

Erişkin erkeklerde varikoselektomi öncesi ve sonrası seminal plazmada kantitatif proteomik profil belirleme ve zenginleştirilmiş proteomik yolaklar

Camargo M, Intasqui Lopes P, Del Giudice PT, Carvalho VM, Cardozo KHM, Andreoni C, Fraietta R, Bertolla RP.
Human Reproduction 2013 Jan;28(1):33-46

Mevcut çalışmada aşağıda sıralanan soruların cevaplarının bulunması amaçlanmıştır. Mikrocerrahi varikoselektomi sonrası seminal plazmanın proteomik profilinde ve genontolojisinin fonksiyonel zenginleşmesinde değişiklik olur mu? Varikoselin tanısında veya tedavi girişiminde potansiyel hedefler var mı?

Çalışmanın tamamlanmasından sonra soruların kısa cevabı olarak şunlar söylenebilir. Varikosel düzeltilmeden önce strese-yanıt durumundan, varikoselektomi sonrası normal çevresel şartlara karşı verilen-yanıt durumuna geçiş olduğu zenginleştirilmiş proteomik yolaklar incelendiğinde gözlenmiştir.

Varikosel, testiküler büyümeyi ve gelişimi etkiler. Azalmış semen kalitesi ve artmış semen oksidatif stresi ile ilişkilidir. Tedavi seçimi, artmış semen kalitesine neden olan varikoselektomidir ancak girişim sonrası altta yatan moleküler mekanizmalar ve post-genomik yolaklar (düzelmüş testiküler ortamı yansıtan) hakkında az şey bilinmektedir. Bu post-genomik yolaklar spermde veya seminal plazmada çalışılabilir. Spermin yaşamı üzerindeki ve başarılı bir fertilizasyondaki etkileri nedeniyle özellikle seminal plazmayı incelemek özel bir önem taşımaktadır. Semen sıvı komponenti olan seminal plazma, spermin güvenli ilerlemesini sağlamak için kadın üreme sistemiyle etkileşen lipitlerden, proteinlerden, şekerlerden ve metabolitlerden oluşmaktadır. İnsan seminal plazmasındaki proteinlerin ortalama konsantrasyonu 35-55 g/l arasında değişmektedir. Seminal plazmanın protein içeriği potansiyel olarak spermin fertilizasyon kapasitesini belirleyebileceği için çok önemlidir.

Bu prospektif randomize çalışma varikoseli olan 18 erkeği içermektedir. Çalışma öncesi ve bilateral mikrocerrahi varikoselektomiden 90 gün sonra semen örneği alınmıştır. Seminal plazmanın proteomik analizleri kantitatif olarak yapılmıştır (Protein kantifikasyonu, protein digesti-on, yüksek basınçlı sıvı kromatografi - 2D nanoUPLC-ESI-MSE- kullanılmıştır). Toplam 316 protein belirlenmiş ve

bunlardan 91 tanesi özellikle gruplardan birisinde daha fazla saptanmıştır (53 tanesi pre-varikoselektomi grupta ve 38 tanesi post-varikoselektomi grupta). Bununla beraber 68 tane protein her iki grupta saptanmıştır ve istatistiksel analiz uygulanmıştır. Bu proteinlerden 5 tanesinin pre-varikoselektomi grupta aşırı derecede eksprese olduğu saptanmıştır ($P<0.05$). Bu proteinler; Anneksin A5, Clusterin, Laktotransferrin, Protein-glutamin gamma-glutamilt-ransferaz 4, Zinc-alfa-2-glikoprotein olarak saptanmıştır. Pre-varikoselektomi grubunda aşırı derecede eksprese olan bu 5 proteinde kaç kat azalma olduğu çalışmada belirtilmiş olup, post-varikoselektomi grubundaki negatif değerler varikoselektomi sonrası ekspresyondaki azalmayı göstermektedir.

Pre-varikoselektomi grupta özellikle anneksin A5 (P08758), laktat dehidrogenaz (P00338), clusterin (P10909), 3.3.14 epsilon (P62258), 3.3.14 theta (P27348), heat-shock protein 90-beta (P08238) ve heat-shock protein 90-alfa (P07900) proteinleri saptanmıştır. Bu proteinler tetratricopeptid repeat (TPR) domain binding ve özellikle nitrik oksit (NO) düzenlenmesindeki ve metabolizmasındaki fonksiyonlara katılan proteinlerdir.

Clusterin (P10909) hücre içinde ve dışında anahtar rol oynar. Oksidatif reaksiyonlardaki hasarı önleme ve anormal spermatozoanın aglütinasyonu gibi etkileri vardır. Pre-varikoselektomi grupta kantitatif olarak artışı kontrol mekanizması olarak kabul edilebilir.

Post-varikoselektomi grupta ise özellikle DJ-1 (Q99497), süperoksit dismutaz (SOD) (P0441), S100-A9 (P06702), anneksin 1 (P04083), gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz (G3P-HUMAN) ve malat dehidrogenaz (MDH) (P40925) proteinleri saptanmıştır. Bu proteinler özellikle reaktif oksijen türevlerine (ROS) hücrel yanıt, glukoneogenez, nikotinamid adenin dinüklotid (NAD) bağlanması ve protein stabilizasyonu fonksiyonlarında yer almaktadırlar.

Her iki grupta saptanan proteinler genellikle insan semeninde bulunan fonksiyonları etkilemektedirler. Bu fonksiyonların çoğu korunmuş olsa da, varikozel düzeltilmeden önce strese-yanıt durumundan varikoselektomi sonrası normal çevresel şartlara karşı verilen-yanıt durumuna geçiş olduğu gözlenmiştir. Seminal plazmanın post-genomik yollarında gözlenen homeostaza tekrar dönüş, varikozel onarımının semenin fizyolojik durumuna dönmesinde yararlı olduğunu göstermektedir.

Varikozelin zararlı etkileri ile ilgili bilgilerimiz artmış olsa

da hala moleküler yollar çok belirgin değildir. Varikozel kaynaklı erkek infertilitesinin nasıl oluştuğunu daha kesin olarak açıklamak için bu çalışmanın amacında belirtildiği gibi mikrocerrahi varikoselektomi öncesi ve sonrası hastaların proteomik profillerinin belirlenmesi ve bu iki durum ile ilişkili proteomik yolların oluşturulması önemlidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Hakan Akdere, Doç. Dr. Tevfik Aktoz
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı