

Anjiotensin-(1-7) Diyabette korpus kavernozumdaki anjiogenik disfonksiyonu mikrovasküler yapılara ve kemik iliği kökenli hücreler üzerine etkileyerek düzeltir

Singh N., Vasam G., Pawar R., Jarajapu Y.

J Sex Med 2014;11:2153-2163

Diyabetlilerin %35-70'de erektil disfonksiyon (ED) görülür. Korpus kavernozumdaki (KK) endotelial disfonksiyonu sonucu vazodilatasyon ve anjiogenik fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. Anjiotensin (Ang)-(1-7) yakın dönemde tanımlanan bir vazoprotektif hepatopeptittir. Anjiotensin II'den ACE enzimi tarafından üretilir ve Mas reseptörlerine bağlanır. Yapılan bazı hayvan deneylerinde Ang-(1-7)'in diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi durumunda oluşan kavernoza disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Ang-(1-7)'in kemik iliği kökenli stem/progenitor hücrelerin (BMPCs) tamir edici özelliklerini aktive ettiği düşünülmektedir. Vasküler hasar veya endotelial hasar durumlarında bu hücreler tamir görevi görürler. Ancak DM'da bu fonksiyon bozulmuştur. Bu çalışmada Ang-(1-7)'in tip 1 DM'da (T1D) kavernoza anjiogenik fonksiyona etkisi ve BMPCs'in bu koruyucu fonksiyondaki rolünü aydınlatmak için yapıldı.

Çalışmada streptozosin ile tip 1 DM oluşturulmuş 6 haftalık fareler kullanıldı. Tedavi grubundaki farelere 4 hafta subkutan yolla Ang-(1-7) verildi. Anjiogenik fonksiyon matrigel ortamında endotelial tüp formasyonuna bakılarak değerlendirildi. Dolaşan BMPCs'ler flow sistometri ile sayıldı; proliferasyon BrdU ile belirlendi. BMPCs'in hücre içermeyen serum kısmı parakrin anjiogenik etkiyi değerlendirmek için toplandı. BMPCs ve kavernoza dokudan salınan anjiogenik faktörlerin analizi real-time polimerase

chain reaction ile yapıldı.

Ang-(1-7) (100nM) fare KK'da anjiogenezi stimüle etmekte idi ve bu etki Mas1 reseptör antagonisti A779 (10µM) tarafından kısmi olarak inhibe edildi. T1D'li kavernoza dokuda Ang-(1-7) ve VEGF (100 nM)'e olan anjiogenik cevap azaldı (sırasıyla $p<0.005$ ve $p<0.03$). 4 hafta Ang-(1-7) tedavisi T1D'in indüklediği VEGF-aracılıklı anjiogenezdeki azalmayı düzeltti. T1D'de azalmış olan dolaşımdaki BMPCs sayısını ve proliferasyonunu da arttırdı ($p<0.02$). Diabetik BMPCs'de parakrin anjiogenetik fonksiyon azalmıştı ve bu durum Ang-(1-7) tedavisi ile geriye döndü. Tedavi ile BMPCs'deki SDF ve anjioprotein-2 up-regüle oldu. Ayrıca, KK'da VEGFR1, Tie-2 ve SDF up-regüle; anjioprotein-2 ise down-regüle oldu.

Uzun süreli DM'da KK'da anjiogenik disfonksiyon gelişir. Dolaşımdaki BMPCs'in sayısı ve parakrin fonksiyonu azalır. Bunun, en azından, kısmi nedeni BMPCs'deki SDF ve Aiptn-1 in ve KK'daki VEGFR1 in down-regülasyonu'dur. Ang-(1-7) tedavisi bu bozulmaları düzeltir, proanjiogenik Tie-2 ve SDF'nin salınımını uyarır ve KK'dan anti-anjiogenik Aiptn-2'nin ekspresyonunu azaltır.

Çeviri

Prof. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH Üroloji Kliniği