

Membran Fosfolipidlerinden Sfingozin-1-Fosfat ve Reseptörlerinin Erektile Disfonksiyondaki Rolü

Didem TURGUT COŞAN¹, İbrahim Uğur ÇALIŞ¹,
Gülcan KALENDER GÜLEÇ²

Öz

Erektile disfonksiyon (ED), erektil dokuya kan akışındaki değişimin en sık neden olduğu bir dizi dinamik olayın sonucu olarak oluşur. ED'ye sebep olan Kavernoza fibrozis, diyabet, hipertansiyon, radikal prostatektomi, Peyronie hastalığı, kastrasyon ve kavernoza sinir hasarı gibi durumlarda ortaya çıkan önemli bir patolojik durumdur. Birçok faktörün yanında, bu hastaların plazmasında sfingozin-1-fosfat (S1P)'in yüksek seviyede bulunması, bu mekanizma üzerinde potansiyel bir belirleyici olabileceği görüşünün ortaya çıkmasına neden olmuştur. Sfingolipitler olarak adlandırılan büyük lipit metabolitleri ailesinin bir üyesi olan sfingozin-1-fosfat (S1P), vasküler tonusu düzenleyen maddelerin en son belirlenenlerindedir. İnsan korpus kavernoza S1P'nin reseptörlerinden S1P1, S1P2 ve S1P3'ün varlığı bildirilmiştir. Reseptörleri aracılığıyla, S1P'nin düz kaslar üzerindeki etkisi vasküler yanıtın oluşmasını sağlar. Erektile disfonksiyonda S1P ve ona bağlı çeşitli sinyal yolları terapötik hedeflerin oluşturulması bakımından önemlidir. Bu konu hakkında mevcut bilginin kısıtlı olması nedeniyle, hem mekanizmaların ortaya konması hem de özel tedavilere odaklanılması açısından daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon, Sfingozin-1-fosfat, Sfingozin-1-fosfat reseptörleri

The Role of Sphingosine-1-Phosphate and Receptors from the Membrane Phospholipides in Erectile Dysfunction

Abstract

Erectile dysfunction (ED) occurs as a result of a series of dynamic events most commonly caused by alterations in the blood flow to the erectile tissue. Cavertous fibrosis that causes ED is an important pathological condition which arises in diabetes, hypertension, radical prostatectomy, Peyronie's disease, castration, and cavertous nerve injury. In addition to many factors, the high level of sphingosine-1-phosphate (S1P) in the plasma of these patients has led to the emergence of the idea that suggests it may be a potential determinant on this mechanism. Sphingosine-1-phosphate (S1P), a member of the family of major lipid metabolites, called sphingolipids, is one of the recently determined substances that regulate the vascular tone. It has been reported that S1P1, S1P2 and S1P3 receptors from S1P receptors are present in the human corpus cavertosum. The effect of S1P on the smooth muscles allows vascular response to occur through its receptors. S1P and various signal pathways associated with it are important in designating therapeutic targets in erectile dysfunction. Due to the limited current information on this subject, it seems that further research is needed in terms of both revealing the mechanisms and focusing on specific treatments.

Keywords: Erectile dysfunction, Sphingosine-1-phosphate, Sphingosine-1-phosphate receptors

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir.

Yazışma Adresi: Dr. Didem TURGUT COŞAN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir. dcosan@ogu.edu.tr

Geliş Tarihi: 11 Ağustos 2018; Kabul Tarihi: 21 Eylül 2018

Giriş

Penil ereksiyon, periferik ve merkezi sinir sistemi düzeyinde koordine edilen bütünleşik fizyolojik ve biyokimyasal olayların rol aldığı karmaşık bir dizinin bileşenidir. Erektile süreçte, penil erektile doku, özellikle kavernoöz düz kaslar, arterioller ve arter duvarlarının düz kasları önemli rol oynar. Temel olarak, cinsel uyarım üzerine penil ereksiyon, büyük ölçüde erektile dokuya yeterli kan akışına bağlıdır. Bu durum, koordine arteryel endotel bağımlı vazodilatasyon ve sinüzoidal endotel bağımlı düz kas gevşemesini gerektirir (1).

Erkek cinsel organının cinsel birleşme için gereken sertliğe ulaşamaması durumu olan erektile disfonksiyon (ED), erektile dokuya kan akışında azalmaya neden olan bir dizi dinamik olayın bir sonucu olarak oluşur (1,2). ED'ye sebep olan birçok faktörün yanında, bu hastaların plazmasında sfingozin-1-fosfat (S1P)'in yüksek seviyede bulunması, bu mekanizma üzerinde potansiyel bir belirleyici olabileceği görüşünün ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu nedenle ED'de, S1P ve ona bağlı yollar terapötik bir hedef olarak düşünülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda, S1P ve reseptörlerinin bazı cinsel işlev fonksiyonlarındaki rolleri gösterilmiştir (2).

Penil ereksiyon çoğunlukla, kuvvetle kasılmış durumda olan korpus kavernozumun düz kasının gevşemesini içeren bir nörovasküler olaydır. Benzer şekilde, ED için mevcut olan başlıca terapötik tedaviler, özellikle nitrik oksit (NO)/döngüsel guanozin monofosfat (cGMP) yolağını hedefleyerek, korpus kavernozumun düz kasının gevşeme yollarını araştırmak üzerinedir. Sfingolipitler olarak adlandırılan büyük lipit metabolitleri ailesinin bir üyesi olan S1P, vasküler tonusu düzenleyen «vazoaktif» maddelerin en son belirlenenlerindedir (3).

S1P, sfingozinin ATP'ye bağlı fosforilasyonunu katalizleyen sfingozin kinazlar (SphK) tarafından üretilir (3). Sfingozini fosforile ederek S1P üretimini sağlayan enzimlerden biri sfingozin kinaz 1 (SphK1), diğeri ise sfingozin

kinaz 2 (SphK2)'dir (4). S1P, bu izoenzimler tarafından sentezlenen biyoaktif bir molekül olup, reseptörlerine bağlanarak önemli bazı hücre fonksiyonları düzenlemektedir. Hücre yüzey reseptörlerinden bağımsız olarak hücre büyümesi ve hücrenin sağ kalımı gibi fonksiyonlar üzerinde etkili olurken, endotel hücrelerin hareketini sağlamak ve tüp oluşumunu uyararak anjiyogenezi teşvik etmek gibi bazı fonksiyonları da etkileyebilmektedir (5). SphK1 ağırlıklı olarak sitozolik ve sağ kalım için (pro-survival) iken, SphK2 esas olarak endoplazmik retikulumda işlev görür ve apoptozu uyarır, ancak rolleri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır.

S1P uyarımı, vazodilatasyona veya vazokonstriksiyona neden olup olmadığı, damar yolunun durumu, S1P konsantrasyonları, S1P reseptör alt tiplerinin ekspresyon profili, canlı türleri ve hastalık durumları gibi çoklu deneysel değişkenlere bağlı olabilir. Genel olarak, yüksek S1P konsantrasyonu, mezenterik, serebral ve koroner arterler gibi dirençli damarlarda vazokonstriksiyona neden olmakla birlikte, aort, karotis ve femoral arterler gibi kanal damarları üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. S1P dirençli arterler dışında, idrar torbası, uterus, gastrointestinal sistem ve bronşiyal tüpteki düz kaslarda kasılma yapabilir (3). Reseptörleri aracılığı ile S1P, adenilat siklaz, fosfolipaz C, tirozin kinaz, Ras-MAPK, fosfatidilinozitol 3-kinaz ve Akt/PKB gibi hücredeki önemli fonksiyonları tetikleyen birçok molekül ve sinyal yolunu aktive etmektedir (6).

S1P, vazoaktif potansiyelinin yanı sıra, hücre çoğalması, göç, hayatta kalma, farklılaşma gibi birçok biyolojik süreci düzenleyebilir. Bu hücre tepkilerin birçoğu, S1P'nin, beş G proteini ile bağlanmış S1P-5 reseptörlerine bağlanması ve aktive edilmesi ile başlatılır (3). S1P reseptörleri sadece hücre yüzeyinde değil, hücre sitoplazmasında ve çekirdekte de bulunur. Düşük konsantrasyonlarda bile olsa S1P reseptörlerine bağlanabilir, ancak sfingozin, seramid, sfingomiyelin gibi sfingolipit ailesinin diğer üyeleri bu reseptörlere bağlanamaz (7-9). Memelilerde, S1P1, S1P2 ve S1P3 tüm

dokularda bulunurken, S1P4 lenfoid dokular ve akciğer, S1P5 beyin ve deride bulunur. Kan damarlarında, vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri vasküler tonusu modüle eden S1P için spesifik reseptörler bulunur. Özellikle, vazorelaksasyon, endotel hücrelerde S1P1 reseptörleri yoluyla endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) yollarıyla elde edilirken, düz kastaki S1P2 ve S1P3 reseptörleri, Rho-kinaz yollarının aktivasyonu ile düz kas vazokonstriksiyon yanıtını ortaya çıkarır (3).

S1PR1, G protein üzerinden Ras/ERK, PI3-kinaz/Akt yollarını uyararak hücrenin hayatta kalmasını, PI3K/Rac yolunun aktivasyonu ile de hücre göçünü ya da kemotaksisi düzenler. Ayrıca yine G protein aracılı fosfolipaz C (PLC) ve kalsiyum (Ca²⁺) mobilizasyonunu da aktive edebilir (10). Düz kaslardaki S1PR2 ve S1PR3 reseptörleri, RhoA/ROCK yollarının aktivasyonu yoluyla vazokonstriksiyon tepkilerini ortaya çıkarabilir. Aort gibi dirençli arterler haricinde, bronşiyal tüp, idrar torbası, uterus, gastrointestinal ve trakeal düz kaslarla S1P etkileşime girebilir. İnsan korpus kavernozumda, S1P1, S1P2 ve S1P3 reseptörlerinin varlığı bildirilmiştir. Reseptörleri aracılığıyla, S1P'nin düz kaslar üzerindeki etkisi, vasküler yanıtın oluşmasını sağlar (11-13).

S1P1 reseptörü, NO aracılı düz kas gevşemesi ile ilişkilidir (3). NO sentaz (NOS) L-arginin'den NO üretimini kataliz etmektedir. NO, nonadrenerjik, nonkolinerjik nöronlar ve sinüzoidal endotelium tarafından, cGMP yolu boyunca fonksiyonel düz kasları gevşetmek için salgılanan başlıca periferik nörotransmitterdir. Nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS), penis ereksiyonuna aracılık eder. nNOS ve eNOS tarafından üretilen NO, penil ereksiyonu tetiklemede ve sürdürmede merkezi bir rol oynar. İnsan dokusunda S1P, eNOS'un tetiklediği kalsiyumdan bağımsız yolun aktivasyonu için olası aday gibi görünmektedir. Normalde temel enzimlerin aktivasyonu için Ca²⁺/kalmodulin kompleksinin oluşması gereklidir. Yapılan bazı çalışmalar, eNOS'un kalsiyumdan bağımsız bir şekilde aktive olabileceğini

göstermiştir. Fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K), protein kinaz B'yi fosforile eder ve bu da eNOS'u, NO oluşturmak üzere fosforile eder. Bu yolun önemi, sıçanlarda in vivo çalışmalarla da gösterilmiştir. Vazorelaksan ajanın kavernoöz sinir veya intrakavernoözuma enjeksiyonuyla oluşan elektriksel uyarının, Akt fosforilasyonu ile eNOS aktivasyonuna neden olduğu ve erektil yanıt verdiği gösterilmiştir. Böylece, eNOS kalsiyumdan bağımsız bir mekanizma ile kavernoöz doku gevşemesinin başlamasına neden olabilir. Bu olay tam ereksiyonun elde edilmesine ve sürdürülmesine katkıda bulunur. Son zamanlarda, membran fosfolipitleri, özellikle de S1P üzerinde yoğunlaşmıştır. S1P reseptörleri, adenilat siklaz, fosfolipaz C, PI3K/protein kinaz, Akt ve mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar ile birlikte Rho ve Ras'a bağlı yolları içeren farklı hücre içi ikinci mesajcı sistemlerine bağlanır. S1P, vasküler endotelial hücrelerde Akt'ın, G proteinine bağlı aktivasyonunu içeren sinyal yolunda kuvvetli ve güçlü bir şekilde eNOS'u aktive eder. İnsan korpus kavernozum, S1P reseptörlerine sahiptir. Farmakolojik modülasyon çalışmaları ile S1P'nin insan korpus kavernozumun düz kasının asetilkolin kaynaklı gevşemesini güçlü bir şekilde artırdığı ve bu etkiyi eNOS'un artan fosforilasyonu ile yaptığını bildirmektedir (1,3).

Kastrasyon, alfa adrenerjik agonistlere aşırı duyarlılık, düz kastaki artmış miyozin fosforilasyonu ve düz kastaki miyozin izoform bileşiminin değişiminin yanı sıra, RhoA/ROCK yolağının aktivasyonu da korpus kavernozumun düz kasındaki kasılma sürecini artırır. Bununla birlikte korpus kavernozum düz kası, diğer birçok düz kasın aksine, çoğunlukla kasılabilir haldedir ve yalnızca erektojenik uyarıdan sonra gevşer. Kastrasyon, serum S1P konsantrasyonunu artırarak S1P2-3 reseptörlerinin ekspresyonunu artırırken, mRNA seviyesinde korpus kavernozumda S1P1 reseptörünün ekspresyonunu azaltır (3). Androjenler, hem ereksiyon hem de anti-erektil sinyal yollarını kontrol ederek ereksiyon sürecinde çift yönlü rol oynarlar (3). Her ne kadar kanıtlar androjenlerin erektil fonksiyon üzerinde merkezi

olmayan önemli bir etkisi olduğunu gösterse de, bu kavram oldukça tartışmalıdır (14). Testosteron, penil ereksiyonu indükleyen NO ve onu üreten NOS enzimini modüle eder. Korpus kavernozum düz kasında kasılmayı düzenleyen androjenlerin daha iyi anlaşılması, korpus kavernozum düz kasının gevşeme mekanizması üzerindeki modülasyonları kadar önemlidir (3).

Kavernozaal fibrozis, ED'ye yol açan önemli bir patolojik durumdur. Kavernozaal fibrozisin etiyojisi, radikal prostatektomi, hipertansiyon ve Peyronie hastalığı, Diabetes Mellitus, kastrasyon ve kavernozaal sinir hasarıdır. Çeşitli etiyojilere ait ED ile ilişkili kavernozaal fibrozisin gelişiminden birkaç sinyal yolunun sorumlu olduğu görülmektedir (14,15). Prostatektomi sonrası ortaya çıkan ED'ye, cerrahi sırasında kavernozaal sinire hasar verilmesi ve birleşik fibrozun gelişmesi olduğu bilinmekle birlikte, neden olan moleküler mekanizmalar yeterince anlaşılammıştır. Sinir hasarına yanıt olarak düz kasta kollajen miktarı artar. Önceki çalışmalar, kavernozaal sinir hasarının, kollajen sentezini destekleyen Transforme Edici Büyüme Faktörü- β alt tipi 1 (TGF- β 1)'in ekspresyonunun artmasına yol açtığını göstermiştir. Kavernozaal sinir yaralanmasına bağlı olarak gelişen nöropraksi, korpus kavernozumda geçici veya kalıcı hipoksiyi indükleyebilmektedir. Birçok çalışma hipoksi ve kavernozaal fibrozis arasında bir ilişki olduğunu bildirmekte ve hipoksinin TGF- β 1'in artmasına neden olabileceğini öne sürmektedir. TGF- β 1, korpus kavernozumda fibrojenik bir sitokin adaydır. TGF- β , hem Smad sinyalizasyonunu hem de Smad olmayan yolları doğrudan aktive etmektedir. TGF- β , hücre içi Smad sinyal yolu aracılığıyla vasküler fibrozu uyarmaktadır. İki taraflı kavernozaal sinir ezilmesi modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan bir çalışmada, TGF- β 1 ve Smad gibi bir fibrotik aktivatörün artışı ile ilişkili olarak hayvanlarda azalmış eretil durum olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte Smad sinyal yolunun yanı sıra, Smad olmayan yollar da vasküler fibroziste yer

almaktadır. RhoA/ROCK sinyal yolu TGF- β tarafından aktive edilmekte ve böylece çeşitli hücre sistemlerinde, hücre iskeletindeki yeniden düzenlemelere katkıda bulunmaktadır. Bu durum çeşitli fibrotik koşulların patofizyolojik bir özelliği olan fibroblasttan miyofibroblast dönüşümüne neden olmaktadır. Büyüme faktörü ile uyarılmış sfingozin kinaz (SphK) tarafından üretilen S1P, fibroblastlar dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipinin işlevini düzenlediği gösterilmiştir. Fibroblastlar üzerindeki S1P2 reseptörlerinin aktivasyonu, fibröz için gerekli olan migrasyon ve proliferasyon tepkilerine aracılık etmektedir. TGF- β 1 SphK1i aktive etmekte ve sonuçta meydana gelen S1P, S1P2 reseptörü yoluyla, RhoA/ROCK1 yolağının aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durumun ezilme ile kavernozaal sinir hasarı oluşturulan sıçan modelinde, birleşik fibrozise yol açtığı öngörülmektedir. Fibrozis TGF- β TGF- β 1 TGF- β 1 a/ROCK1 yollarının aktivasyonu ile ilişkili olabilmektedir. Yapılan bir çalışma, kısmi sinir hasarından sonraki erken dönemde, S1P veya RhoA/ROCK1 sinyal yollarını hedef alan terapötik yaklaşımlara ve bilateral kavernozaal sinir transeksiyonu veya kavernozaal sinirin ezilmesi yoluyla tetiklenen doku değişiklikleri konusu üzerinde odaklanılabileceğini öngörmektedir (16). Yapısal fibrozu önlemek ve korpus kavernozumunu korumak için, RhoA/ROCK1 yolunu hedeflemeye yönelik yaklaşımların artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Eretil disfonksiyonda, S1P ile ona bağlı yollar terapötik hedef oluşturmaktadır (3). Çeşitli etiyojilere ait ED ile ilişkili kavernozaal fibrozisin gelişiminden birkaç sinyal yolunun sorumlu olduğu görülmektedir (15). Bu sinyal yollarının bazılarında S1P ve reseptörlerinin önemli role sahip olduğu görülmektedir. Hayvan modellerinde bazı terapötik başarılar sağlanmıştır, ancak konu hakkında mevcut bilginin kısıtlı olması nedeniyle, mekanizmaya özel tedavilere odaklanan daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. di Villa Bianca Rd, Sorrentino R, Sorrentino R, et al. Sphingosine 1-phosphate induces endothelial nitric-oxide synthase activation through phosphorylation in human corpus cavernosum. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(2): 703-708.
2. Nazlıkul H. Erektıl Disfonksiyon. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi* 2016; 10(2): 7.
3. Yin J, Guo YM, Chen P, et al. Testosterone regulates the expression and functional activity of sphingosine-1-phosphate receptors in the rat corpus cavernosum. *J Cell Mol Med* 2018; 22(3): 1507-1516.
4. Kim RH, Takabe K, Milstien S, et al. Export and functions of sphingosine-1-phosphate. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 692-696.
5. Sarkar S, Maceyka M, Hait NC, et al. Sphingosinekinase 1 is required for migration, proliferation and survival of MCF-7 human breast cancer cells. *FEBS Letters* 2005; 579: 5313-5317.
6. Geho DH, Bandle RW, Clair T, et al. Physiological Mechanisms of Tumor-Cell Invasion and Migration. *Physiology* 2005; 20: 194-200.
7. Taha TA, Argraves KM and Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate receptors: receptor specificity versus functional redundancy. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1682(1): 48-55.
8. Hla T. Sphingosine 1-phosphate receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 64(1): 135-142.
9. Watson C, Long JS, Orange C, et al. High expression of sphingosine 1-phosphate receptors, S1P 1 and S1P 3, sphingosine kinase 1, and extracellular signal-regulated kinase-1/2 is associated with development of tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Am J Pathol.* 2010; 177(5): 2205-2215.
10. Hisano Y, Nishi T and Kawahara A. The functional roles of S1P in immunity. *J Biochem.* 2012; 152(4): 305-311.
11. Michel MC, Mulders AC, Jongsma M, et al. Vascular effects of sphingolipids. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 44-48.
12. Igarashi J. and Michel T. Sphingosine-1-phosphate and modulation of vascular tone. *Cardiovasc Res.* 2009; 82(2): 212-220.
13. Schuchardt M, Tölle M, Prüfer J, et al. Pharmacological relevance and potential of sphingosine 1-phosphate in the vascular system. *Br J Pharmacol.* 2011; 163(6): 1140-1162.
14. Zhang Xh, Melman A, and DiSanto ME. Update on corpus cavernosum smooth muscle contractile pathways in erectile function: a role for testosterone? *J Sex Med.* 2011; 8(7): 1865-1879.
15. Cho MC, Song WH and Paick JS. Suppression of Cavernosal Fibrosis in a Rat Model. *Sex Med Rev.* 2018; 6(4): 572-582.
16. Cho MC, Park K and Chai JS. Involvement of sphingosine-1-phosphate/RhoA/Rho-kinase signaling pathway in corporal fibrosis following cavernous nerve injury in male rats. *J Sex Med.* 2011; 8(3): 712-721.