

Rho sinyal yolağı inhibitörü olan hidroksi fasudilin diyabetik sıçanlarda erektil fonksiyonu iyileştirici etkisi: Nöronal ROK rolü

Sezen SF, Lagoda G, Musicki B, Burnett AL
J Sex Med 2014; 11:2164-2171

Diyabet mellitus (DM) erektil disfonksiyon (ED) için önemli bir risk faktörüdür. Pek çok vasküler ve nörojenik değişiklikler diyabetik ED patogenezinde rol oynamakla birlikte gelişen otonomik nöropatinin major pelvik gangliyon (MPG) kaynaklı nitretrjik nöronların apoptozuna ve nöronal nitrik oksit (NO) sentaz (nNOS) içeriğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu nöronların diyabete bağlı dejenerasyon/apoptozunun ve erektil fonksiyonda oluşan azalmanın moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bir GTPaz proteini olan Rho A ve onun hedef molekülü Rho kinazın (ROK) erektil fonksiyonun regülasyonunda rolü olduğunu ve vasküler kaynaklı ED de RhoA/ROK aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bunun yanında, RhoA/ROK sinyal yolağı nöronal gelişimi inhibe ettiği için sinir hasarı patogenezinde önemli rol oynar. Geliştirilen bazı ROK inhibitörü ilaçların deneysel nöronal hasar modellerinde (omurilik hasarı, demyelinize edici enflamatuvar hastalıklar gibi) güçlü nöroprotektif ve nörorejeneratif etkileri bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı yeni bir ROK inhibitörü olan hidroksi fasudil (HF)'in MPG de apoptotik mekanizmaları aktivasyonunu önleyici ve erektil fonksiyonu iyileştirici etkilerinin diyabetik ED modelinde araştırılmasıdır.

Çalışmada erkek Sprague-Dawley (375-400g) sıçanlar kullanıldı. Hayvanlara intraperitoneal (ip) olarak streptozotosin (DM grubu; 75 mg/kg, n=15) veya çözücü (KON grubu; 0.1 M sitrat tamponu, n=7) enjekte edildikten 3 gün sonra idrar glukoz düzeyine bakılarak tip 1 diyabet başlangıcı kontrol edildi. Sekizinci haftada diyabetik sıçanlara günlük hidroksi fasudil (DM-HF grubu; 10mg/kg, ip) veya çözücü (DM grubu; serum fizyolojik) enjeksiyonuna başlandı ve 4 hafta süre ile devam edildi. Eş yaştaki KON grubu sıçanlara ise bu süre boyunca ip olarak çözücü verildi. On ikinci haftada, son HF enjek-

siyonundan 2 gün sonra anestezi altındaki sıçanlarda in vivo erektil fonksiyon ölçüldü ve MPG ler moleküler analizler yapılmak üzere dondurularak saklandı. Eretil fonksiyon, kavernoza sinirin elektriksel stimülasyonu ile indüklenen maksimum intrakavernoza basınç (İKB) ve total İKB olarak ölçüldü ve ortalama arteriyel basınca oranlanarak değerlendirildi. ROK sinyal yolağı (RhoA, ROK izoformları ROK-1 ve ROK-2), apoptotik mekanizmalarda rol alan antiapoptotik faktör AKT ve aktive formu olan fosfo AKT-Ser473 (P-AKT), ROK hedef molekülü ve AKT negatif regülatörü olan fosfatase ve tensin homolog, PTEN ve aktive formu olan fosfo PTEN-Ser380/Thre382/383 (P-PTEN) proteinlerdeki değişiklik western blot metodu ile değerlendirildi.

DM grubunda maksimum ve total İKB cevabı KON grubuna göre anlamlı oranda azalırken ($p<0.05$) DM-HF grubunda ise erektil fonksiyon DM grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Rho sinyal yolağı proteinleri, Rho A ve ROK-2 ekspresyonu hem DM hem de DM-HF gruplarından alınan MPG lerde KON grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) MPG deki ROK-1 protein ekspresyonu ise KON, DM ve DM-HF gruplarında değişiklik göstermedi ($p>0.05$). MPG de P-AKT ekspresyonu DM grubunda KON grubuna göre anlamlı azalırken ($p<0.05$), DM-HF grubunda DM grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer taraftan, DM grubunda KON grubuna göre anlamlı oranda artan ($p<0.05$) MPGdeki P-PTEN ekspresyonu, DM-HF grubunda DM grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

ROK inhibitörü olan HF ile tedavi edilen diyabetik sıçanların erektil fonksiyonlarındaki iyileşme ile birlikte MPGde apoptozu düzenleyici proteinlerin ekspresyonundaki düzelme, diyabetik EDde oluşan nöropatik değişikliklerde Rho sinyal yolağının aktivasyonunun rol

oynadığını düşündürmektedir. HF ve benzeri inhibitörler diyabetik ED tedavisinde potansiyel terapötik olarak klinik yarar sağlayabilirler.

Çeviri

Prof. Dr. Sena F Sezen

KTÜ Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı