

Molecular mechanisms that could contribute to prolonged effectiveness of PDE5 inhibitors to improve erectile function

Int J Impot Res 2008;20:333–342; DOI:10.1038/ijir.2008.4;

SH FRANCIS, GZ MORRIS AND JD CORBIN

Department of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

Correspondence to: Professor SH Francis, Department of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, 21st and Garland, Nashville, TN 37232-0615, USA. E-mail:

Sharron.francis@vanderbilt.edu

Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in penile vascular smooth muscle cells (VSMC) plays a key role in promoting penile erection. Phosphodiesterase-5 (PDE5) in VSMC breaks down cGMP to counter this effect. Sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) and tadalafil (Cialis), treatments for erectile dysfunction, inhibit PDE5 action. Many men with erectile dysfunction have improved erectile function after plasma inhibitor concentration falls below therapeutic levels. Maximum effect plus onset and duration of action of inhibitor determines its efficacy. The rate and extent of cellular drug accumulation and efflux of drug from smooth muscle cells plus persistence of drug effects in these cells impact these parameters. We propose possible molecular mechanisms that could account for prolonged action of PDE5 inhibitors including (1) persistence of biochemical effects after inhibitor is cleared from cells, and (2) retention of drug in VSMC beyond plasma clearance.

Il meccanismo molecolare che potrebbe contribuire all'efficacia prolungata degli inibitori della PDE5 nel miglioramento della funzione erettile

La guanosina monofosfato ciclica (cGMP) nelle cellule muscolari lisce vascolari del pene (VSMC) gioca un ruolo chiave nel promuovere l'erezione peniena. La fosfodiesterasi 5 (PDE5) nelle VSMC abbatte la cGMP per neutralizzare questo effetto. Il Sildenafil (Viagra), il Vardenafil (Levitra) e il Tadalafil (Cialis), trattamenti per la disfunzione erettile, inibiscono l'azione della PDE5. Molti uomini con disfunzione erettile hanno migliorato la funzione erettile dopo la caduta sotto i livelli terapeutici della concentrazione dell'inibitore nel plasma. L'efficacia dell'inibitore è determinata dall'effetto massimo oltre l'effetto iniziale e la durata di azione. Il tasso e l'estensione della accumulazione cellulare del farmaco e il suo efflusso dalle cellule muscolari lisce oltre la persistenza degli effetti del farmaco in queste cellule agiscono fortemente su questi parametri. Proponiamo dei possibili meccanismi molecolari che potrebbero giustificare l'azione prolungata degli inibitori della PDE5 che comprendono (1) la persistenza degli effetti biochimici dopo la rimozione dell'inibitore dalle cellule e (2) la ritenzione del farmaco nelle VSMC oltre la scomparsa plasmatica.

Il commento – Dopo molti anni dall'introduzione sul mercato e nella terapia della disfunzione erettile dei vasodilatatori agenti con l'inibizione della PDE5, con la larga diffusione del suo impiego a torto o a ragione con schemi dai più rigidi ai più fantasiosi, con l'impiego anche nella popolazione più giovane a scopo puramente ricreazionale, dopo che le medesime molecole sono spinte anche in impieghi per i deficit o le alterazioni della perfusione vascolare o delle disfunzioni non vascolari più diversi (dall'ischemia cardiaca alla ipertensione polmonare, dall'ictus cerebrale alla malattia di Raynaud, dalle disfunzioni motorie urinarie alle disfunzioni cognitive, ecc.) emergono fatti che dimostrano quanto poco le molecole in gioco siano state studiate nel loro meccanismo di azione, la cui comprensione completa consente di determinare i corretti ambiti di azione e di poter controllare gli effetti in relazione al tempo e alla quantità di somministrazione e la permanenza degli effetti alla sospensione della somministrazione del farmaco, ovvero quanto e per quanto tempo possa incidere l'azione del farmaco anche una volta che sia scomparso dall'organismo. La revisione della letteratura sulla problematica svolta dagli autori non riesce a dare la soluzione della questione; rimane solo certo il primario meccanismo di azione, ovvero il legame con il sito di catalitico della PDE5 con altissima affinità (basti pensare, come riportato nello studio, che gli inibitori agiscono con concentrazioni di 0.2-4 nM, mentre la cGMP richiede concentrazioni di 2.5 μM, cioè si legano all'enzima PDE5 da 1000 a 10000 volte di più della molecola naturale). Cosa poi accada realmente nelle cellule muscolari lisce sia agli inibitori che all'enzima e alla attivazione o disattivazione della cascata regolativa di azione... si brancola nel buio. In più nessuno sa cosa accada alla cGMP in accumulo per mancato impiego, con quali modalità venga inattivato. Il lavoro pone in evidenza due possibili modalità che tuttavia non riescono a spiegare comunque tutto il processo, ma ad oggi nessuno sa quale delle sia la più probabile, in ogni caso ne tralascia poi altre tra cui la non meno importante relativa alla retroregolazione della persistenza della cGMP sulla produzione del NO (ossido nitrico) che è la molecola necessaria ad innescare la produzione della cGMP. Possiamo concludere queste osservazioni sostenendo (ma lo fanno anche gli autori dello studio) che ancora molto c'è da fare per comprendere i meccanismi erettili e la loro regolazione e che sia sempre molto azzardato affermare la possibilità dell'uso indiscriminato degli inibitori della PDE5. Molecole così potenti devono essere impiegate

solo quando strettamente necessario e con il massimo monitoraggio, pena la perdita di controllo dei loro effetti nel tempo e nell'organismo: meno che mai devono essere impiegate in modo ricreazionale come ancora fortunatamente non molti ma comunque troppi uomini di ogni età, anche molto giovani, tendono a fare.