

Nörojenik erektil disfonksiyon için yeni bir terapötik yaklaşım: Nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip 1 monoklonal antikorun etkisi

Lin G, Li H, Zhang X, et al.
Eur Urol. 2015;67(4):716-26

Eretil disfonksiyon (ED) tüm dünyada erkeklerin %5-20'sini etkilemekte olup etiyolojik faktörler göz önüne alındığında nörolojik yaralanmanın neden olduğu nörojenik ED oldukça zor tedavi edilmektedir. Sinir koruyucu tekniklerdeki ilerlemelere karşın radikal prostatektomi geçiren olgular hale kavernoza sinir yaralanması açısından yüksek riske sahiptirler. ED tedavisinde ilk basamak yaklaşım olarak kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri bu grup olgularda etkisiz kaldığından yeni tedavi arayışlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Ereksiyonun başlatılması, sürdürülmesi ve penis rijiditesi parasempatik ve somatotopik kontrol altındayken sonlandırılması ya da kaybı ise sempatik kontrol altındadır. Son zamanlarda büyüme faktörleri nörobiyolojisi travmatik kavernoza sinir yaralanmasının rejenerasyonu ve korunmasında önemli hedefler olarak ortaya çıkmıştır. Nöral büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), nörotrofin 3 (NT3) ve NT4/5 gibi nörotrofin ailesi içerisinde yer almakta olup çok fonksiyonlu polipeptiddir. NGF, akut ya da kronik sinir hasarları durumunda nöronların büyümesi, bütünlüğünün sürdürülmesi ve sağkalımlarında önemli görev almaktadır. NGF, örotrofik tirozinkinaz reseptör tip 1 (TrkA) ve p75NTR olarak bilinen iki adet transmembran resptörlerine bağlanmaktadır. Deneysel fare çalışmalarında NGF ve TrkA'nın geç embriyonel ve postnatal devrelerde duysal ve periferel sempatik nöronların gelişiminde gerekli olduğu gösterilmiştir. Kavernoza sinir hasarı sonrası erektil fonksiyonlarda iyileşme oldukça yavaş bir süreçtir. Sunulan bu çalışmanın araştırmacıları daha önceki çalışmalarında kavernoza sinir hasarı sonrası artan tirozin hidroksilazın sempatik aktivite belirteci olması açısından önemli olduğunu belirtmektedirler. Daha önceki çalışmalarda tirozin kinaz inhibisyonunun düzelen erektil fonksiyonla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Sempatik sinirler ereksiyona antagonistik etki gösterdiği için spesifik TrkA monoklonal antikorlarının kavernoza sinir hasarı oluşan

periferel sempatik nöronların rejenerasyonunu bloke edebileceği hipotezi düşünülmüştür. Buna göre söz konusu bu durumun kavernoza sinir hasarı sonrası oluşan ED tedavisinde yeni bir tedavi modeli olabileceğinin amaçlandığı belirtilmektedir. Bu çalışmada her biri 12 rattan oluşan 7 grupluk 84 rat kullanılmıştır. İlk iki grup kavernoza sinir oluşturulan grup ile sham grubundan oluşurken, diğer gruplara değişik oranlarda TrkA-mAb verilmiştir. Toplam 6 haftanın sonunda erektil fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Bundan başka, immünfloresan boyama yapılarak dokular incelenmiştir. Çalışma sonunda kavernoza sinir hasarı oluşturulan gruplarda tespit edilen ED'nin TrkA-mAb verilmesiyle değişik derecelerde düzeldiği saptanmıştır. TrkA-mAb tedavisinin korpus kavernoza sinir tirozin hidroksilaz pozitif sinir fibrillerin sayısını suprese ettiği, dorsal sinirde nöronal nitrik oksit sentaz sinir fibrillerini ise arttırdığı gösterilmiştir. Düz kas kollajen oranının korpus kavernoza sinirde düz kas lehine arttığı saptanmıştır. Öte yandan cinsel ilişki sıklığı ve ejakülasyon oranlarında artış olsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonunda araştırmacılar TrkA-mAb verilmesinin sempatik sinir rejenerasyonunu inhibe ederek parasempatik sinir rejenerasyonuna neden olduğunu bununda kavernoza sinir hasarlarında tedavi edici olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarda diabetik ED oluşturulan ratlarda tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilatın endotelial fonksiyonu düzleterek otonomik nitretrjik fonksiyonu sağladığı gösterilmiştir. Yine tirozin kinaz reseptör blokajında korpus kavernoza sinirde düz kas relaksasyonu yaptığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise rat penil arterlerinde tirozin kinaz aktivasyonunun kalsiyum kanalları üzerinden kontraksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Buradan hareketle tirozin kinaz inhibisyonunun ED tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD