

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ ΕΟΕ
Τετάρτη 17-6-2015

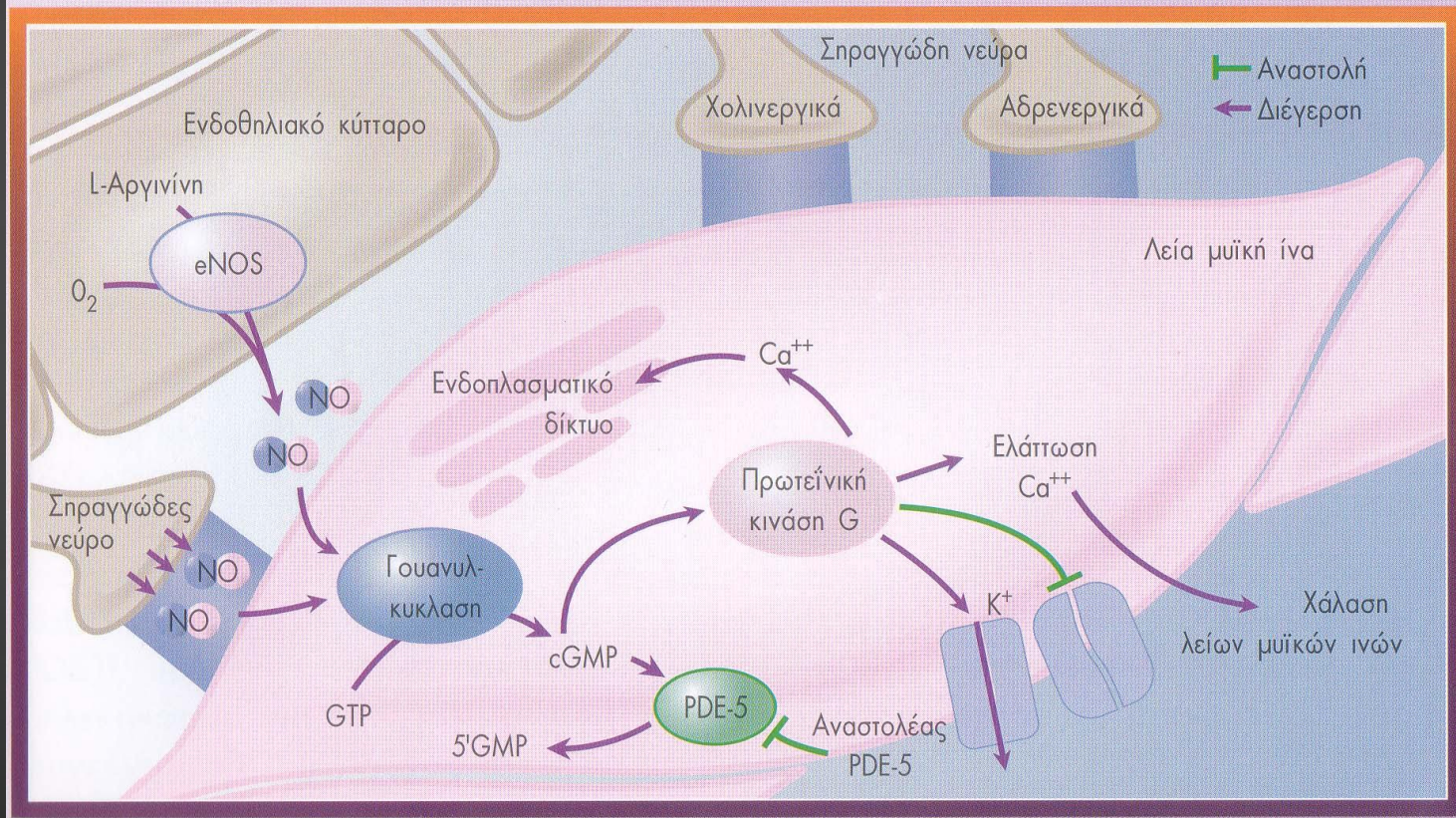
Δρέττας Πέτρος
Χειρ Ουρολόγος- Ανδρολόγος.

Η στυτική δυσλειτουργία 'εις βάθος'

Μια πιο 'ειδική' ματιά σε
κυτταρικούς μηχανισμούς

Βασική Ενδοκυττάρια Συσκευή

Η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5): μηχανισμός δράσης (προσαρμογή κατόπιν αδείας από τον Lue, 2000).



NO

- Υγιές ενδοθήλιο: NO
- Πρόδρομη ουσία L-arginine
- Παράγεται: nNOS, eNOS, iNOS
- NO έχει αντιθρομβωτική και αντι-αθηρωματική δράση
- Ελαττώνεται σε μια φλεγμονώδη διεργασία, διαμέσου ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την διάρκεια του οξειδωτικού stress¹

1. Fichtischerer St et all European Heart Journal (2004) 25, 1412-1418

NO-ΚΝΣ

- NO σε πλήθος δομών του ΚΝΣ που σχετίζονται με τη σεξουαλικότητα
- Stress, οιστρογόνα, άσκηση επηρεάζουν την έκφραση της nNOS σε αυτές τις δομές^{1,2,3}
- Υπογκαιμία προκαλεί up-regulation της nNOS στις ίδιες δομές⁴
- Κεντρική δράση των φαρμάκων;

1. Hori N et al Dent Res 2005 Jul ; 84(7) 624-8

2. Jahng JW Brain Res 2005 Jun 28;1048(1-2): 185-92

3. Gingerich S Endocrinology 2005 Jul 146(7) 2933-41

4. Ueta Y Brain Res 1998 Apr 20;790 (1-2):25-32

Απώλεια NO

- Το οξειδωτικό stress είναι αυξημένο στον ιστό των σηραγγωδών σωμάτων στη στυτική δυσλειτουργία
- Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης συσσωρεύονται στον ιστό των σηραγγωδών σωμάτων με τον διαβήτη και το γήρας
- Αυξημένη έκφραση της αργινάσης II σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, ειδικά σε αυτούς με σακχαρώδη διαβήτη
- Μείωση των ανδρογόνων οδηγεί σε μειωμένη έκφραση και των δύο ισομορφών του ενζύμου eNOS/nNOS
- Ενεργοποίηση του συστήματος Rho-kinase/RhoA

Ενδοθηλίνη-1/ ET-1

- Η ενδοθηλίνη-1 είναι ένα όξινο πεπτίδιο 21 αμινοξέων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, από κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων, λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα, ιστιοκύτταρα και υποφυσιακά κύτταρα μεταξύ άλλων
- Πολύ ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας
- Ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης, της απόπτωσης, της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων και της παραγωγής μεσοκυττάριας ουσίας

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ET-1
αναστέλλει τη σύνθεση του NO στον λείο
μυϊκό ιστό μέσω των υποδοχέων ET_A

Ikeda U, Yamamoto K, Maeda Y, Shimpo M, Kanbe T, Shimada K. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. Hypertension 1997;29(1 Pt 1):65–9.

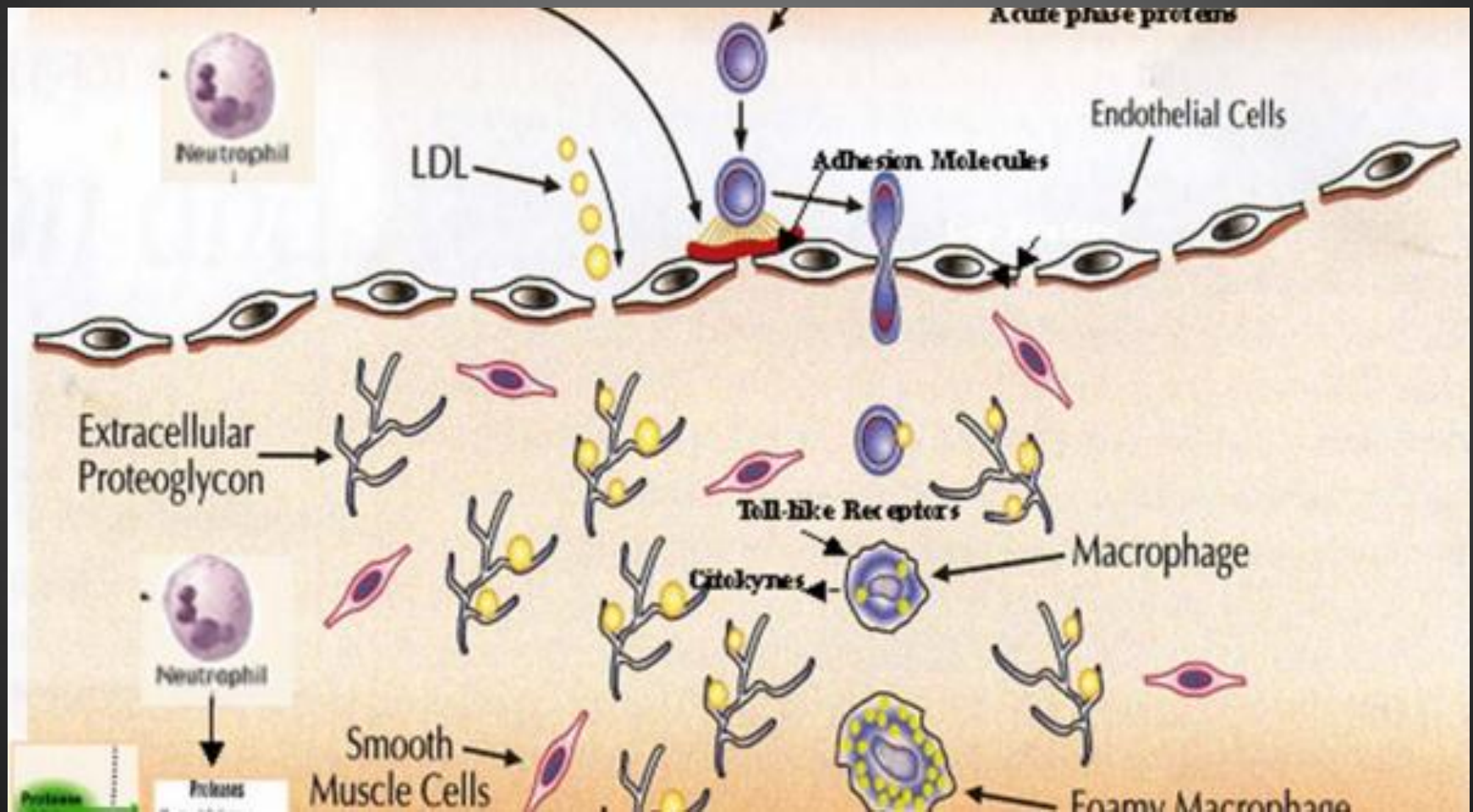
ET-1

- Αυξημένα επίπεδα ET-1 έχουν παρατηρηθεί στην υπέρταση, το διαβήτη τύπου II, τη δυσλιπιδαιμία, τη στηθάγχη, την καρδιογενή καταπληξία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το φαινόμενο Reynaud, τον εγκεφαλικό αγγειόσπασμο, την αθηροσκλήρωση και την καρδιακή ανεπάρκεια

- Στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις του βιολογικώς δραστικού NO μειώνονται, και έτσι υπάρχει μια ανισορροπία μεταξύ της δράσης αυτού και της δράσης της ενδοθηλίνης, και έτσι οι αγγειοσυσταλτική και υπερπλαστική επί του λείου μυϊκού ιστού δράση της ενδοθηλίνης βρίσκεται χωρίς ανταγωνιστή

Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. *Arteriosclerosis* 1990;10(6):1113-8.

Παθογένεια της αθηρωμάτωσης



Ενδοθηλιακή Βλάβη

Αυξάνεται ο τόνος των αγγείων

Επάγεται ένα προθρομβωτικό στάδιο

Φλεγμονώδη λευκοκύτταρα διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα

Οι λείες μυϊκές ίνες πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν

Αυξάνεται η διαπερατότητα των αγγείων

Ξεκινά φλεγμονώδης διεργασία

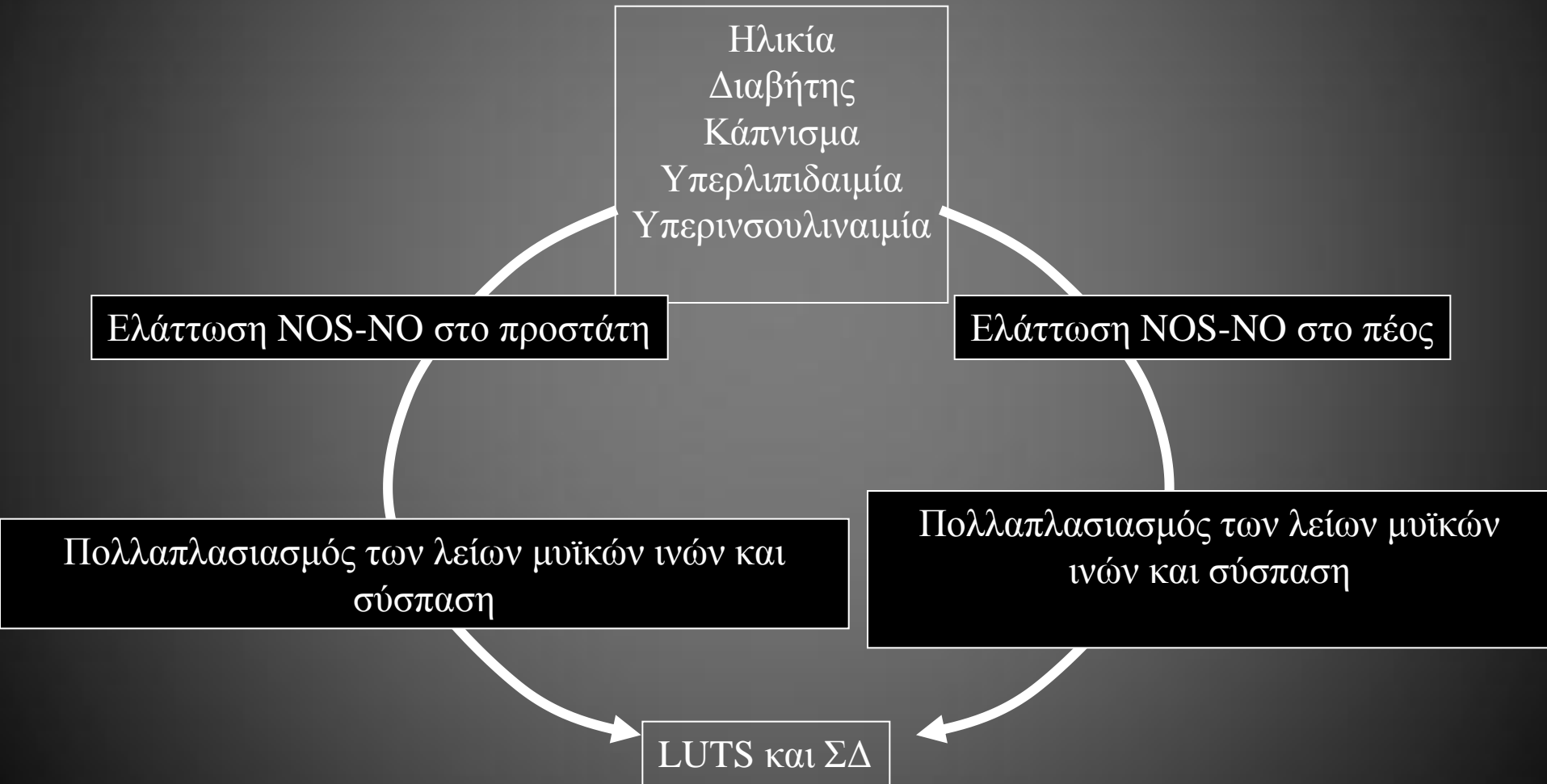
Αθηρωματικές βλάβες των αγγείων

NO και Αθηρωμάτωση

Το ενδοθήλιο το οποίο καλύπτει τις αθηρωματικές βλάβες εμφανίζει ελαττωμένη έκφραση της eNOS¹

1. Oemar BS et al Circulation 1998 ; 97: 2494-8

ΣΔ-Αθηρωμάτωση της πυέλου-LUTS



Tunica Albuginea- Venous Leak

- Διαταραχές στην αρχιτεκτονική του ινώδους φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της φλεβικής διαφυγής
- Κατάτμηση των ινών κολλαγόνου, ατροφία και διαταρχή της αρχιτεκτονικής
- Ελλάτωση της συγκέντρωσης ελαστικών ινών.
- Subluxation -floppiness

[Eur Urol. 1994;26\(3\):233-9. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by impotence.](#)

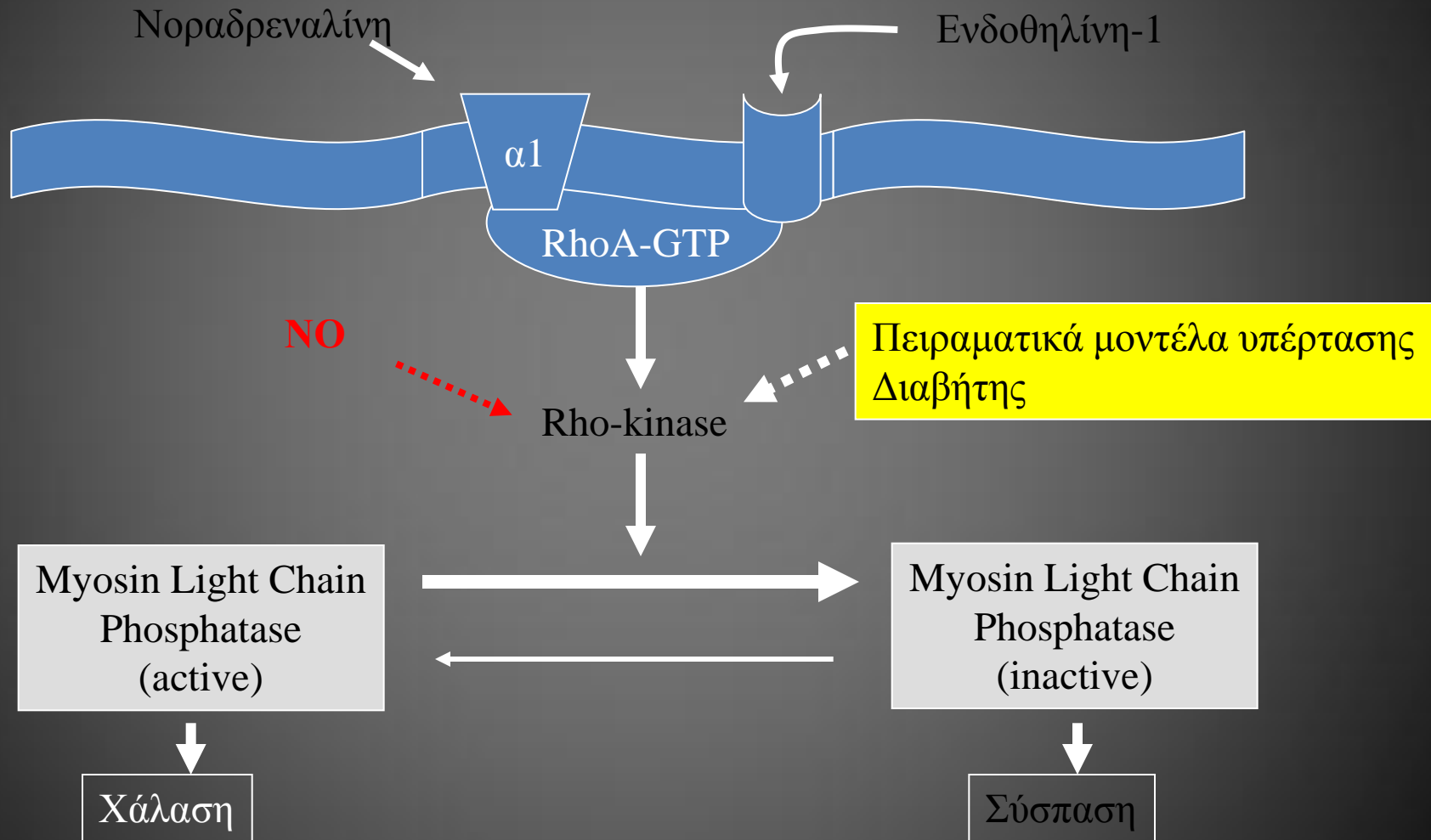
[Iacono F1, Barra S, de Rosa G, Boscaino A, Lotti T](#)

Tunica Albuginea



Rho-kinase/RhoA

Στυτική Δυσλειτουργία Rho-Kinase



Chang et al, IJIR, 2003, 15: 53-62

Lindberg et al, J Urol, 2004: 171: A1320

Bing et al, Am J Physiol, 2003, 285: F990-7

Rho-kinase/RhoA

- Η ενεργοποίηση της Rho-kinase/RhoA φαίνεται να μεσολαβεί στη χαλάση του πέους
- Η Rho/A αναστέλλει υποομάδες της φωσφορικής μυοσίνης και να διατηρεί τις λείες μυικές ίνες σε σύσπαση ακόμα και με χαμηλά επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου
- Rho-kinase/RhoA καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου της eNOS και την ενζυμική της δραστηριότητα στο πέος

Ευχαριστώ πολύ