

LOUIS IGNARRO

Tutti lo conoscono come "il Nobel del Viagra", la famosa pasticca blu contro l'impotenza, ma i meriti di Louis Ignarro vanno ben oltre la scoperta che ha portato alla creazione di un singolo farmaco, seppure di fama mondiale. Le sue ricerche hanno aperto la strada allo sviluppo di una classe intera di medicinali: per la cura dell'ipertensione, dello scompenso cardiaco, dell'ictus e delle complicazioni circolatorie del diabete, oltre che, naturalmente, dell'impotenza."

Negli anni Ottanta, insieme con i colleghi Robert Furchgott e Ferid Murad, Ignarro ha scoperto che diversi tipi di cellule del nostro organismo comunicano tra loro scambiando molecole di ossido nitrico (detto anche ossido d'azoto), un gas allora noto solo come un pericoloso inquinante, prodotto dalla combustione dell'azoto nei motori delle automobili. Questa semplice molecola, formata da un atomo di ossigeno e un atomo di azoto, regola invece funzioni fisiologiche importanti come il controllo della pressione sanguigna, la reazione del sistema immunitario contro le infezioni batteriche e l'attivazione delle cellule del sistema nervoso. Per le conseguenze della loro scoperta, NELL'OTTOBRE 1998 i tre ricercatori hanno vinto il premio Nobel per la medicina.

Quale è stata la sua reazione quando le hanno comunicato "che aveva vinto il Nobel? E' stata una notizia davvero inaspettata. In quel periodo ero in Europa per una serie di conferenze e il 12 ottobre 1998, il giorno in cui il Karolinska Institute di Stoccolma ha annunciato i nomi dei vincitori, avevo preso un aereo da Nizza per Napoli. Sulla pista, al mio arrivo, c'erano poliziotti e altre persone che mi aspettavano. Io non sapevo che cosa era successo e mi sono preoccupato. Mi hanno portato in una sala d'aspetto, hanno detto di sedermi perché dovevano darmi una notizia importante e io ero sempre più allarmato. Finalmente, mi hanno consegnato il comunicato stampa sull'assegnazione dei Nobel." Devo ammettere che mi sono commosso: per me è stato un segno del destino ricevere la notizia a Napoli. Dovete sapere che i miei genitori sono entrambi italiani, di Torre del Greco, e tanti anni fa, prima che io nascessi, sono partiti per gli Stati Uniti su una nave salpata proprio dal porto di Napoli. Sembra che gli avvenimenti più importanti per la mia famiglia abbiano tutti a che fare con questa bellissima città." Al mio ritorno in America ho trovato altre piacevoli sorprese. Il mio ufficio era pieno di fiori, una cosa che non era mai capitata prima, e l'università aveva preparato un assegno in bianco per finanziare le mie future ricerche."

Come è arrivato, insieme con Furchgott e Murad, a scoprire questo ruolo strabiliante dell'ossido nitrico?

E' una lunga storia. Già alla fine del secolo scorso i medici sapevano che la nitroglicerina è utile nel trattamento dell'angina pectoris, una sindrome dovuta alla diminuzione del flusso sanguigno attraverso le arterie coronarie del cuore, per cui la quantità di ossigeno che arriva al muscolo cardiaco è insufficiente. All'epoca, però, i medici ignoravano del tutto il meccanismo d'azione della sostanza." Veniamo ai tempi moderni: verso la metà degli anni Settanta si sapeva ormai che la nitroglicerina agisce provocando la dilatazione delle arterie coronarie e aumentando il flusso sanguigno diretto al cuore. Le pareti delle arterie sono rivestite da uno strato di muscolatura liscia che regola il passaggio del sangue. Quando i muscoli si contraggono, il vaso si restringe e il flusso sanguigno diminuisce; quando invece si rilassano, l'arteria si dilata e il sangue fluisce liberamente. La nitroglicerina determina, appunto, un rilassamento dei muscoli." Nel 1979, Ferid Murad somministrò una miscela gassosa di ossido nitrico e azoto a un campione di tessuto prelevato dalle arterie di un bovino e ottenne la stessa reazione provocata dalla nitroglicerina. Al passaggio del gas, la muscolatura liscia si rilassava. Ipotizzò allora che la nitroglicerina agisse attraverso l'ossido nitrico, cioè rilasciando questo gas al contatto con i tessuti. La fase successiva delle ricerche risale al 1980, quando Robert Furchgott condusse un esperimento passato alla storia della medicina come "l'esperimento sandwich". Preparò due campioni di aorta bovina. Uno aveva tutti i tessuti intatti, mentre al secondo era stato rimosso l'endotelio, cioè la membrana interna delle pareti del vaso sanguigno, quella che normalmente entra in contatto con il sangue. Poi stimolò i due campioni con una particolare sostanza chimica, l'acetilcolina, che provoca un rilassamento della muscolatura. Solo i muscoli dell'aorta intatta si rilassarono, mentre quelli dell'aorta privata dell'endotelio non reagirono. " Allora Furchgott mise i due campioni di tessuto uno sull'altro, come le fette di pane in un sandwich, e ripeté l'esperimento. Questa volta si rilassarono i muscoli di entrambi i campioni. Evidentemente l'endotelio non era solo una membrana protettiva, ma svolgeva anche un ruolo attivo: le sue cellule, stimolate chimicamente, dovevano evidentemente produrre una molecola messaggera che impartiva ai muscoli l'ordine di rilassarsi. In mancanza di endotelio non si verificava alcun rilassamento. Furchgott battezzò questa molecola ancora

sconosciuta "fattore endoteliale." Alcuni anni dopo, ispirandomi ai lavori di Murad e di Furchtgott, ho formulato l'ipotesi che il fattore endoteliale non fosse altro che ossido nitrico. In condizioni normali, avevo pensato, l'endotelio dei vasi sanguigni produce molecole di ossido nitrico che raggiungono le cellule della muscolatura liscia e impariscono ai muscoli l'ordine di rilassarsi. Le persone che soffrono di angina pectoris hanno l'endotelio delle arterie danneggiato e non producono una quantità sufficiente di ossido nitrico. Per questo le loro coronarie si contraggono, ostacolando il flusso del sangue. La nitroglicerina somministrata a questi pazienti dona ossido nitrico direttamente alla muscolatura delle arterie e li aiuta momentaneamente a superare la crisi.

In che modo ha dimostrato che la sua ipotesi era vera e che il "fattore endoteliale" era ossido nitrico?

Ho usato la spettrografia. E' una tecnica che consiste nell'analizzare la luce emessa dalle sostanze chimiche opportunamente stimolate. Ogni sostanza emette un insieme caratteristico di lunghezze d'onda che dipende dalla sua composizione e che può quindi essere identificata con certezza. Non potevo analizzare direttamente il fattore endoteliale, perché la sua vita è brevissima. Meno di un secondo dopo che è stato rilasciato dalle cellule dell'endotelio, viene assorbito dall'emoglobina, una proteina del sangue. Anche l'ossido nitrico somministrato dall'esterno viene assorbito rapidamente dall'emoglobina. Allora ho pensato di analizzare lo spettro dell'emoglobina che aveva appena assorbito fattore endoteliale e confrontarlo con quello dell'emoglobina che aveva assorbito ossido nitrico. Il risultato è stato chiarissimo: i due spettri erano identici. Furchtgott e io abbiamo comunicato ufficialmente la scoperta nel 1986." E qual è il ruolo dell'ossido nitrico nel sistema cardiovascolare? L'ossido nitrico agisce come molecola messaggera. Quando l'endotelio deve ordinare ai muscoli di rilassarsi per facilitare il passaggio del sangue, produce alcune molecole di ossido nitrico, che sono molto piccole e attraversano facilmente le membrane cellulari. Le cellule dei muscoli ricevono il segnale e reagiscono di conseguenza. Se forniamo ossido di azoto dall'esterno, per esempio attraverso la nitroglicerina, otteniamo lo stesso risultato." La nostra scoperta è stata sorprendente, perché l'ossido nitrico è un gas e nessuno aveva mai pensato che un gas potesse svolgere il ruolo di messaggero nell'organismo. Di solito le cellule comunicano tra loro attraverso gli ormoni o, nel sistema nervoso, attraverso i neurotrasmettitori. Queste sono molecole estremamente complesse e di grosse dimensioni, al contrario dell'ossido di azoto. La vostra scoperta ha portato a nuovi farmaci per la cura delle malattie cardiache? Certamente. Il premio Nobel per la medicina viene assegnato solo a quelle scoperte che hanno importanti conseguenze per la salute e il benessere dell'uomo." Abbiamo la prova che diverse malattie dell'apparato cardiovascolare, come l'ipertensione, l'aterosclerosi e le coronaropatie, sono provocate da una carenza cronica della produzione di ossido nitrico. La nitroglicerina ha un effetto immediato e può aiutare a prevenire o bloccare sul nascere le crisi acute. Oggi le industrie farmaceutiche stanno sperimentando farmaci di nuova generazione che non forniscono ossido nitrico dall'esterno, ma stimolano la sua produzione da parte dell'organismo stesso. Faccio un esempio: se il colesterolo ha danneggiato un tratto di tessuto endoteliale all'interno di un'arteria, quella porzione di arteria non è più in grado di produrre la molecola. Allora noi stimoliamo i tessuti che circondano la lesione, perché ne producono in quantità maggiore. Questi medicinali sono già in fase di sperimentazione e saranno pronti entro sette otto anni. Per il futuro stiamo studiando farmaci che agiscano a livello genetico, riprogrammando il Dna delle cellule che non riescono a produrre ossido nitrico a sufficienza. Perché si fa inalare ossido nitrico ai neonati che hanno difficoltà respiratorie? Alcuni neonati, ma anche pazienti adulti in terapia intensiva, hanno problemi di ossigenazione del sangue, perché i vasi sanguigni che attraversano i loro polmoni sono contratti. E' un disturbo chiamato ipertensione polmonare. In questi casi, grazie a inalazioni di ossido nitrico, sono state salvate molte vite. Beninteso, stiamo parlando di concentrazioni minime di gas, non superiori a quaranta parti per milione, perché l'ossido d'azoto è estremamente tossico."

Quali altre funzioni svolge nell'organismo questa molecola?

Ricerche successive alla nostra scoperta hanno dimostrato che il gas agisce come molecola messaggera anche tra i neuroni, le cellule del sistema nervoso. Ancora non conosciamo in dettaglio il suo meccanismo d'azione nei tessuti del cervello, ma siamo in molti a pensare che sia responsabile dell'attivazione dei processi di apprendimento e della memoria. Io sono convinto che diverse malattie degenerative del sistema nervoso centrale, come il morbo di Alzheimer, siano dovute a una carenza di ossido nitrico." Il ruolo del gas

nelle terminazioni nervose periferiche, poi, è alla base del funzionamento del Viagra: il cervello attiva l'erezione del pene inviando un messaggio attraverso i nervi periferici, che rilasciano molecole di ossido d'azoto in corrispondenza dei vasi sanguigni dell'area genitale. Il gas provoca la dilatazione dei vasi, un aumento del flusso sanguigno e l'erezione. Alcuni casi di impotenza nell'erezione sono provocati da una scarsa produzione di ossido nitrico da parte delle terminazioni nervose. Il Viagra agisce a livello molecolare amplificando gli effetti del gas, ma funziona solo in sua presenza. " Ciò significa che il farmaco da solo non può provocare un'erezione, in assenza di stimoli da parte del cervello.

" Il Viagra le ha procurato una fama maggiore di quella dovuta alle sue scoperte precedenti e ben più importanti. Che cosa ne pensa? Nel 1991 una rivista scientifica ha pubblicato per la prima volta i risultati delle mie ricerche sul ruolo dell'ossido di azoto nell'erezione. I miei colleghi mi avevano avvertito che l'articolo avrebbe fatto scalpore e che avrei ricevuto molte telefonate, ma io non ci credevo. Il giorno della pubblicazione, la prima telefonata è arrivata alle cinque del mattino. Era una giornalista televisiva che voleva intervistarmi. Sono stato costretto a rifiutare l'intervista, perché mia madre guarda sempre quel canale e si sarebbe certamente scandalizzata nel vedere suo figlio che parlava di impotenza. Qualche giorno dopo, invece, ho accettato un'intervista per un quotidiano e la notizia della mia scoperta si è diffusa. Un giornale ha pubblicato una vignetta che rappresentava un uomo e una donna a letto con una grossa bombola di ossido nitrico. Un nostro amico di famiglia ha fatto avere una copia del giornale a mia madre e lei, come avevo previsto, si è scandalizzata. Io, invece, ho trovato la cosa molto divertente. Anche le cellule del sistema immunitario si servono dell'ossido di azoto? Sì, ma in questo caso il gas non viene utilizzato come messaggero. I macrofagi, le grosse cellule che hanno il compito di neutralizzare eventuali microrganismi intrusi, producono molecole di ossido nitrico come arma chimica per uccidere batteri e parassiti. Quando un'infezione batterica è troppo estesa, l'azione dei macrofagi può ritorcersi contro l'organismo stesso, perché le cellule producono una quantità eccessiva di gas che si accumula nei tessuti, dilatando i vasi sanguigni e provocando un collasso: il cosiddetto shock settico. A volte, poi, i macrofagi attaccano direttamente le altre cellule del corpo, per motivi che sono ancora da chiarire, e le uccidono intossicandole con l'ossido di azoto. E' il caso delle cosiddette malattie autoimmuni e infiammatorie, dalle più gravi come l'artrite reumatoide, alle più lievi come l'asma e la colite. Misurando la quantità di molecole di gas prodotte nei polmoni o nell'intestino, già oggi si può diagnosticare una malattia infiammatoria prima che compaiano i sintomi e intervenire subito per curarla."

Le sue ricerche più recenti riguardano la possibilità " di impiegare l'ossido di azoto come arma contro le metastasi tumorali. Di che cosa si tratta?

Il sistema immunitario produce molecole di ossido nitrico non solo per combattere i microrganismi intrusi, ma anche per ostacolare lo sviluppo di eventuali cellule tumorali. Le ricerche che stiamo portando avanti a Los Angeles, proprio in questo periodo, sembrano dimostrare che il gas non ha il potere di uccidere le cellule tumorali, ma arresta in una certa misura la loro riproduzione. Noi speriamo che in futuro sia possibile sfruttare questa scoperta per creare un farmaco che rallenti la crescita delle metastasi. " Un'altra possibile applicazione dello stesso principio riguarda le arterie dei pazienti affetti da aterosclerosi, che vengono dilatate con un intervento chirurgico. Spesso la dilatazione meccanica del vaso sanguigno, fatta con un palloncino gonfiabile o con un catetere, provoca la perdita di una parte del tessuto endoteliale. Nei mesi successivi, la muscolatura liscia dell'arteria portata allo scoperto si espande all'interno del vaso formando escrescenze che ostacolano il flusso sanguigno. La somministrazione di ossido nitrico potrebbe impedire la

crescita anomala della muscolatura."

Nitrossido , o NO o ossido nitrico o monossido di azoto.

E' un radicale libero stabile. Secondo il parere del Dr. Proctor, il NO è la forma naturale di minoxidil (il minoxidil imita il NO) e il modulatore naturale della crescita dei capelli. Sembra abbia grande importanza per il corpo umano e non solo per la crescita dei capelli.

E' infatti una molecola "segna". Il liberamento del nitrossido è la base del Viagra.

Tra le sue funzioni è miorilassante, inibitore dell'aggregazione piastrinica, agisce sul sistema cardiovascolare dilatando le arterie, messaggero per l'erezione del pene, per il rilascio del GH.

Nel 1977 Ferid Murad, MD, investigando il meccanismo di azione della nitroglicerina, scoprì che essa agiva rilasciando NO, il quale rilassa le cellule della muscolatura liscia.

Nel 1980 il premio nobel Dr. Robert Furchtgott denominò questa molecola segnale endothelium derived relaxing factor (EDRF).

Nel 1986 Louis J. Ignarro scoprì che EDRF e NO sono la stessa cosa.

Il suo precursore nel corpo umano è l'aminoacido arginina.

arginina

E' un aminoacido largamente diffuso in natura, in gran parte contenuto nelle proteine componenti i tessuti animali. Svolge importanti funzioni nel metabolismo cellulare : nei mammiferi interviene alla biosintesi dell'urea (ciclo di Krebs - Henseleit).

E' immunostimolante, aiuta nella guarigione delle ferite, rilascia il nitrossido (NO), partecipa alla sintesi della creatina, rigenera il tessuto del fegato. In forti dosi brucia i grassi e forma i muscoli. Ha azione anabolica (permette all'organismo di utilizzare i principi nutritivi introdotti con gli alimenti per la sintesi di altri materiali complessi come proteine, zuccheri, etc.). Chi ha un'infusione seria dovrebbe evitare di assumere arginina in quanto migliora la crescita di virus (soprattutto quello dell'herpes) e di batteri. Inoltre dovrebbe essere evitata dai diabetici. Agisce come veicolo di trasporto immagazzinando ed eliminando l'azoto ha un ruolo di primaria importanza nei problemi post-traumatici, cambiamenti di peso, nel bilancio azotato e nella guarigione dei tessuti, aumenta il collagene, la principale proteina fibrosa di supporto che si trova nelle ossa, nelle cartilagini ed in altri tessuti connettivi, stimola il sistema immunitario, combatte la fatica fisica e mentale, aumenta la spermatogenesi, usata nel trattamento dei disordini epatici (fegato), si trasforma in L-ornitina ed urea, favorisce l'eliminazione dell'ammoniaca, la quale è un veleno per le cellule viventi.

Si impiega anche nei casi di astenia. E' usata nei casi di diminuzione della libido a dosi di 0.5 - 1 g al giorno.

Per stimolare il NO bastano 1.5 mg mattino e sera. Altri prendono 500-1000 mg 3-5 volte la settimana.

Sembrerebbe uno stimolatore dell'ormone della crescita. A tale scopo si usano 10-30 grammi di L-arginina o L-arginina cloridrato a stomaco vuoto, almeno un'ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di cibo. Anche dosi minori sembrano avere effetto analogo. L'effetto migliore sembra averlo se è assunta prima di andare a dormire.

Si assume mescolata ad un bicchiere d'acqua e si beve rapidamente, per evitare il cattivo gusto. Si usa anche la combinazione L-arginina piroglutammato e lisina, 1200 mg di ognuna una volta al giorno sempre a stomaco vuoto. Questa forma di arginina agirebbe anche favorevolmente nell'aiutare il cervello e la memoria. La stimolazione del GH aumenterebbe con l'assunzione contemporanea di vitamina B5 e colina.

Altri aminoacidi che agirebbero in sinergia sono ornitina, citrullina, acido aspartico. Altre fonti suggeriscono che la dose ottimale giornaliera dovrebbe essere 2 grammi di arginina, 2 grammi di ornitina, 1 grammo di lisina e 1 grammo di glutammina.

Inoltre sembra che sia utile assumere L-arginina ad per 5 giorni e poi fare 2 giorni di pausa, ciò per non abituare l'organismo. La lisina sembra arrestare la crescita del virus dell'herpes a dosi di 1200 mg al giorno come dose di attacco e 500 mg al giorno come dose di mantenimento. Si trova in latte, carne, uova, germe di grano, farina di grano, cioccolato, formaggio, noci, mandorle, nocciole, semi di zucca, pesci, etc. Prodotti di qualità ed efficaci sono Growth Booster e Doc Feel Good dell'americana Sharp Lab.

Arginina aspartato come terapia nei ritardi della crescita

Arginina aspartato influenza l'attività muscolare

Arginina cloridrato ed arginina aspartato nello stimolare il GH

Terapia con arginina cloridrato in ragazzi di bassa statura costituzionale

IL NOBEL DI QUEST'ANNO HA PER PROTAGONISTA UN GAS

Il riconoscimento ha comunque il merito di premiare le ricerche su una molecola per molti versi unica. Per quanto sia inserito nella categoria dei messaggeri intercellulari, infatti, l'ossido d'azoto ha caratteristiche che lo differenziano da tutte le altre molecole sorelle. Tanto per cominciare, non ha bisogno di un recettore a cui legarsi per attivare le reazioni chimiche che ne mediano l'azione. Essendo un gas, è costituito per giunta da una molecola di

dimensioni molto piccole, passa semplicemente attraverso la membrana delle cellule bersaglio, dove inizia la sua azione.

Ma l'ossido d'azoto è particolare anche per un altro motivo: è infatti tra i secondi messaggeri più versatili che si conoscano. Può vestire tanto i panni del killer quanto quelli del salvatore: tutto dipende dalle condizioni di contorno. E dalle quantità. Nel sistema nervoso, per esempio, finché è prodotto in piccole quantità funziona come neurotrasmettore (e come tale è coinvolto nei meccanismi della memoria a lungo termine), ma se è in eccesso diventa uno spietato assassino di neuroni.

E', inoltre, molto difficile da studiare: la sua vita infatti è brevissima, e non è possibile studiarne l'azione direttamente, tanto meno dosarlo. Occorre dedurne l'azione dagli effetti che ha sulle cellule. Ed è proprio partendo da un effetto macroscopico sullo stato di contrazione dei vasi sanguigni che Robert Furchtgott, nel 1980, ha dimostrato per primo l'attività di quello che allora venne battezzato EDRF (fattore endoteliale vasodilatante). Se i vasi sanguigni vengono perfusi con acetilcolina si rilassano. Il farmacologo di New York ha notato però che l'effetto viene annullato se i vasi vengono privati dell'endotelio, la membrana che ne ricopre la faccia più interna. Così Furchtgott è arrivato a identificare un fattore endoteliale che media l'azione vasodilatante dell'acetilcolina. E' da questo semplice, ma fondamentale, esperimento che è partita la ricerca per identificare la natura chimica dell'EDRF. Un compito nel quale Louis Ignarro si è gettato a corpo morto, compiendo una serie di brillanti esperimenti che l'hanno portato a risolvere il puzzle in contemporanea con Furchtgott. Nel 1986 i due ricercatori hanno presentato insieme le loro conclusioni a una conferenza: l'EDRF altro non era che l'ossido d'azoto.

Era la prima dimostrazione che un gas poteva agire come messaggero nell'organismo, e la conferma delle osservazioni compiute nel 1977 da Ferid Murad, il quale aveva scoperto che la nitroglicerina agisce rilasciando ossido d'azoto nelle coronarie. Ma è stato anche il segnale che ha fatto partire una valanga di ricerche in decine di laboratori in tutto il mondo, da cui è scaturita un'impressionante massa di risultati sperimentali. Così ora si sa che il ruolo dell'ossido d'azoto va ben oltre quello esercitato sul sistema cardiovascolare: quello prodotto nei macrofagi, per esempio, ha un'importante azione tossica contro batteri e parassiti, nel sistema nervoso è un potente neurotrasmettore che può modulare funzioni tanto diverse come il comportamento e la motilità intestinale. Infine, grazie alla sua capacità di dilatare i vasi sanguigni, è un degno emulo del sildenafil.

Sildenafil (Viagra))

Ultimamente i media hanno abbondantemente parlato di un nuovo farmaco, il Viagra. Questo farmaco, dal nome simpatico, contiene come principio attivo una sostanza, il sildenafil che favorisce l'afflusso di sangue al tessuto cavernoso durante l'erezione del pene. Una semplice pillola che in tante donne insoddisfatte dei loro partner, sta stuzzicando marmoree fantasie. Un pillola per domare quell'organo prezioso, delicato anche se a volte ribelle. Un indiscutibile punto a favore di tale farmaco è che gli studi eseguiti in laboratorio hanno evidenziato il preciso meccanismo di azione: una selettiva inibizione di un enzima, la PD E5, perversa molecola capace di idrolizzare la benefica guanosina monofosfato prodotta grazie all'intervento dell'ossido nitrico (NO) e che attraverso una meccanismo biologico interviene nel

complesso fenomeno dell'erezione. L'anti-PDE5 (cioé il sildenafile) consentirebbe quindi allo stimolo sessuale di produrre tutto l' ossido nitrico necessario senza il pericolo che guanosina monofosfato venga inattivata.

Farmacologia del Sildenafile

Il sildenafile è un farmaco inibitore dell'enzima fosfodiesterasi di tipo quinto, presente in concentrazioni elevate quasi esclusivamente all'interno delle fibrocellule muscolari lisce del corpo cavernoso (pene). Il ruolo di questo enzima nella fisiologia dell'erezione è essenzialmente inibente; in altre parole l'attivazione di questa fosfodiesterasi contribuisce al mantenimento della condizione di flaccidità peniana. Per chiarificare questo concetto è senz'altro utile ricordare le principali caratteristiche della via ernetogeno legata alla produzione di ossido nitrico, principale mediatore chimico dell'erezione peniana. L'ossido nitrico viene liberato dalle terminazioni delle fibre nervose non colinergiche non adrenergiche presenti all'interno dei corpi cavernosi e dalle cellule endoteliali che rivestono la superficie interna di tutte le strutture vascolari endocavernose. La liberazione di questo neurotrasmettore ha luogo al momento della stimolazione delle fibre nervose sopra citate che sussegue a qualsiasi forma di stimolazione erotica centrale o alla attivazione del meccanismo di erezione riflessa. L'ossido nitrico liberato in questo modo diffonde all'interno della fibrocellula muscolare liscia del corpo cavernoso e stimola la attività dell'enzima guanilatociclasa che catalizza la reazione intracellulare di conversione del guanosin trifosfato (GTP) in guanosin monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP rappresenta il secondo messaggero della via biochimica dell'erezione peniana ed ha funzione di stimolazione della fuoriuscita dello ione calcio dall'interno della fibrocellula muscolare liscia all'ambiente extracellulare con conseguente rilasciamento della stessa fibrocellula muscolare. In condizioni fisiologiche il cGMP viene degradato proprio per azione dell'enzima fosfodiesterasi di tipo quinto la cui azione viene inibita dal sildenafile. Il risultato ultimo della azione del sildenafile è quindi quello di aumentare i tassi intracellulari di cGMP e di facilitare, in ultima analisi, il rilasciamento della fibrocellula muscolare liscia del corpo cavernoso che è l'evento cellulare che comporta l'attivazione dei processi di vasodilatazione che conducono alla erezione del pene. Queste semplici considerazioni fisiologiche identificano l'elemento necessario affinché il sildenafile possa svolgere il suo effetto vasodilatatore ed ernetogeno: la presenza cioè di ossido nitrico all'interno della fibrocellula muscolare liscia del corpo cavernoso. E' per questo motivo che il sildenafile può dare un effettivo stimolo vasodilatatore solo in un paziente che sia sottoposto ad una adeguata stimolazione sessuale (psicogena o riflessa) che comporti di conseguenza la liberazione di ossido nitrico e lo scatenamento di quegli eventi chimici sui quali possa intervenire il sildenafile. L'assorbimento del sildenafile è relativamente rapido per tutte le dosi utilizzate nella pratica clinica ed è per questo motivo che già dopo 45 minuti dalla sua assunzione orale può esplicare il suo effetto farmacologico.