

İnsan klitorisinde endotelial nitrik oksit sentaz s-nitrolizasyonu ve regülatör proteinlerin rolü

Oliver JL, Kavoussi PK, Smith RP, et al.
J Sex Med 2014;11:1927-1935

Kadın cinsel disfonksiyonu (KCD), kadın cinsel uyarılma bozukluğu ve kadın orgazm bozukluğunu içerir. Bu durum, kadınların yaklaşık %40'ını etkiler ve cinsel ilişkide tatminsizlik ile azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. KCD mekanizması çok az anlaşılmıştır ve etkili farmakolojik tedavi seçenekleri henüz bulunamamıştır. Nitrik oksit (NO)/siklik guanozin monofosfat (cGMP) sinyal kaskadı, erektil yanıtı potansiyalize eden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilen NO ile birlikte penil ereksiyonun kritik mediatörüdür. Bu yolağın kadın cinsel uyarılması esnasında da, klitoral-vajinal kan akımı kontrolünde birincil rol oynadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ne yazık ki, klitoriste eNOS aktivitesi ve NO biyoyararlanımını düzenleyen mekanizmalar büyük ölçüde ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada klitoriste eNOS aktivitesinin regülasyonunda rol oynayan proteinlerin tanımlanması, klitoral kan akımı üzerine S-nitroglutasyon redüktaz (GSNO-R) ve eNOS nitrozilasyon/denitrozilasyon etkisinin araştırılması planlandı.

İnsan klitoral dokuları, konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile genitoplasti yapılan 7 aylık bebeklerden elde edildi. Ayrıca, 11 farenin klitoris dokusu hazırlandı. İnsan ve fare klitoral dokularında eNOS, caveolin-1 (Cav1), ısı-şok proteini-90 (Hsp90), fosfodiesteraz tip-5 (PDE5), GSNO-R ve çözünebilir guanilat siklaz (sGC) immünohistokimya çalışmaları yapıldı. Ayrıca farelerde kavernoza elektrik uyarımı (CNES) yapılarak kavernoza kan akımı ve GSNO-R ölçüldü. İnsan klitoris dokusunda Western Blot analizler ile eNOS, fosforile eNOS, Cav-1, Hsp-90, sGC, PDE5, fosfoinositol 3-kinaz (PI3K), proteine kinaz B (Akt) ve GSNO-R ölçüldü.

Yapılan tüm analizler sonucunda; eNOS ve GSNO-R'nin insan klitoris korpora kavernoza arteriol ve sinüzoidlerinin endoteliumuna lokalize olduğu gösterildi. Ek olarak insan ve fare klitorisinde arteriol ve sinüzoid endoteliumunda Cav1 ve Hsp90 immünreaktivitesi, trabeküller düz kasta ise sGC ve PDE5 Western Blot ile güçlü bir şekilde boyandı. Klitoriste SNO-eNOS ve SNO-GSNO-R varlığı gösterildi. CNES ile fare klitoris dokusunda artmış

kan akımı tespit edildi. Ayrıca GSNO-R olmayan farelerde kan akımının negatif etkilendiği tespit edildi.

eNOS kadında genital uyarılma cevabı ile yakından ilişkilidir ve NO/cGMP yolağındaki bozukluklar muhtemelen hem kadın hem de erkek cinsel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Bu çalışmada, bu insan klitorisinin vasküler ve sinüzoidal endoteliumundaki eNOS, GSNO-R, Cav1 ve Hsp90'ın varlığı ve lokalizasyonu ilk olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar insan klitoral vasküler endotelial hücrelerinde Hsp90 ve Cav1 in fonksiyonel rolü açık olmasa da, bu proteinlerin ekspresyonu penisin erektil dokusundaki varlığını gösteren önceki çalışmalar ile paraleldir. Cav1, Hsp90, PI3K, Akt, sGC, ve PDE5'ten oluşan benzer bir yolağın muhtemelen peniste olduğu gibi klitoristeki kadın genital vasküler tonus ve eNOS aktivitesinin dinamik regülasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Yeterli GSNO-R, SNO ve eNOS'un denitrozilasyonu için gereklidir. İleri çalışmalarla hem sağlıklı hem de hastalıklı durumlarda genital vasküler yanıtın düzenlenmesinde rol alan s-nitrolizasyonunun rolünü tanımlanabilir.

eNOS aktivitesinde hızlı değişikliklere sebep olmasından dolayı protein-protein etkileşimleri üzerinden eNOS regülasyonu, bunun biyoyararlanımı üzerinde kalıcı bir etki gösterir. Daha önemlisi eNOS-Cav1 etkileşimlerinin düzensizliği vaskülojenik kaynaklı erektil disfonksiyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Böylece, bu proteinlerin varlığının gösterilmesi, diyabet ve ateroskleroz ile ilişkili vasküler hastalıklarla ilişkili KCD patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olabilir. Klitoris içerisinde Hsp90 ve Cav1 ekspresyonu, penis erektil dokusundaki varlığı ile korele olsa bile, KCD üzerindeki fonksiyonel rolünün ne kadar olduğunun saptanması için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Çeviri

Dr. Mehmet Oğur Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD