



Effects of D-004 plus Finasteride on Prostate Hyperplasia Induced with Testosterone in Rats

Vivian MOLINA *, Lourdes ARRUZAZABALA, Daisy CARVAJAL & Rosa MÁZ

Centre of Natural Products, National Centre for Scientific Research (CNIC),
Ave 25 and 158, P.O 6880 Cubanacán, Havana City, Cuba

SUMMARY. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the main cause of lower urinary tract symptoms in older men. Finasteride, a prostate 5α -reductase inhibitor, is a therapeutic agent widely used for BPH. D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, prevents prostate hyperplasia (PH) induced with testosterone (T), not with dihydrotestosterone (DHT) in rodents. This study was undertaken to evaluate whether the combined therapy with D-004 + finasteride could induce additional benefits on T-induced PH in rats compared with the respective monotherapies. Firstly, we assessed the dose-effect relation of finasteride on this model, for which rats were randomly distributed in six groups (10 rats/group). A negative control group injected with soy oil s.c, and five groups injected with T (3 mg/kg, s.c): a positive control treated only with the vehicle and four groups treated with finasteride (0.5, 1, 3, and 10 mg/kg). Later on, the putative interaction between D-004 and finasteride was investigated, for which rats were randomly allocated in five groups (10 rats/group): a negative control, treated with the vehicle, and four treated with T: a positive control and three groups treated with finasteride (0.5 mg/kg), D-004 (200 mg/kg) and combined therapy D-004 200 mg/kg + finasteride 0.5 mg/kg, respectively. All treatments were administered for 14 days. Bodyweight was controlled weekly. At study completion, prostates were weighed. Finasteride (0.5 - 10 mg/kg) significantly and doses dependently inhibited prostate increase, inhibitions ranging from 45.8% to 100%. Combined therapy inhibited prostate enlargement in 63.7%, the reduction on prostate weight being significant versus the positive control and each monotherapy, which at the doses tested inhibited prostate weight increase by 32.9% (D-004 200 mg/kg) and 30.6% (finasteride 0.5 mg/kg). In conclusion, combined therapy with minimal effective doses of both D-004 and finasteride in this model induced additional benefits in preventing T-induced prostate enlargement compared with each treatment administered alone.

RESUMEN. "Efectos de la Terapia Combinada del D-004 y el Finasteride sobre la Hiperplasia de Próstata inducida por Testosterona en Ratas". La hiperplasia prostática benigna (HPB) es la causa principal de los síntomas molestos del tracto bajo urinario en el hombre adulto. El finasteride, un inhibidor de la enzima 5α -reductasa prostática es un agente terapéutico ampliamente utilizado en la HPB. El D-004, un extracto lipídico obtenido del fruto de *Roystonea regia*, previene la hiperplasia de próstata inducida con testosterona (T) pero no con dihidrotestosterona (DHT) en roedores. Este estudio fue realizado con el objetivo de evaluar si la terapia combinada con D-004 + finasteride puede inducir beneficios adicionales sobre la hiperplasia de próstata inducida por T en ratas comparada con las respectivas monoterapias. Primeramente, se ensayó la relación dosis-efecto del finasteride en este modelo, para lo cual las ratas fueron distribuidas en seis grupos (10 ratas/grupo). Un grupo control negativo inyectado con aceite de soya s.c, y cinco grupos inyectados con T (3 mg/kg, s.c): un grupo control positivo tratado solo con el vehículo y cuatro grupos tratados con finasteride (0.5, 1, 3, and 10 mg/kg). Seguidamente, se investigó la posible interacción entre el D-004 y el finasteride, para lo cual las ratas fueron aleatoriamente distribuidas en cinco grupos (10 ratas/grupo): un grupo control negativo, tratado con el vehículo, y cuatro tratados con T: un control positivo y tres grupos tratados con finasteride (0,5 mg/kg), D-004 (200 mg/kg) y terapia combinada de D-004 200 mg/kg + finasteride 0,5 mg/kg, respectivamente. Todos los tratamientos fueron administrados durante 14 días. Se controló el peso corporal semanalmente. Al finalizar el período de tratamiento, las próstatas fueron pesadas. El tratamiento con finasteride (0,5-10 mg/kg) inhibió de modo significativo y dependiente de la dosis el incremento del tamaño de la próstata, en un rango de 45,8% hasta 100%. La terapia combinada inhibió el crecimiento de la próstata en un 63,7%, siendo significativa con relación al control positivo y a cada monoterapia, las cuales inhibieron el incremento del peso de las próstatas en un 32,9% (D-004 200 mg/kg) y 30,6% (finasteride 0,5 mg/kg). En conclusión, la terapia combinada con dosis efectivas mínimas de D-004 y finasteride en este modelo indujo beneficios adicionales en prevenir el alargamiento de la próstata inducido por T comparado con cada tratamiento administrado de forma separada.

KEY WORDS: D-004, Finasteride, Prostatic hyperplasia, Rats.

PALABRAS CLAVE: D-004, Finasteride, Hiperplasia prostática, Ratas.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: vivian.molina@cnic.edu.cu