

Erkek ratlarda kavernozaal sinir hasarı sonrası oluşan korporal fibroziste rho-kinaz/LIM kinaz/kofilin sinyal yolağının ilişkisi

Song, S.H., Park, K., Kim, S.W., et al
J SexMed 2015;12:1522–1532

Son yıllarda robot yardımcı laparoskopik cerrahi teknolojisindeki ilerlemelere rağmen, radikal prostatektomi ameliyatlarından sonra görülen erektil disfonksiyon (ED) önemli fonksiyonel komplikasyonlardan biri olmayı sürdürmektedir. Bu ameliyat sırasında kavernozaal sinirde (CN) oluşan hasar kavernozaal fibrozis, kavernozaal düz kas ve endotelium hücrelerinde apoptozis gibi yapısal değişikliklere yol açmaktadır. TGF- β korpus kavernozaal epitelial hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşümünde rol oynayan ve hücre dışı matrix yapımını arttıran bir fibrojenik sitokindir. CN hasarı yapılmış ratlarda sfingozin 1-fosfat/RhoA/RhoA-kinaz 1 (ROCK-1) sinyal yolağının korporal fibrozis oluşumunda TGF- β 1 aracılığıyla rol aldığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda LIM-kinaz 2 (LIMK-2) ve kofilin fosforilasyonunun ROCK-1 aktivasyonunu takip ettiği ve böylelikle fibrozis oluşumundaki patofizyolojik özelliklerden biri olan fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasına neden olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada ROCK-1/LIMK-2/Kofilin sinyal yolağının bilateral CN hasarı yapılmış erkek ratlardaki korporal fibrozis ve ED üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Ağırlığı yaklaşık 300–350 gr arası olan 10 haftalık 48 Sprague-Dawley cinsi rat, sham grubu (S), bilateral CN ezilme hasarı grubu (I) ve bilateral CN rezeksiyonu yapılan grup olmak üzere üçe ayrılmıştır. Tüm ratlarda abdominal insizyonla prostat dorsolateral lobundaki majör pelvik gangliyon (MPG) ve CN ana dalı tespit edilmiştir. S grubunda her iki CN ortaya konmuş ancak herhangi bir müdahale yapılmamıştır. I grubunda her iki CN vasküler klemplerle 2 kez 30 sn komprese edilmiştir. R grubunda ise her iki CN, MPG'nin 5 mm distalinden rezeke edilmiştir.

İşlem sonrası 1. ve 4. haftalarda erektil cevap elektrostimulasyon ile maksimal intrakavernozaal basınç (ICP)/ortalama arteriyel basınç (MAP) oranı ve eğri altında kalan alan (AUC) ölçümü ile değerlendirilmiştir. Bu ölçümün ar-

dından penis dokusu eksize edilmiş ve orta bölümü düz kas hücresi/kollajen oranının hesaplanması için Masson trikrom ile işleme tabi tutulmuştur. Bununla birlikte immunohistokimyasal boyama ile düz kas α -aktin (α -SMA) miktarı ölçülmüş ve düz kas hücre komponentleri yüzdeleri belirlenmiştir. Penil dokudaki fibroblastlar ile ROCK-1 veya LIMK-2 aktivasyonu gösteren bölgelerin lokalizasyonlarını değerlendirmek amacı ile ROCK-1 ve vimentin veya fosfo-LIMK-2 ve vimentin ile çift immunfloresan boyama tekniği uygulanmıştır. Son olarak penil dokudaki ROCK-1, total LIMK-2, fosfo-LIMK-2, total kofilin ve fosfo-kofilin miktarları "Western Blot" tekniği ile ölçülmüştür.

İşlemden sonraki 1. ve 4. haftalarda, I ve R gruplarındaki ICP/MAP oranı ve AUC değerlerinin S grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir ($p < 0.001$). Bununla birlikte I ve R grupları arasında, 4. haftadaki ICP/MAP yüzdesi ve 1. haftadaki AUC/MAP yüzdesi haricinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Düz kas hücreleri/kollajen oranının I ve R gruplarında S grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptanmış, bu azalmanın 4. haftada daha belirgin olduğu kaydedilmiştir. Tüm gruplarda vimentin ile boyanan fibroblastların en fazla subtunikal alanlarda bulunduğu görülmüş, bu hücrelerin kavernozaal sinüzoidlerde daha az miktarda bulunduğu izlenmiştir. I ve R gruplarında fosfo-LIMK-2 pozitif fibroblastların miktarının subtunikal alanlarda 1. haftada anlamlı olarak arttığı, ancak bu artışın 4. haftada izlenmediği tespit edilmiştir. Yapılan Western Blot analizinde ROCK-1 protein seviyelerinin 1. ve 4. haftalarda I ve R gruplarında S grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek miktarda olduğu saptanmıştır. Ayrıca Kofilin fosforilasyonunun 1. haftada R grubunda, 4. haftada ise I grubunda S grubuna göre anlamlı olarak yüksek miktarda bulunduğu gözlenmiştir.

Bu çalışma ROCK-1 yolağının etkisindeki LIMK-2/Kofilin yolağının, bilateral CN hasarı sonrası ED ve korporal fibrozis oluşumundaki rolünü gösteren ilk çalışma-

dir. Yapılan analizlerde ROCK-1/LIMK-2/Kofilin yolağının up-regülasyonunun, CN hasarı sonrası 1. haftada erektil cevabın bozulmasına ve korporal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu yolak subtunikal alanlarda LIMK-2 up-regülasyonu ile korporal fibrozise ve venöz kaçağa yol açarak ED'ye neden olmaktadır. ROCK inhibitörünün ciddi yan etki riski dikkate alındığında, CN hasarı sonrası gelişen

korporal fibrozisin tedavisinde LIMK-2 mantıklı bir terapötik hedef olabilir.

Çeviri

Dr. Mehmet Gökhan Çulh¹, Doç. Dr. Ege Can Şerefoğlu²

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği