

A inibição da fosfodiesterase tipo 2 (PDE2) potencia a acumulação de nucleótidos cíclicos no corpo cavernoso humano e aumenta as respostas erécteis in vivo em ratos

La Fuente J*, P Masso*, N Louro*, R Borges*, Rolo F**, Angulo J***, Cuevas P****, F. Marcelo*, Sáenz de Tejada I***

* Serviço de Urologia Hospital Santo António, Porto, Portugal

** Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

*** Fundación para la Investigación y el Desarrollo en Andrología, Espanha.

**** Departamento de Investigación, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Espanha.

Correspondência: J. La Fuente, Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia, Hospital Geral de Santo António, Porto – E-mail: j.lafuente@sapo.pt

Introdução: PDE2 é uma enzima que hidroliza o AMPc e GMPc, presente ao nível do tecido erétil humano, cuja relevância funcional não tem sido todavia determinada. O objectivo deste estudo foi caracterizar o papel funcional da PDE2 na regulação dos níveis de nucleótidos cíclicos no corpo cavernoso humano (CCH) e avaliar os efeitos da inibição da PDE2 sobre as respostas erécteis em ratos.

Material e Métodos: Foi determinado o conteúdo de nucleótidos cíclicos no CCH exposto a uma combinação de nitroprussiato sódico e o péptido intestinal (SNP+VIP; $1\mu\text{M}+0.1\mu\text{M}$) para estimular, simultaneamente, a formação de AMPc e GMPc. Também foram avaliadas as respostas erécteis induzidas pela estimulação eléctrica do nervo cavernoso em ratos anestesiados. Os efeitos da inibição simultânea da PDE5 e PDE2 sobre as respostas erécteis foram avaliadas em ratos diabéticos (estreptozotocina; 40 mg/kg; i.p.).

Discussão: A exposição ao SNP+VIP causou um aumento significativo de AMPc (0.67 ± 0.32 vs 2.24 ± 0.37 pmoles/mg proteína) e GMPc (0.18 ± 0.08 vs 0.54 ± 0.20 pmoles/mg proteína) no CCH. O tratamento com o inibidor PDE5, vardenafil (10 nM), ou o inibidor PDE2, BAY 31-9472 ($0.2\mu\text{M}$), não alterou significativamente a acumulação de AMPc. Porém, esta foi potenciada significativamente quando se administrou a combinação

de ambos os inibidores (3.15 ± 0.41 pmoles/mg proteína).

O vardenafil aumentou a acumulação de GMPc (2.10 ± 0.54 pmoles/mg proteína), apesar do BAY 31-9472, individualmente, não produzir um efeito significativo. No entanto, o BAY 31-9472 potenciou, dramaticamente, o efeito sobre o GMPc provocado pelo vardenafil (11.17 ± 2.5 pmoles/mg proteína, $p<0.01$ vs vardenafil). A administração intravenosa de BAY 31-9472 (1 mg/kg) causou um aumento significativo das respostas erécteis em ratos sem disfunção erétil. Em ratos diabéticos, nem o inibidor da PDE5, sildenafil (0.3 mg/kg; i.v.) nem o BAY 31-9472 (1 mg/kg; i.v.) conseguiram, individualmente, reverter a disfunção erétil (DE) nestes animais. Porém com a administração, conjunta, obteve-se uma recuperação total da função erétil.

Conclusão: Após a inibição da PDE5, a PDE2 desempenha um papel relevante na regulação dos níveis de GMPc no CCH, como também participa na degradação de AMPc. O aumento das respostas erécteis provocado pela inibição da PDE2, em ratos normais, e a potenciação do efeito do sildenafil em ratos diabéticos sugerem que a PDE2 tenha um papel na modulação da erecção. Portanto, a PDE2 pode vir a representar um alvo terapêutico no tratamento da DE, especialmente nos casos rebeldes aos inibidores da PDE5.