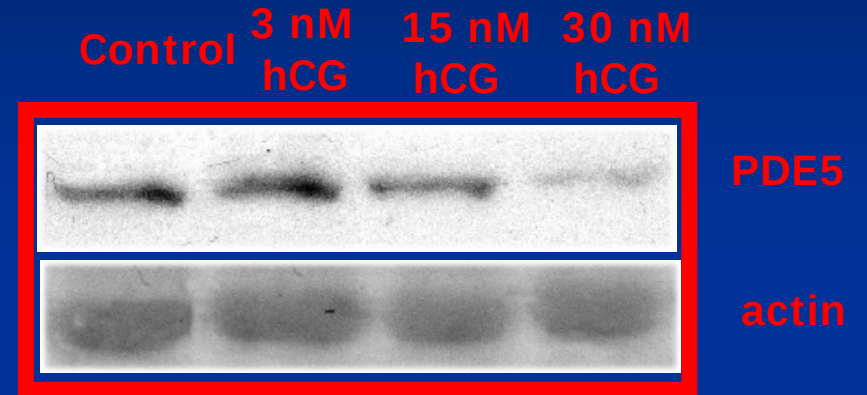
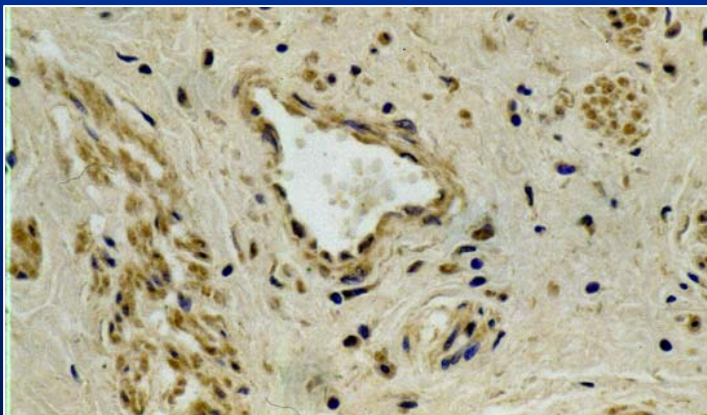
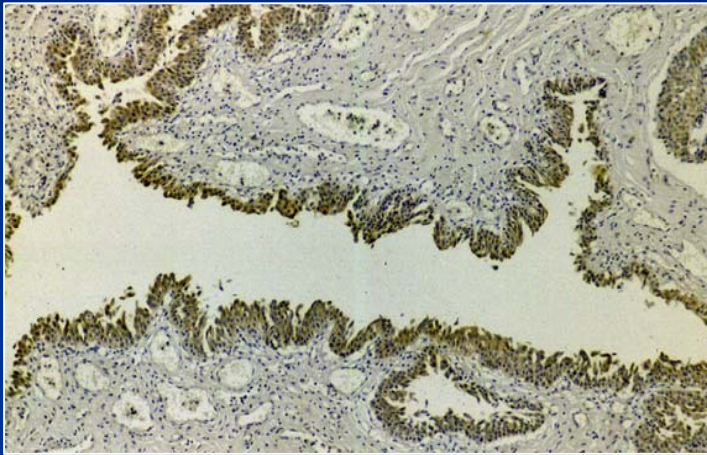


Fig. 1 Frequency distribution of number of CAG repeats among 91 normal controls, 29 hypoandrogenic males and 29 infertile patients. A shift towards

- Espressione della PDE5 nella vagina umana.
- Espressione, localizzazione intracellulare e regolazione della PDE5 nell'utero umano.



Jannini EA, et al, Urology 2002 and JEI 2003.

Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate

Emmanuele A. Jannini, M.D.^a

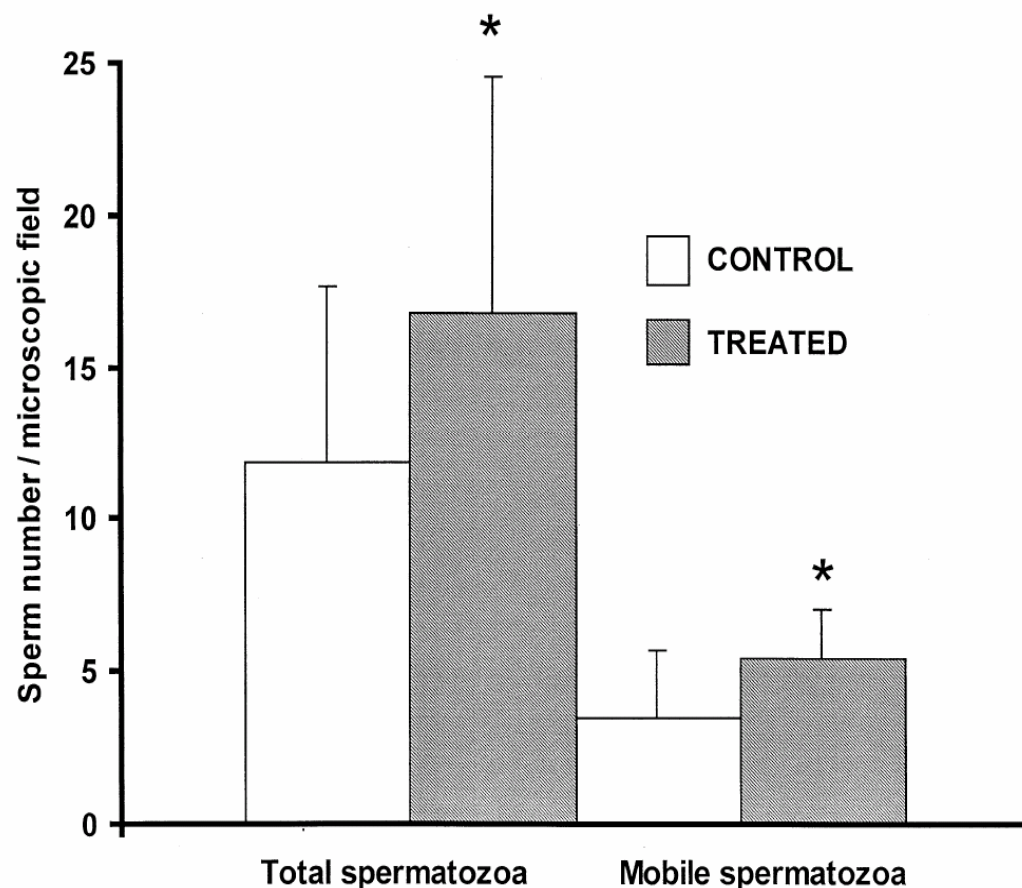
Francesco Lombardo, M.D., Ph.D.^b

Pietro Salacone, M.D.^b

Loredana Gandini, B.Sc.^b

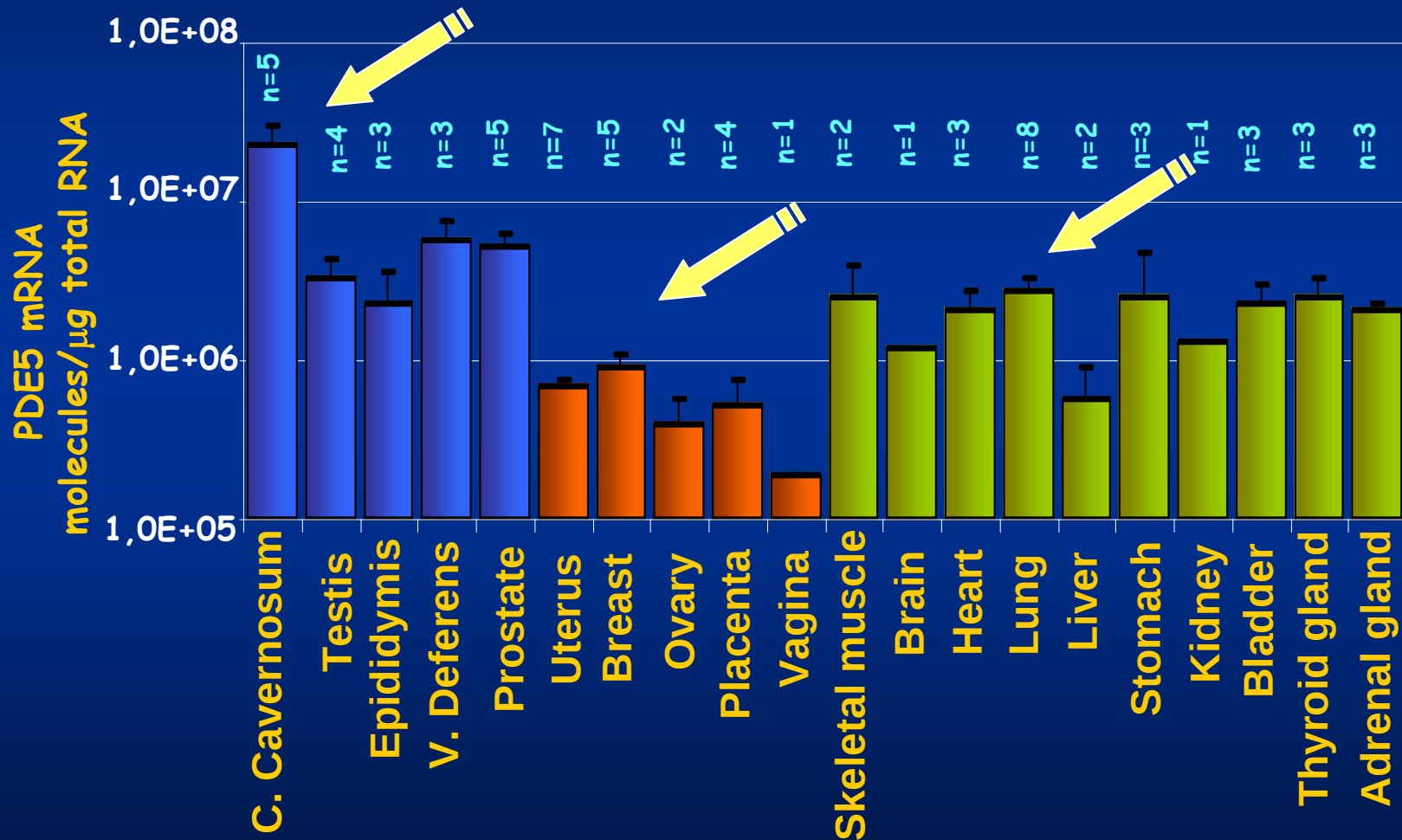
Andrea Lenzi, M.D.^b

Effect of sildenafil (50 mg) administration 1 hour before PCT in 12 volunteers. See text for patients and methods. * $P < .05$.



DISTRIBUZIONE DI mRNA PER PDE5 IN TESSUTI UMANI

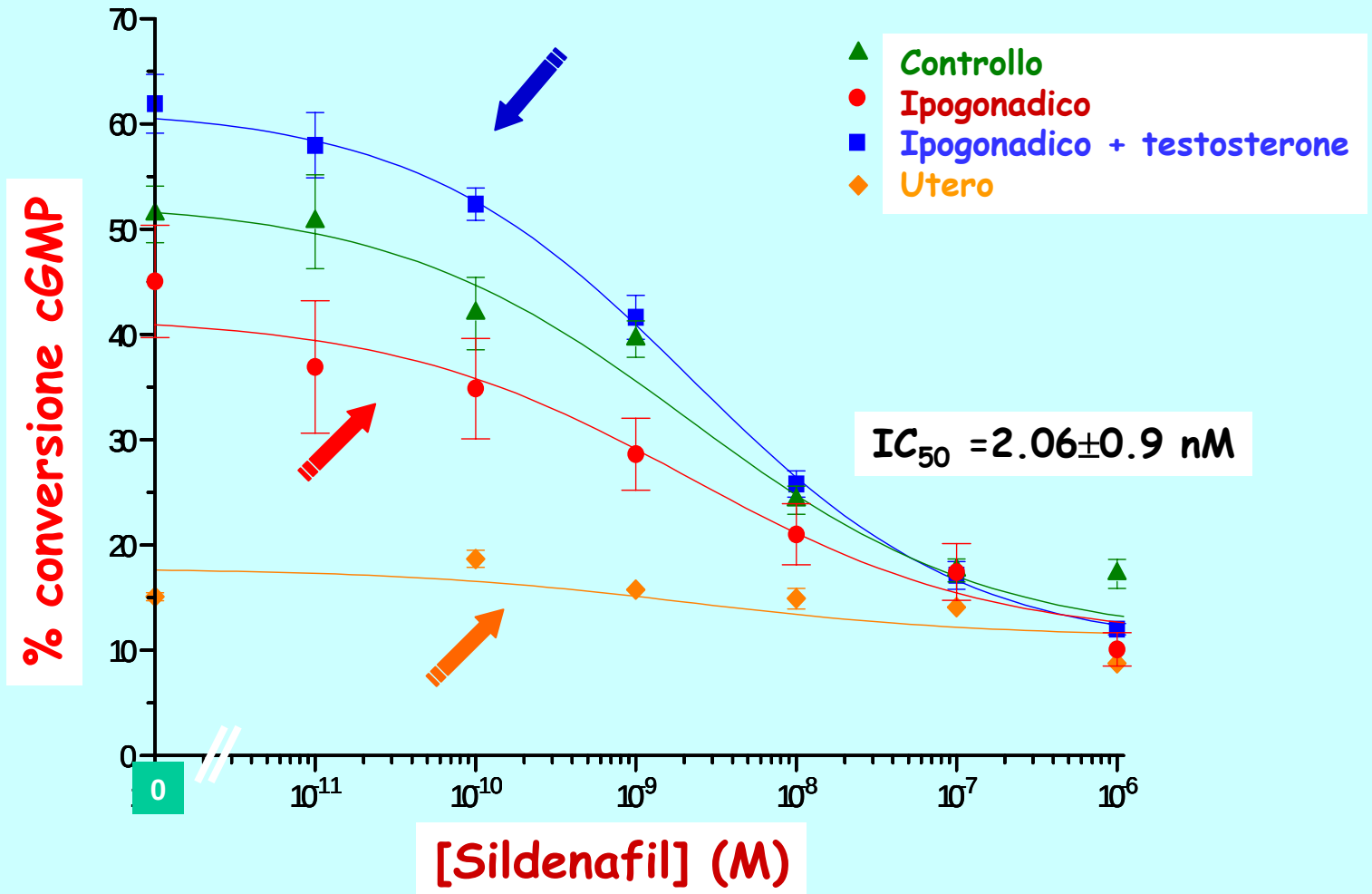
Metodica quantitativa assoluta mediante Real-time RT-PCR



A Morelli, M Maggi et al., Endocrinology 2004

PDE5 nei corpi cavernosi di coniglio

Attività idrolizzante il cGMP



SOMMARIO

Nell'uomo la PDE5 è più abbondante nel CC rispetto agli altri tessuti

La deprivazione androgenica determina:

- minore espressione della PDE5
- minore attività idrolizzante il cGMP
- minore responsività al sildenafil

La somministrazione di
Testosterone reverte tali effetti

La responsività agli inibitori della PDE5
è mediata dal Testosterone

STUDI CLINICI

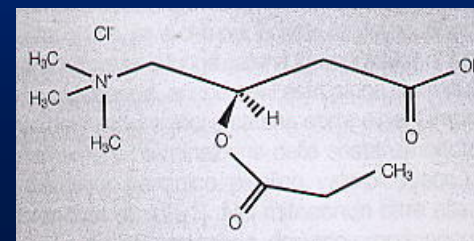
Comorbidità ed Efficacia Terapeutica nella DE Diabete Mellito e Ipogonadismo subclinico

- 1) Realizzare uno studio randomizzato placebo-controllato sugli effetti della terapia con antiossidanti in pazienti con diabete mellito di tipo 2. In particolare valutare gli effetti della somministrazione dell'antiossidante L-propionil-carnitina sulla risposta terapeutica degli inibitori della PDE5
- 2) Valutare gli effetti della terapia sostitutiva con androgeni in soggetti con ipogonadismo lieve e disfunzione erettile, ed in particolare le interazioni tra testosterone e risposta terapeutica agli inibitori della PDE5

Effetti della L-Propionil Carnitina nella DE

- Lo studio pilota mostra che il trattamento cronico con LPC (2g/die) per 60 giorni è in grado di:
 - modificare positivamente alcuni parametri della circolazione periferica.
 - aumentare la risposta clinica allo stimolo con prostaglandina.
 - tali effetti sono più evidenti nei pazienti con DE associata a diabete.

Jannini & Lenzi et al., 2003



Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction

Antonio Aversa*, Andrea M. Isidori†, Giovanni Spera‡, Andrea Lenzi§ and Andrea Fabbri¶

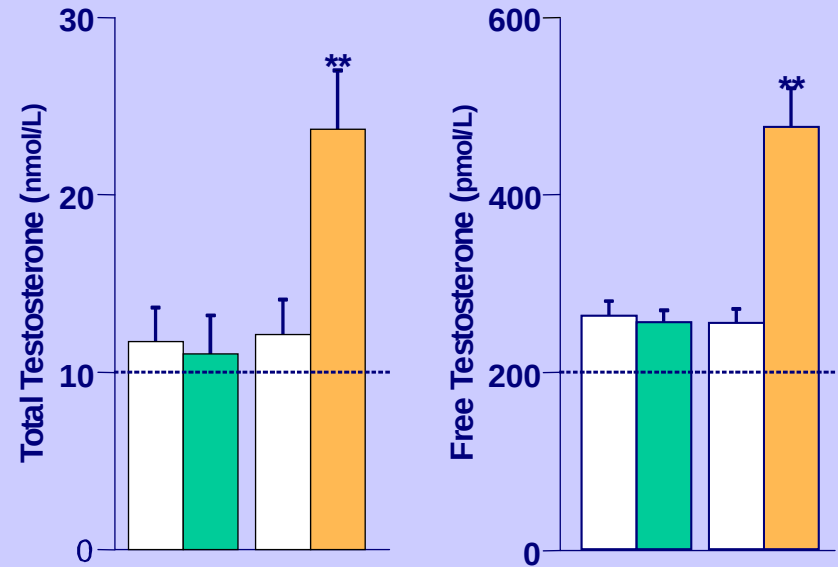
Baseline

P+S: Placebo Patch+Sildenafil (100 mg prn)

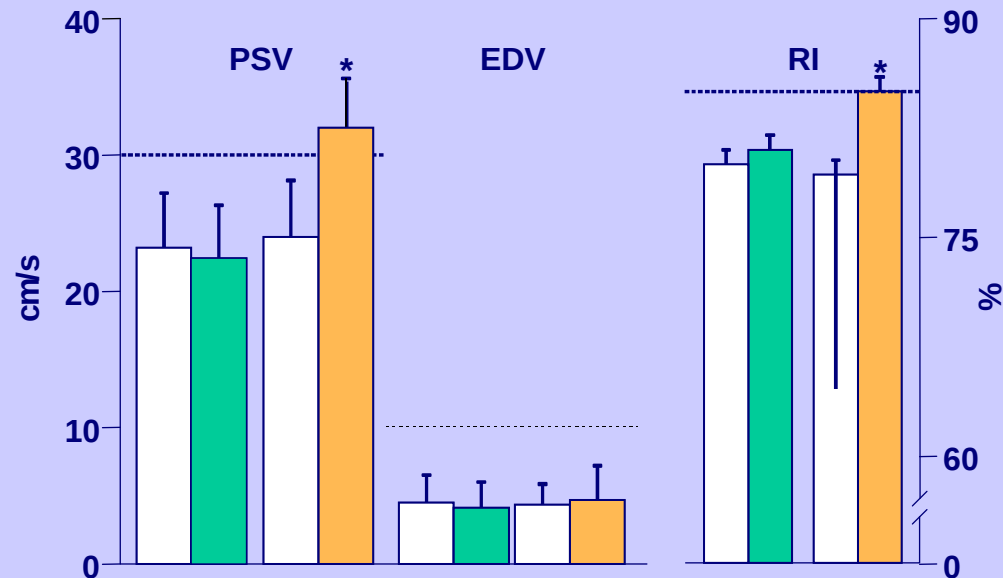
T+S: Testosterone (Androderm 5 mg/day)
+ Sildenafil (100 mg prn)

----- Normal values threshold

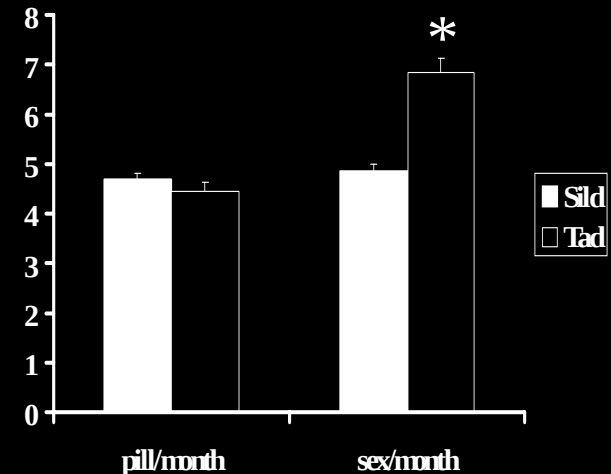
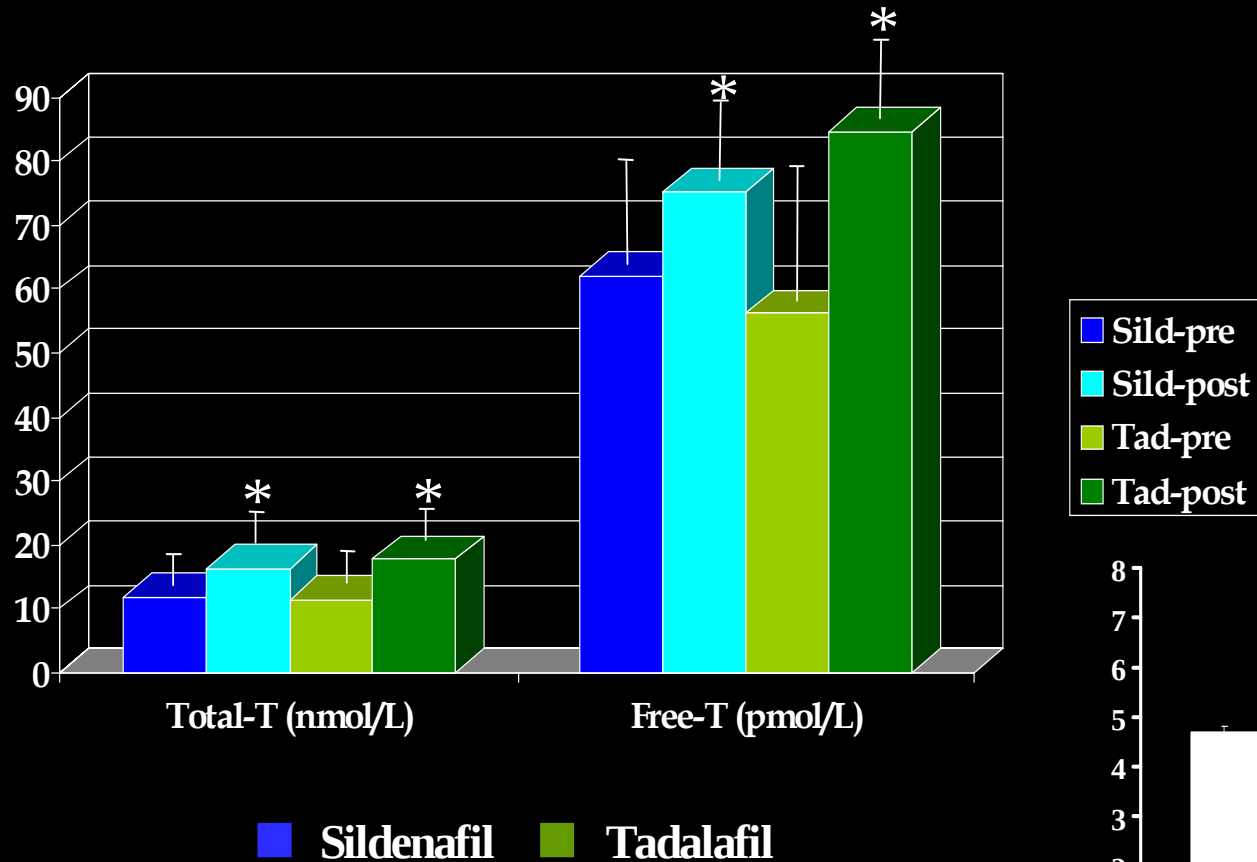
* $p < 0.05$
** $p < 0.01$ } baseline vs. T+S



B



Effetti di Tadalafil vs. Sildenafil per 3 mesi sui livelli di steroidi sessuali (N=74)



ORIGINAL ARTICLE

Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis

Andrea M. Isidori*, Elisa Giannetta*, Daniele Gianfrilli*, Emanuela A. Greco*, Vincenzo Bonifacio*, Antonio Aversa*, Aldo Isidori*, Andrea Fabbrit and Andrea Lenzi†

- ✓ 17 studi randomizzati placebo controllo
- ✓ 656 pazienti [284 T, 284 P e 88 cross-over (età media 57.5 aa, durata trattamento 1-36 mesi)]

L'effetto del Testosterone sulla funzione erettile, ma non sulla libido, e' inversamente correlato ai livelli basali di testosterone

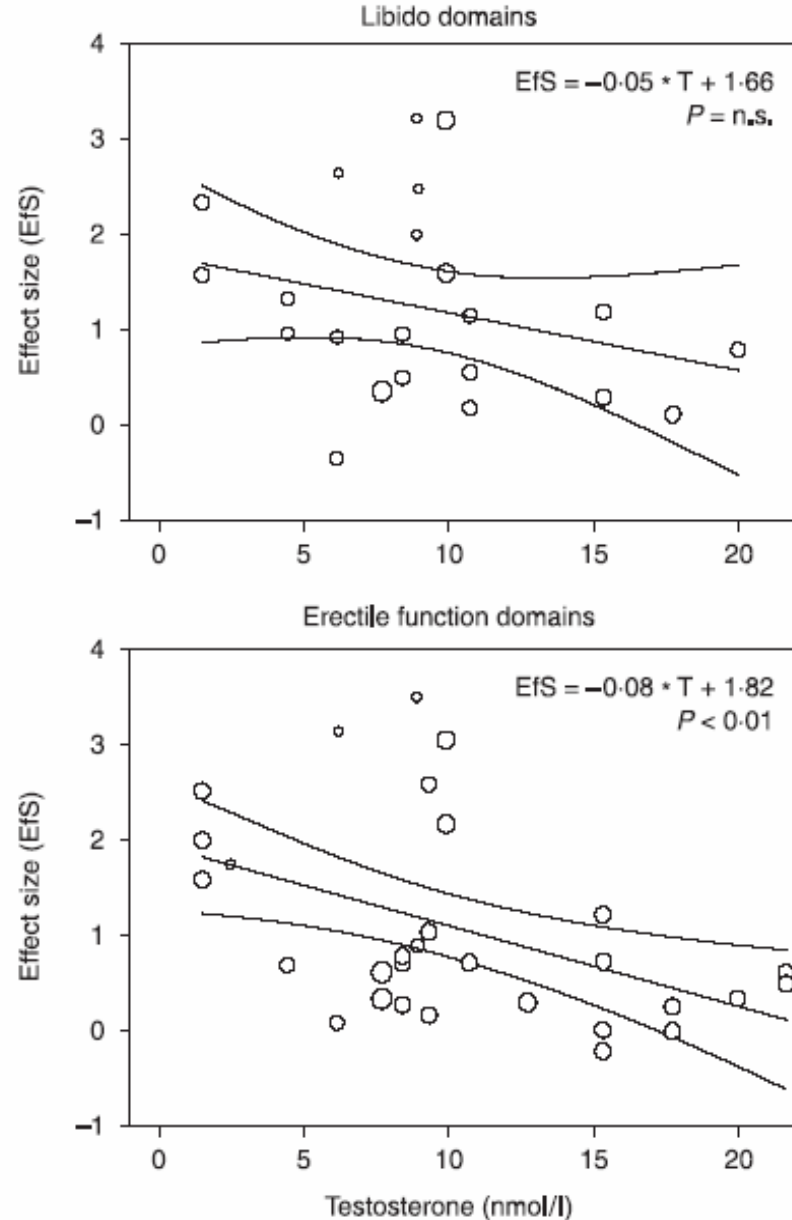
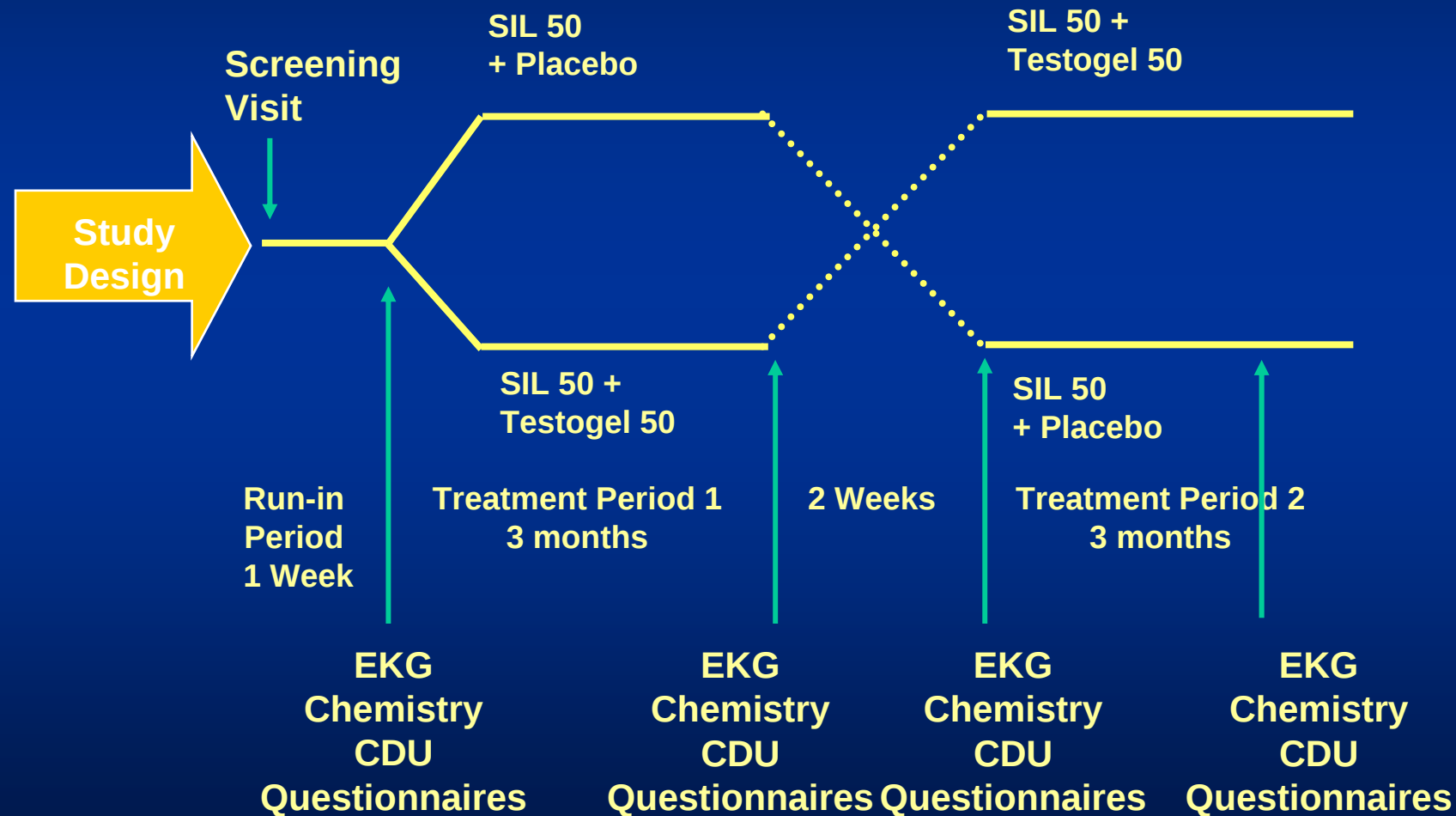


Fig. 3 Bubble plot showing the meta-regression analysis of the effects of testosterone on different domains of sexual function according to the baseline testosterone value of the study population. The size of the circle is inversely related to the variance of the study. The solid lines represent the linear regression and its 95% confidence interval for testosterone only.

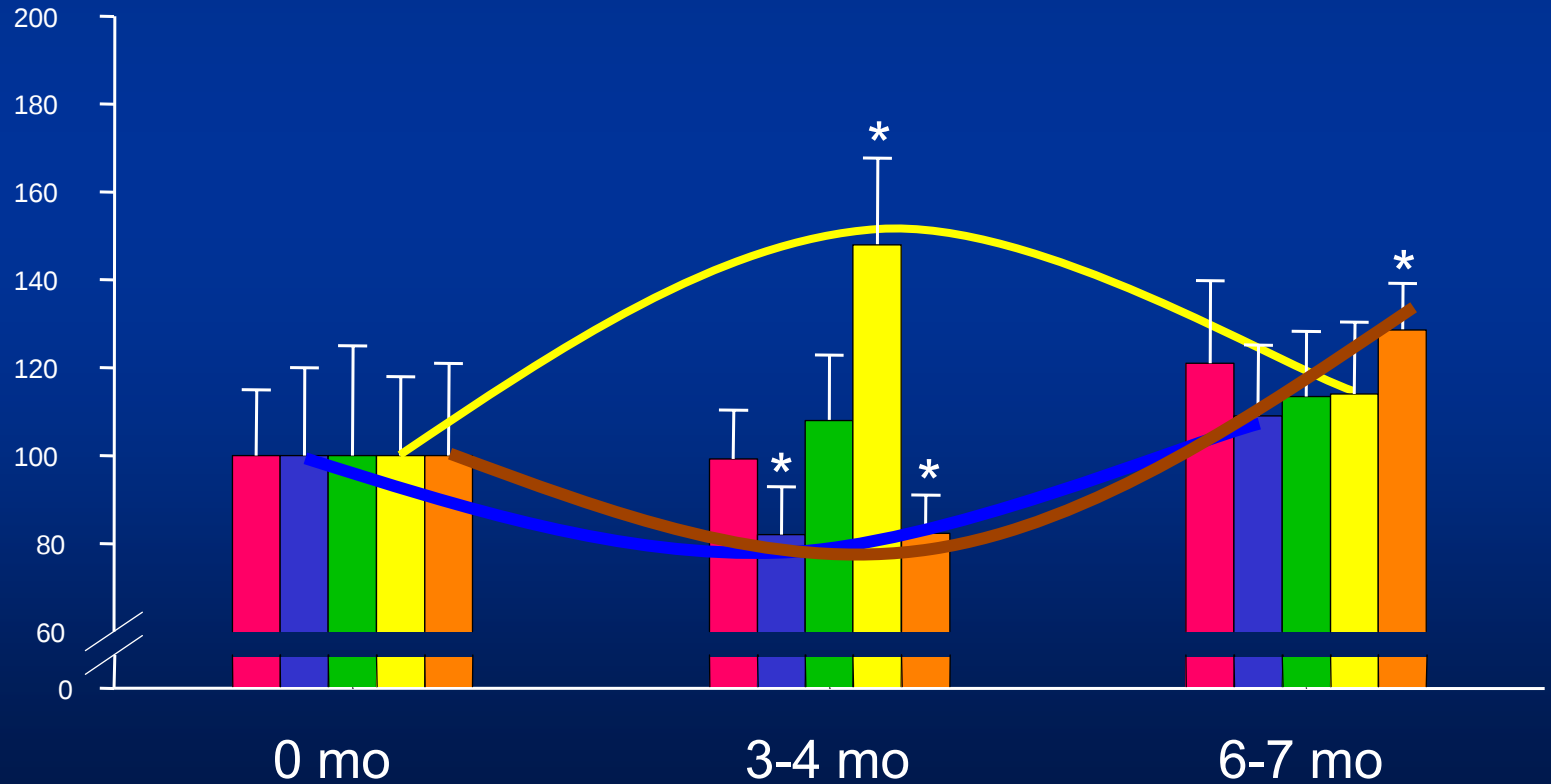
Studi clinici in fase di elaborazione





Percentage change and variability

IL-12
IL-1B
IL-6
IL-10
TNF-a



PRIN 2002-2004

PRINCIPALI LAVORI SU RIVISTE A DIFFUSIONE INTERNAZIONALE

1. Isidori AM, Greco EA, Aversa A. Androgen deficiency and hormone replacement therapy. Eur Urol. Update Series, 2005.
2. Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, Fabbri A. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. Eur Urol. 2004 May;45(5):535-8.
3. Morano S. Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction. J Endocrinol Invest 26 (suppl n. 3):65-69, 2003
4. Morano S, Cipriani R, Cerrito MG, Santangelo C, Vasaturo F, Pantellini F, Sensi M, Guidobaldi L, Scarpa S, Di Mario U. Angiotensin converting enzyme inhibitors modulate high glucose induced extracellular matrix changes in mouse glomerular epithelial cells. Nephron Exp Nephrol 95(1):e30-e35, 2003
5. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (including Morano S). Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and physiological factors. J Urol, vol 169: 142
6. Aversa A, Isidori AM, Gianfrilli D, Greco EA, Graziottin A, Zizzo G, Lenzi A, Fabbri A. Are subjects with erectile dysfunction aware of their condition? Results from a retrospective study based on an Italian free-call information service. J Endocrinol Invest. 2004 Jun;27(2):198-206.
7. Aversa A, Isidori AM, Fabbri A. 'The limited practical value of color Doppler sonography in the differential diagnosis of men with erectile dysfunction' by Slob et al: a different point of view. Int J Impot Res. 2003 Oct;15(5):385-6.
8. A. Lenzi, F. Lombardo, P. Salacone, L. Gandini, E.A. Jannini: "Stress, sexual dysfunctions, and male infertility." J Endocrinol Invest, 26 (suppl.):72-76, 2003.
9. G. D'Amati, C.R.T. Di Gioia, L. Proietti Pannunzi, D. Pistilli, E. Carosa, A. Lenzi, E.A. Jannini: "Functional anatomy of the human vagina." J Endocrinol Invest, 26 (suppl.): 92-96, 2003.
10. E.A. Jannini, A. Lenzi, G. Wagner: "New perspectives in the pharmacotherapy of erectile dysfunction. I drugs" The Investigational Drugs Journal, 6:1165-1172, 2003.
11. E.A. Jannini, F. Lombardo, P. Salacone, L. Gandini, A. Lenzi: Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. Fertil. Steril., 81:705-707, 2003.
12. E.A. Jannini, F. Lombardo, P. Salacone, L. Gandini, A. Lenzi: Phosphodiesterase Type 5 inhibitor therapy for sexual dysfunction induced in male infertility. Am. J. Urol. Rev., 2:451-456, 2004. (Editorial Comment by B.R. Gilbert: ibidem, p. 457-460).
13. E. Carosa, P. Martini, F. Brandetti, S.M. Di Stasi, F. Lombardo, A. Lenzi, E.A. Jannini: Type V phosphodiesterase inhibitor treatments for erectile dysfunction increase testosterone levels. Clin. Endocrinol. 61, 382-386, 2004.

- 14.A. Bultrini, E. Carosa, E.M. Colpi, G. Poccia, R. Iannarelli, D. Lembo, A. Lenzi, E.A. Jannini: Possible correlation between type 1 diabetes mellitus and female sexual dysfunction: case report and literature review. *J. Sex. Med.*, 1: 337-340, 2004.
- 15.D. Canale; C. Caglieresi; C. Moschini; C.D. Liberati; Macchia E.; A. Pinchera; E. Martino (2005). Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clinical Endocrinology* 63: 356-361, 2005
- 16.D. Canale; C. Caglieresi; C. Moschini; C. D. Liberati; G. Morelli; E. Macchia.; C. Selli; A. Pinchera and E. Martino (2005). "Absence of Insulin-like factor 3 gene somatic mutations in testicular cancer". *International Journal of Andrology*: 2005
17. Granchi S, Vannelli GB, Vignozzi L, Crescioli C, Ferruzzi P, Mancina R, Vinci MC, Forti G, Filippi S, Luconi M, Ledda F, Maggi M. Expression and regulation of endothelin-1 and its receptors in human penile smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod* 2002, 8:1053-64.
18. Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R, Maggi M. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003, 15:210-20.
19. Filippi S, Crescioli C, Vannelli GB, Fazzini A, Natali A, Riffaud JP, Maggi M, Ledda F. Effects of NCX 4050, a new NO donor, in rabbit and human corpus cavernosum. *Int J Androl* 2003, 26:101-8.
20. Filippi S., Marini M., Vannelli G.B., Crescioli C., Granchi S., Vignozzi L., Luconi M., Ferruzzi P., Morelli A., Forti G. , Ledda F. & Maggi M. Effects of hypoxia on endothelin-1 sensitivity in the corpus cavernosum. *Mol Hum Repr* 2003, 9: 765-74.

21. Morelli A, Filippi S., Mancina R., Luconi M., Vignozzi L., Marini M., Orlando C., Vannelli G.B., Aversa A., Natali A., Forti G., Giorgi M., Jannini E.A., Ledda F. & Maggi M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 2004, 145:2253-63.
22. Vignozzi L, Vannelli GB, Morelli A, Mancina R, Marini M, Ferruzzi P, Crescioli C, Luconi M, Donati S, Fisher AD, Baldi E, Filippi S, Forti G, Maggi M. Identification, characterization and biological activity of oxytocin receptor in the developing human penis. *Mol Hum Reprod* 2004, Dec 10; [Epub ahead of print]
23. Zhang X-H, Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, Mancina R, Luconi M, Donati S, Marini M, Vannelli GB, Forti G, Maggi M. Identification, localization and functional in vitro and in vivo activity of oxytocin receptor in the rat penis. *J. Endocrinol* 184: 567-576, 2005
24. Mancina R., Filippi S., Marini M., Morelli A., Vignozzi L., Salonia A., Montorsi F., Mondaini N., Vannelli G.B., Donati S., Lotti F., Forti G., Maggi M.. Expression and functional activity of phosphodiesterase type 5 in human and rabbit vas deferens. *Mol Hum Reprod* 2005 Jan 7; [Epub ahead of print]
25. Isidori A.M.; Giannetta E.; Gianfrilli D.; Bonifacio V.; Aversa A.; Isidori A.; Fabbri A.; Lenzi A. (2005). Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63: 381-394, 2005
26. Isidori A.M.; Giannetta E.; Greco E.A.; Gianfrilli D.; Bonifacio V.; Isidori A.; Lenzi A.; Fabbri A. (2005). Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in aging men: results in a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63: 280-293, 2005

If totale = 78.47

If medio = 3.2

Grazie a tutti i componenti delle U.O.



PRIN 2005

EFFETTO DEI PDE5i SULLA FUNZIONE SESSUALE, ENDOCRINA
E VASCOLARE

(Coordinatore: Andrea Lenzi)

UniRoma La Sapienza

Andrea Lenzi

Vincenzo Bonifacio

Andrea M. Isidori



UniFirenze

Mario Maggi



UniPisa

Domenico Canale

Enrico Macchia

UniRoma Tor Vergata

Andrea Fabbri

Davide Lauro



UniL'Aquila

Emmanuele A Jannini