

A família das fosfodiesterases

J. La Fuente*, Estevão L.**, J. Soares*, Alcino O.*, A. Pimenta***

Serviço de Urologia – Hospital Geral de Santo António

* Assistente Hospitalar

** Interno Complementar

*** Director de Serviço

Correspondência: J. La Fuente de Carvalho – Serviço de Urologia – Hospital Geral de Santo António – Largo da Escola Médica – 4000 Porto

Sumário

No corpo cavernoso humano as acções biológicas do GMPc, aumentado em consequência da activação da guanililciclase pelo óxido nítrico, terminam por efeito das fosfodiesterases (PDE). Habitualmente, têm sido caracterizadas várias famílias de PDE em função do substrato específico e do perfil inibitório.

No corpo cavernoso o maior metabolizante do GMPc é a PDE do tipo V. Os agentes que possam inibir esta PDE V têm a capacidade de potenciar a fisiologia normal da erecção, porque aumentam a quantidade de GMPc disponível para relaxar o corpo cavernoso.

Palavras chave: Fosfodiesterases; Disfunção eréctil, guanosina-3'-5' monofosfato ciclico (GMPc)

Summary

In the corpus cavernosum human the biological actions of GMPc elevated as a consequence of Nitric Oxide (NO) activation of guanylate cyclase, are terminated by cyclic nucleotide phosphodiesterase enzymes (PDE). Currently, can be characterized different families of PDE on the basis of substrate specificity and inhibitor profile.

In the corpus cavernosum the major GMPc metabolizing PDE is the PDE V. The agents that inhibit the PDE V have the ability to augment the normal physiological pathway erection by increasing the amount of GMPc available for relaxing the corpus cavernosum.

Key words: Phosphodiesterases; erectile dysfunction, guanosina-3'-5' monofosfato ciclico (GMPc)

O óxido nítrico (NO) libertado pelas terminações nervosas NANC e endotélio vascular difunde-se nas células musculares lisas do tecido cavernoso, onde actua directamente com a enzima guanililciclase para aumentar as concentrações intracelulares de cGMP. O relaxamento do músculo liso trabecular induzido por esta via do cGMP é, igualmente, potenciado por

concentrações intracelulares elevadas de cAMP, libertadas pela via mediada pela prostaglandina E₁, pelo Peptídeo Intestinal Vasoactivo (VIP) e pelo Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP).

Ao contrário, do que ocorre com muitas outras substâncias reguladoras do relaxamento do músculo

liso, como sejam os prostanóides, o Peptideo Intestinal Vasoactivo, os neurotransmissores (acetilcolina; noradrenalina), o NO não necessita dum receptor-específico na membrana celular para exercer o seu efeito relaxante. O NO atravessa com facilidade a membrana celular, liga-se à enzima guanililciclase (GC), e produz uma alteração conformacional na molécula para aumentar a sua actividade. A activação da guanililciclase estimula a conversão da guanosina -5'- trifosfato (GTP) em guanosina-3', 5'-monofosfato ciclico (GMPc). A acumulação de GMPc intracelular vai dar origem a uma cascata de acontecimentos, cujo resultado final é a diminuição do cálcio livre, intracelular, e consequente relaxamento do músculo liso trabecular (fig 1):

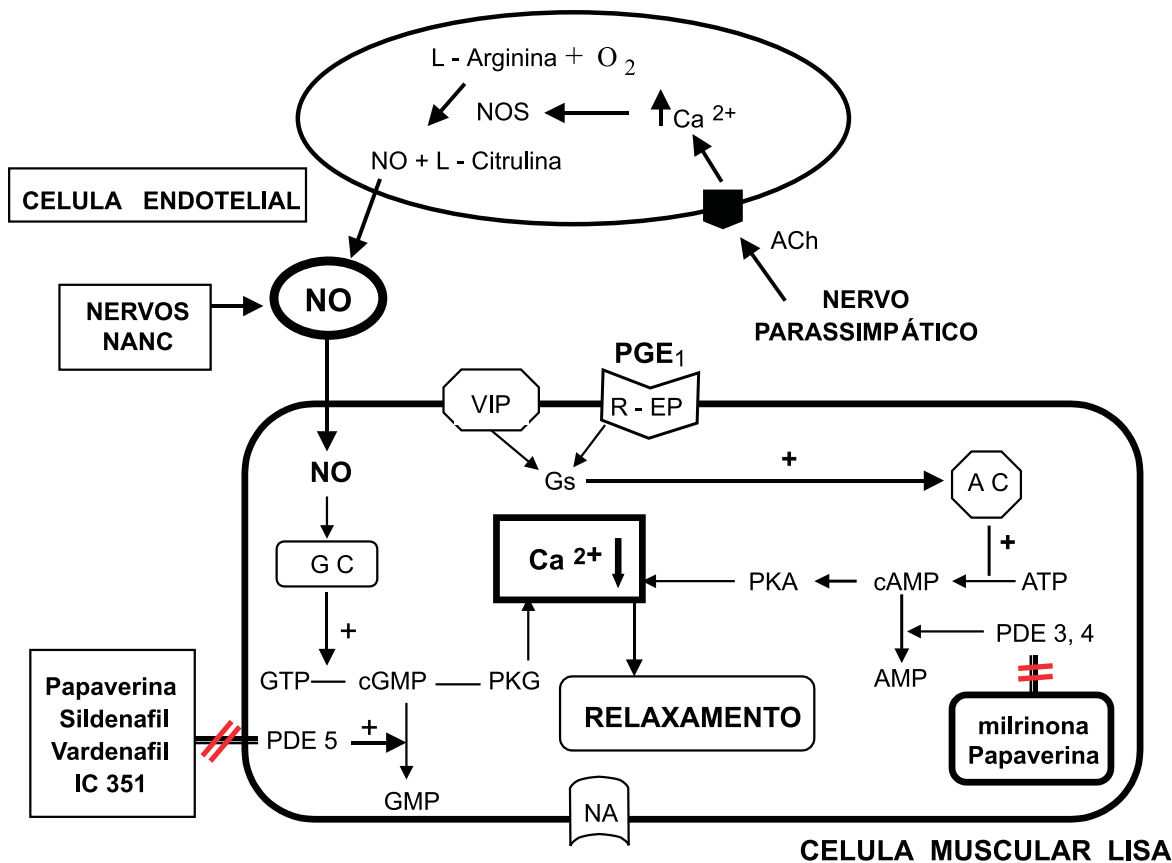
- 1) activação da proteína quinase G (PKG)
- 2) activação dos canais iónicos dependentes do cGMP, que reduzem o Ca^{2+} intracelular.

- 3) abertura dos canais de K^+ que ocasiona a hiperpolarização intracelular
- 4) O óxido nítrico activa a bomba de Na^+ / K^+ ATPase da membrana celular, a qual aumenta o potencial de membrana das células musculares lisas

A actividade do GMPc termina devido à hidrólise do próprio GMPc, para guanosina trifosfato (GTP) por efeito de enzimas da família das Fosfo-diesterases (PDE). Estas constituem um grupo de enzimas intracelulares envolvidas na hidrólise do cAMP e o cGMP, para 5' AMP e 5' GMP, e por este mecanismo inibem o relaxamento da célula muscular lisa. Foram descobertas, até ao momento, 11 famílias diferentes de PDEs no organismo, cada uma delas apresenta acções específicas no tonus vascular desse órgão.

TIPOS de FOSFODIESTERASES

IA	II	IIIA	IVA	V	VI	VIIA	VIII	IX	X	XI
IB		IIIB	IVB			VIIIB				
IC			IVC							
			IVD							



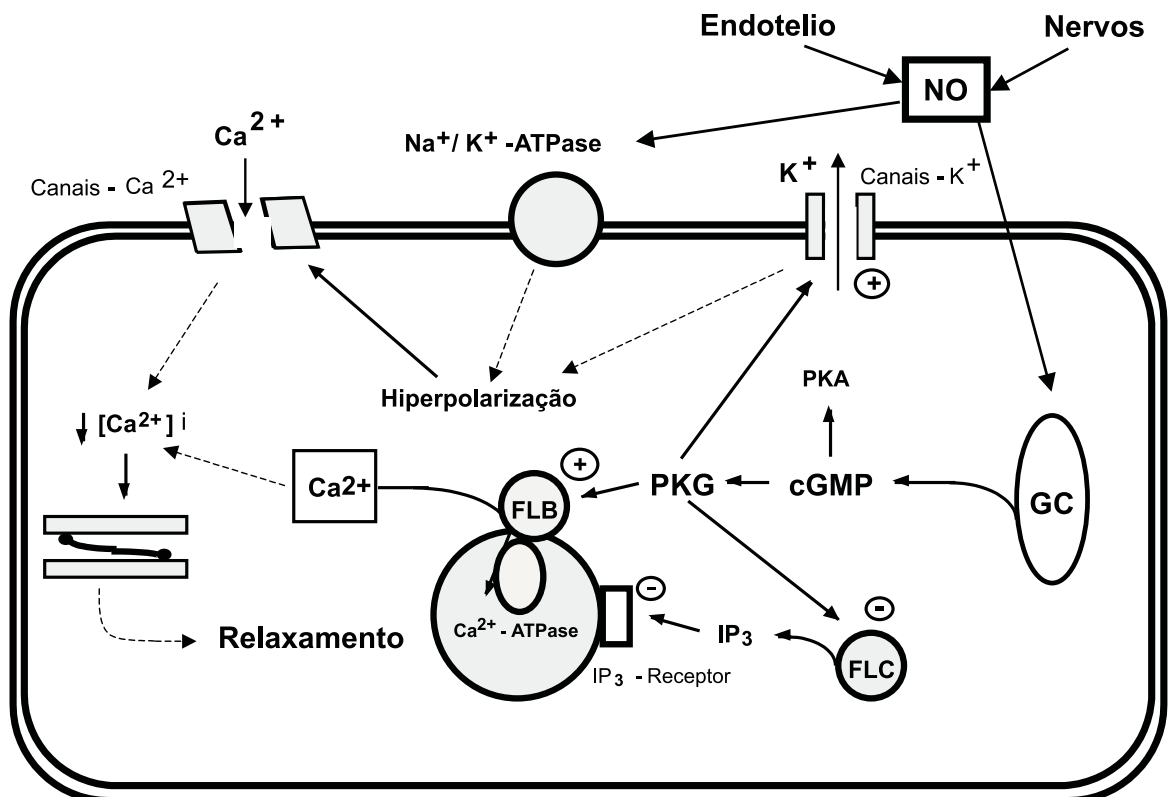
- PDE I - hidroliza o AMPc e GMPc, sendo inibida parcialmente pelo Zaprinast.
No músculo liso do corpo cavernoso humano foram descritos quatro tipos distintos de PDEs :
- PDE II - hidroliza o AMPc e é estimulada pelo GMPc. Não tem inibidor conhecido.
- PDE III - hidroliza o AMPc, é inibida pela milrinona, pela papaverina e de forma competitiva com o GMPc. A milrinona tem uma concentração inibitória 50 vezes superior à papaverina, o que pode trazer benefícios na clinica.
- PDE IV - hidroliza o AMPc, sendo inibida pelo Rolipram e Denbufilina.
- PDE V - hidroliza selectivamente o GMPc, sendo inibida pelo Sildenafil, Vardenafil e IC351. Estes inibidores têm a possibilidade de aumentarem a concentração de GMPc e, por este mecanismo, intensificam o efeito relaxante do NO no músculo cavernoso.

A família das Fosfodiesterases nucleotidas ciclicas (PDEs), particularmente as pertencentes à família PDE IV e PDE V têm, recentemente, sido objecto de grande investigação.

As propriedades reguladoras intracelulares da família das FDE IV, também têm sido objecto de in-

tensa investigação por uma acção anti-inflamatória. Mark Giembycz apresentou dados interessantes relativos ao mecanismo pelo qual os inibidores da PDE IV suprimem a expressão da IL-5 nas células T, relacionado com o aumento de cAMP nestas células, e não-mediado pela proteína kinase A. Especulou que o alvo para o cAMP possa ser uma de duas proteínas reguladoras, uma proteína permutadora activada pelo AMPc ou a pequena proteína Rap1 ligada ao GTP.

A família das enzimas das PDE IV compreende quatro subtipos genéticos distintos, e consequentemente, tem sido proposto um grau de selectividade tecidual diferente para cada subtipo. Os agentes disponíveis ainda não são os ideais, pois nenhum apresenta uma selectividade superior em relação a outro. Apesar de tudo, estes agentes começam a esclarecer aspectos importantes, e estudos realizados por James O' Donnell, em ratos, sugerem que as elevações de cAMP mediadas por neurotransmissores são reguladas pela PDE IV A e PDE IV B e não pela PDE IV D. As conclusões destes estudos animais, demonstraram que o emprego dos inibidores, PDE IV A e PDE IV B, têm uma actividade anti-depressiva, enquanto os inibidores da PDE IV D são desprovidos



Relaxamento do músculo liso do pênis pela via do cGMP

dessa actividade, o que pode vir a trazer no futuro benefícios clinicos.

Também estudos do subtipo PDE IV, no miométrio humano, sugerem que a PGE₂ regula a produção de PDE IV B durante o último trimestre da gravidez, tornando o útero menos sensível aos agonistas β - adrenérgicos. Assim, os inibidores selectivos da PDE IV B podem representar uma nova abordagem no trabalho de parto pré-termo, ao possibilitarem normalizar a sensibilidade do miométrio à activação dos receptores β - adrenérgicos.

Igualmente, o potencial terapêutico dos inibidores da PDE IV no tratamento da doença pulmonar crónica obstrutiva, advém da possibilidade em inibir a acção das células inflamatórias associadas com a progressão da DPCO, tais como macrófagos e as células T CD8+. Além disso, estes inibidores de PDEs têm a capacidade de originar broncodilatação, modular a actividade nervosa sensitiva e inibir a libertação de mediadores inflamatórios das células epiteliais.

Um outro inibidor da PDE IV, o piclamilast, tem revelado efeitos benéficos na artrite reumatóide, pela capacidade de inibir a produção de citocinas, como o factor de necrose tumoral (TNF- α), a IL-12, e a possibilidade de estimular a produção de IL-10.

Em doses elevadas, estes inibidores da PDE IV podem originar náuseas, vômitos, erosões gástricas, hipertrofia da cortical suprarrenal, lesões vasculares do mesentério e degenerescência testicular. Estes efeitos colaterais são muito menos evidentes no homem.

A PDE V tem a grande responsabilidade de hidrólise do GMPc nas células musculares lisas do corpo cavernoso. O Sildenafil foi a primeira PDE V introduzida como forma de tratamento, com eficácia elevada e morbidade reduzida.

- PDE VI – localizada na retina, hidroliza selectivamente o GMPc e é inibida pelo Sildenafil.

- Entre as duas descobertas mais recentes, PDE_{7B}, a qual é uma PDE do AMPc com uma sequência de 70% dos aminoácidos idêntica à PDE_{7A} e, tal como esta, a PDE_{7B} é altamente selectiva para o AMPc.

A outra PDE, recentemente, descoberta foi a PDE XI. Ela representa o primeiro membro duma família de enzimas geneticamente distintas, o que relança perspectivas no âmbito da terapêutica genética

Novas Drogas em Perspectiva

A descoberta do NO como o neurotransmissor responsável da erecção, tem estimulado o estudo de duas novas classes de fármacos para o tratamento da disfunção erétil:

1 - Fármacos capazes de aumentar os níveis de GMPc intracelulares (ex. inibidores das PDE)

2 - Fármacos dadores de óxido nítrico (ex. dadores -NO)

1 – Citrato de Sildenafil

O Sildenafil foi o primeiro inibidor da Fosfodiesterase tipo V, o que permitiu uma nova abordagem do tratamento da disfunção erétil. Tem revelado elevada eficácia terapêutica, segura e uma morbidade reduzida. Mas para ser eficaz, o Sildenafil, requer a integridade das fibras nervosas NANC e do endotélio vascular do corpo cavernoso, pois ele apenas impede a degradação do GMPc induzido pelo NO, entretanto, libertado pela estimulação sexual. Assim, o Sildenafil pode não ser eficaz na ausência de estimulação sexual, bem como nos doentes com o endotélio alterado ou deficiente (ex. diabetes, hipercolesterolemia, após cirurgia radical pélvica) pois nestas situações a formação de óxido nítrico encontra-se diminuída ou ausente.

Christian Stief propõe um novo mecanismo de acção para o sildenafil e para outros inibidores da PDE V, segundo o qual para além do mecanismo da via do GMPc, ele envolve um mecanismo mediado pelo AMPc. Em concreto, as pequenas elevações do GMPc induzidas pela inibição da PDE V pode, indirectamente, aumentar a concentração de AMPc, pois verifica-se a redução da actividade catalítica da PDE III. O GMPc vai-se ligar ao local catalítico da PDE III, e esta é hidrolizada muito mais lentamente. Este facto permite especular que a eficácia dos inibidores da PDE V na disfunção sexual masculina pode ter origem no aumento da concentração intracelular de AMPc, por esta inibição indirecta da PDE III.

O efeito colateral mais frequentemente observado com o sildenafil é o distúrbio da visão, o qual resulta com grande probabilidade pela inibição da PDE VI da retina. Outros efeitos colaterais incluem, cefaleias, flash cutâneo e a congestão nasal devidos ao efeito vasodilatador resultante da inibição da PDE VI. Embora a administração conjunta do sildenafil com nitrovasodilatadores possa provocar uma queda grave da tensão arterial, e não seja de aconselhar, os outros efeitos cardiovasculares, num homem saudável, são idênticos ao placebo.

Têm sido desenvolvidos estudos com o objectivo de se encontrarem inibidores da PDE V de segunda – geração para aumentar a eficácia e reduzir a morbidade.

2 – Vardenadil

É um inibidor recente da PDE V, com a CI₅₀, isto é, a concentração inibitória mínima necessária para

desencadear o efeito máximo esperado, inferior ao Sildenafil, o que parece conferir uma maior selectividade farmacológica.

3 - IC351

O IC351, um novo inibidor das PDEs humanas, tem um potente e alto grau de selectividade para a PDE V, em comparação com todas as outras PDEs. A PDE VI tem uma afinidade para a IC351 muito inferior (< 780), enquanto todas as outras isoformas de PDEs têm uma selectividade para a PDE V inferior a 10.000. O IC351, além de aumentar as concentrações intracelulares de GMPc, tem a capacidade de potenciar o efeito relaxante do NO, no músculo liso trabecular, na presença da acetilcolina e do nitroprussiato de sódio.

A IC351 tem uma CI_{50} muito reduzida, o que lhe confere uma selectividade muito elevada, em relação a todas as outras isoformas das PDEs (>10.000).

Esta elevada selectividade pode vir a alterar a forma habitual de administração oral das PDEs, em comprimidos, passar a ser sob a forma de gotas, bem como o tempo que medeia entre a ingestão do medicamento e o início do efeito. Neste momento, decorrem estudos para confirmar estas possibilidades bem com as expectativas terapêuticas deste novo fármaco.

Existe um clima de optimismo para as PDEs provarem o seu valor como alvos- moleculares num amplo leque de novos fármacos.

Bibliografia

1. A. Naylor - Nitric oxide as a neurotransmitter in the corpus cavernosum. Textbook of Erectile Dysfunction, 117 - 121.
2. T. Torpy and C. Page - Phosphodiesterases: the journey towards therapeutics. Trends in Pharmacological Sciences, may 2000, vol. 21, 157 - 159.
3. T. Bivalacqua, H. Champion, W. Hellstrom and P. Kadowitz - Pharmacotherapy for erectile dysfunction, Trends in Pharmacological Sciences, december 2000, vol. 21, 484 - 488.
4. Erectile Dysfunction : A rational approach to management - Symposium in XVI th Congress of the European Association of Urology, april 2001, Geneve.
5. Andersson KE and Wagner G Physiology of penile erection. Physiol Rev, 75: 191-236; 1995.
6. Ignarro L J, Bush PA, Bugga GM, Wood KS, Fukoto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun 170: 843, 1990.
7. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic noncholinergic neurogenic relaxation of penile smooth muscle. J Clin Invest 88: 112, 1991.
8. Simonsen U, Prieto D, saenz de Tejada I, Garcia, Sacristan A. Involvement of nitric oxide in nonadrenergic noncholinergic neurotransmission of horse deep penile arteries: Role of charybdotoxin- sensitive K^+ -channels. Brit J Pharmac 116, 1582; 1995
9. Gupta S, Moreland RB, Munnarriz R, Daley J, Goldstein I, I. Saenz de Tejada. Possible role of Na^+-K^+ ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide. Brit. J. Pharmacol. 116: 2201; 1995
10. Taher A, Meyer M, Schulz-Knappe P, Forssmann W, Stief CG, Jonas U. Phosphodiesterase activity in human cavernous tissue and effect of various selective inhibitors. J Urol 149: 285A (abstract 285)