İnflamasyonda Bir Baş Aktör: Endotel

Dr. Hakan Özdoğu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar/ Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

I) ENDOTEL FİZYOLOJİSİ

Giriş:

Kan damarları ve onların bileşenleri, hemostasis, trombosis ve inflamasyonun kontrolü için kritik öneme sahiptirler. Kalpten en küçük kapiller damarlara kadar uzanan tek sıra endotel hücreleri kanın akıcılığından sorumludurlar. Kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenlerler. Ayrıca özel uyarılara cevap olarak hemostasisin bütün basamaklarında rol oynayan pıhtılaşmayı düzenleyici molekülleri ifade edip düzenleyebilirler. Endotel hücreleri düzensizlik veya zararlanmaya cevap olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuar lökosit yapışma moleküllerini ifade ederler. Endotel hücreleri normalde sesiz olmakla birlikte bölünme, göç etme ve angiogenesis sırasında yeni damar oluşumunu başlatabilme kapasitesine sahiptirler.

Endotelin Fizyolojik Fonksiyonları:

Bariyer Olarak Endotel;

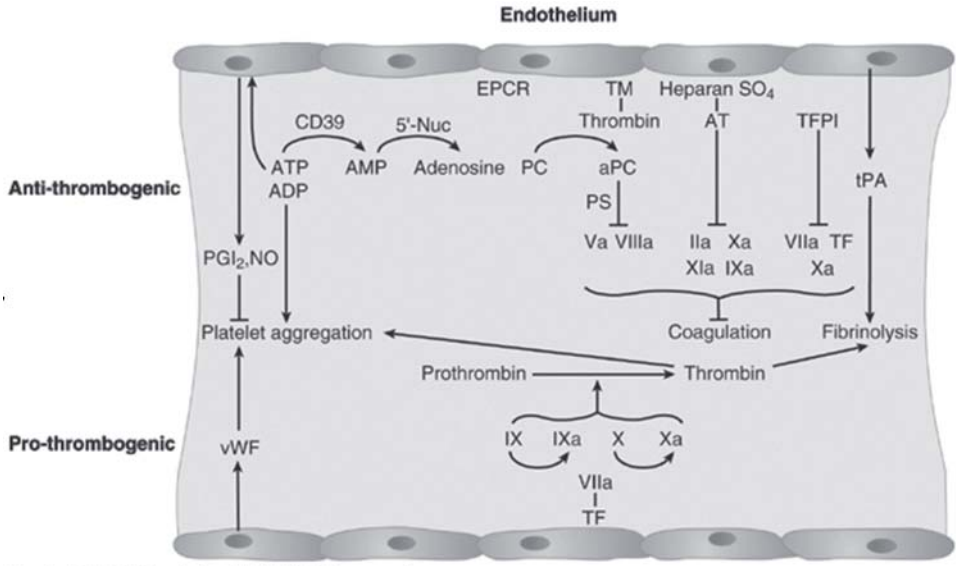
Endotelin diğer fonksiyonları gibi, damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipi ve yerine bağlıdır. Kapillerler ve post kapiller venüller, dolaşımın değişim damarları olarak rol oynarlar. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddeler engellenmeden kan ve dokular arasında hareket edebilirler. Fakat damarlar makromoleküller için seçici olarak geçirgendir. İntravasküler ve ekstravasküler sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için bu yarı seçici bariyer gereklidir. İnflamasyon, immun cevap ve yara iyileşmesi gibi olayların başlaması ve sürdürülebilmesi için intertisiel alana antikorlar, hormonlar, sitokinler v.b moleküllerin geçişi gereklidir.

İnflamasyon sırasında, nötrofillerin endotele bağlanması, endotel hücrelerinin zararlanmasına neden olan oksidanların oluşumu ve permeabilitenin artması ile sonuçlanır (1). Son zamanlarda nötrofillerin endotele bağlanmasının lökosit CD-18 in aracılık ettiği sinyal mekanizmasını tetikleyerek heparin-binding protein/CAP37/azurocidin olarak adlandırılan, endotel hücreleri ve makromoleküller akışı arasında yol açılmasını sağlayan bir nötrofil katyonik proteinin salınmasının neden olduğu gösterilmiştir (2). Bir inflamatuar aracı olan trombin endotel hücreleri üzerindeki reseptörleri aktive ederek birkaç mekanizma (trans selüler vesiküler permeabilite, paraselüler permeabilite artışı, glikokaliks negatif yükündeki değişiklik v.b) ile endotel geçirgenliğini artırabilir (3-5). İnflamatuar durumlarda artmış geçirgenlik ile ilgili hipotize edilen mekanizmalardan birisi ise perisit kontraktilitesi ile ilgilidir (5).

Pıhtılaşmayı Önleyici Yüzey Olarak Endotel;

Endotelin hemostas ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Endotelial hücrelerin antikoagülan ve prokoagulan durumlarda katkısı genel olarak Şekil 1 de gösterilmiştir. Normal endotel, platelet agregasyon inhibisyonu, koagulasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıktılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (6). Buna karşıt olarak, zararlandığında veya inflamatuar durumlarda endotel prokoagulan olabilir.

Endotel hücreleri ile yakın ilişkide olduklarında prostaglandin I_2 (PGI_2), veya prostasiklin ve NO sekresyonuna, ayrıca CD39 ol



Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

Şekil 1

arak ifade edilen ect-ADPase ın yüzey ifadesine bağlı olarak platelet agregasyonu inhibe olur (7-8). Prostasiklin, arachidonic asid metabolizmasının bir ürünü olarak damar endotel ve düz kas hücreleri tarafından sentez edilirler. Prostasiklin platelet aktivasyonu, sekresyonu, ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. Aynı zamanda düz kas hücresinin gevşemesine neden olur. NO benzer şekilde platelet adezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücresinden salınan NO'nun önemli bir kısmı endotel altındaki düz kas üzerinde etkili olarak damar genişlemesine neden olur. Bir kısım NO ise lümene geçerek plateletleri etkiler.

Prostasiklin ve NO platelet agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik olarak rol oynarlar. Salınmış olan ve platelet agonisti olan adenosin difosfat (ADP) endotelial membran ilişkili CD39 tarafından inaktive edilebilirler. Adenosin trifosfat ve ADP nin CD39 tarafından siklik adenosin monofosfata metabolize edilmesi plateletlerin toplanmasını engeller ve dinlenme konumuna geçmelerine neden olur. AMP nin ecto-5'-nüklotidase ile hidrolizi ile ortaya çıkan adenosin platelet agregasyon inhibisyonuna ve vasodilatasyona neden olur. Bundan öteye, ATP ve ADP endotel hücreleri üzerindeki purinoreseptörleri uyararak PGI_2 ve NO sentez ve salınmasına neden olur.

Endotelial hücrelerin koagülasyonu inhibisyonunda dört mekanizma rol oynar (6-7).

1) Endotel hücrelerinin yüzeyindeki trombomodulin trombini bağlar. Bu kompleks trombinin koagülan özelliğini inhibe eder ve trombinin protein C ye afinitesini artırır ve protein C yi aktive eder. 2) Esas olarak endotelial hücreler tarafından sentezlendiği düşünülen protein S, protein C'nin cofaktörü olarak rol oynar. Aynı zamanda aktive protein C olmadan da antikoagülan özellik taşır. Protrombinase ve intrinsik tenase compleksini inhibe eder ve faktör Va ve VIIIa ile doğrudan etkileşir. 3) Heparan sulfat proteoglikanlar endotelin luminal yüzeyine ve subendotel bölgelerine salınır. Heparan sülfatlar antitrombine bağlanarak aktive ederler. Böylece prokoagülan olan trombin, faktör Xa ve faktör IX a'nın inaktivasyonunu hızlandırır. 4) Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) karaciğer ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Endotel hücrelerinin apikal granüllerinde bulunduğu gösterilmiştir. Doku faktörü-faktör VIIa-faktör –Xa kompleksi TFPI tarafından inhibe edilir (7). TFPI-2, anneksin V ve protease nexins 1 ve 2 de endotele bağlı antikoagülan rol oynayabilirler.

Endotel hücreleri tPA'nın ana kaynağıdır (7,9). Egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, artmış venöz basınç ve trombin, plazminojen aktivasyonu ile birlikte tPA salınımına neden olur. Endotel hücrelerin yüzeyinde var olan plasminojen ve tPA reseptörleri etkin sınırlandırılmış fibrinolitik aktiviteye olanak sağlarlar.

Normal koşullarda, kanın akıcı konumda tutulabilmesi ve koagülasyonun inhibisyonu için sağlam bir endotel gereklidir. Endotel zararlandığında

onun antikoagülan fonksiyonları çabucak azalarak prokoagülan özellik kazanır. Ayrıca, doku hasarı veya vasküler patoloji endotel altındaki matriksin açığa çıkmasına, plateletlerin bağlanarak aktive olması ile prokoagulant etkinin ortaya çıkmasına neden olur.

Vasküler tonus kontrolu;

Vasküler tonusun kontrolü temel olarak endotel tarafından üretilen vasodilatatörler -NO, PGI_2 ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF)- ve vasokonstrüktörler-endotelin-1 ve superoksid-arasındaki denge ile düzenlenir. NO ve PGI_2 platelet agregasyonunun inhibisyonu dışında vasodilatatör olarak rol oynarlar.

Vasküler tonusu düzenleyici diğer bir önemli etken süperosid anyonlardır. Bu serbest radikallerin kaynağı endotel olabileceği gibi zararlanmış veya inflamasyon bölgesine toplanan inflamatuar hücrelerde olabilir. Süperoksit radikalleri ve NO arasındaki etkileşim peroksinitrit oluşumuna ve NO konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Peroksinitrite low-dansiteli lipoproteinlerin okside olmasına ve diğer proteinlerin olumsuz modifikasyonuna böylece endotelial disfonksiyona neden olur. Süperoksid oluşumunun artması PGI_2 sentezini inhibe eder fakat TxA_2 sentezini etkilemez (10).

Endotel yüzeyinde, güçlü bir vazokonsrüktör olan angiotensin I'i angiotensin II ye dönüştüren angiotensin-converting enzimini ifade eder. Endotelin, angiotensin II ve α-adrenerjik agonistleri arasındaki komplex etkileşimin hipertansiyon patogenezinde rol oynadığına inanılır.

Kan Elementleri ile Damar Duvarı Arasındaki Etkileşim;

Lökosit

Herhangi bir inflamatuar uyarı olmadığında nötrofiller serbestçe dolaşır ve endotel ile etkileşmeye girmezler. Buna karşılık monosit ve lenfositlerin damar duvarının iki tarafına doğru düşükseviyede trafiği vardır. Kan akımından göç eden monositler doku ve organ özgü fonksiyonları olan makrofajları oluştururlar. Doku immün konumunun sürdürülebilmesi için lenfositler, kan ve lenfatikler arasında dolaşırlar. Kan akımın olduğu durumlarda lökositler önce inflamasyona komşu bölgelerdeki postkapiller venül endoteli boyunca yuvarlanırlar. Daha sonra yuvarlanan lökositler sıkıca yapışarak endotel yüzeyi boyunca, endotel birleşim yeri aralığından diapedesis ile subendotelial matrikse göç eder. Bu göç basamakları-rolling, sıkı adezyon- ve transendotelial migrasyon-lenfositler için de benzerdir. Lökositler bir kere endotele selektinler aracılığı ile bağlandığında lökosit integrin reseptörleri endotel memebranında ifade edilen platelet- aktive edici faktör, endotel memebran-bağlı kemeokinler veya lokal olarak salınan kemeotaktanlar ile aktive olur. Endotel üzerinde ifade edilen interselüler adhesion molekülü (ICAM-1, ICAM-2) ile sıkı bağ oluştur.

Yapışan lökositler endotelin luminal yüzeyinde hareket eder. Hücreler arası birleşim yerine gelince bazı lökositler diapedesis ile endotel hücreleri arasından ekstravasküler dokuya ve oradan inflamasyon veya immunreaksiyon bölgesine hareket ederler (11). Lokositlerin trans endotelial göçünde endotel bağları ile etkileşen integrinler, ve PECAM-1 (CD 31), JAM-1, ve CD99 gibi bazı kavşak proteinleri rol oynar. Diapedesis sırasında lökositler tarafından endotele verilen bazı sinyaller birleşim yerinde açıklık oluşmasına neden olur.

Konakçı korunması ve tamiri için kritik öneme sahip olmakla birlikte bazı koşullarda lökosit-endotel hücresi etkileşimi damar ve doku hasarına neden olur. Sıkı olarak endotele bağlanmış ve aktive olmuş lökositler permeabiliteyi değiştiren aracılar salgılarlar veya endotel hasarına neden olarak trombosise neden olabilecek toksik ürünler üretirler. Benzer şekilde göç etmiş lökositler de komşu dokularda hasara neden olabilirler.

Plateletler

Lökositler gibi aktive olmamış plateletler de normal endotel ile etkileşime girmezler. Endotelde dökülme veya azalmaya neden olan zararlanmadan sonra açığa çıkan subendotele çabucak yapışarak trombüs oluştururlar. Aktive olmamış plateletlerin invivo olarak aktive olmuş endotele, endotelial –P selektin ve PECAM-1 ile, invitro olarak vWF ile bağlanabildiği gösterilmiştir. Aterosklerozis gibi hastalıklarda plateletlerin sağlam endotele bağlanması trombosis ve inflamasyon arasında bağlantı sağlayarak dolaşımda trombosis oluşumuna yardım edebilir (12). Bundan öteye, plateletler, lökosit ve endotel arasında bağlantı köprüsü oluşturarak lökositlerin toplanmasında rol oynayabilirler.

Kırmızı Kan Hücreleri

İnsan parazitleri içinde yalnızca *plasmodium falsiparum* enfekte eritrosit yüzeyinde değişiklik yaparak endotele yapışmaya neden olur. Trofozoid ve sizont infekte eritrositlerin endotele bağlanması dalakta tahrip olmaktan kurtulmanın yanı sıra

serebral malaryanın patogenezinde rol oynar. *Plasmodium falsiparum* enfekte eritrositlerin endotele adezyonu, bağlanma, rolling, ve sıkı yapışma aşamaları ile lökositlerin benzeridir. Fizyolojik akım koşullarında P-selektin, ICAM, VCAM-1 ve CD36 gibi birçok reseptör adezyonda rol oynar (13).

Oraklaşmış retikülosit kırmızı hücrelerde $\alpha_4\beta_1$, integrin ve CD36 adesyon reseptörlerinin ifadesi artar ve hidroksiüre ile ifadesi azalır. Endotele direkt yapışmaya ilave olarak, lokositlere bağlanmış olan oraklaşmış kırmızı hücreler de orak hücre vasookluziv krizde rol oynarlar (14).

II) ENDOTELİAL HÜCRE AKTİVASYONU VE İNFLAMASYON

Endotel kan ve doku arasında pasif bir bariyer olmaktan çok değişik uyarılara cevap veren dinamik bir organdır. Endotel hücrelerinin aktivasyonu özellikle karmaşık bir proinflamatuar ve protrombotik fenotip ve hücre koruyucu genlerin oluşumuna neden olur. Konakçı korunmasında ve doku tamirinde şüphesiz ki endotelial aktivasyonun önemli rolü vardır. Aynı zamanda sepsisten orak hücre hastalığına kadar farklı birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (15-16).

Endotelial disfonsiyon, özellikle NO olmak, üzere vasodilatörlerin bioavilabilitesinde, endotelbağımlı vasodilatasyonda bozulma veya endotelkaynaklı kontraksiyon faktörlerinin artması ile karekterizedir. Geniş açıdan bakıldığında endotelial disfonksiyon, endotelial aktivasyon ile birlikte birçok proinflamatuar ve prokoagülan değişiklikleri kapsar. Endotelial disfonksiyon atherosklerozisde belirgindir, aynı zamanda diyabet, preeklempsi, hipertansiyon, üremi ve diğer hastalıklarda da tanımlanmıştır (17).

Güncel bakış açısına göre aterosklerozis endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun kombinasyonunun oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalıktır (18-23). Kan ve doku arasında yer alan vasküler endotel, hemodinamik güçler ve kandan kaynaklanan sinyallere duyarlıdır ve vazoaktif maddelerin sentez ve salınımı ile reaksiyon verir. Vasküler hemostasis endotel-kaynaklı gevşeme ve kasılma etkili maddeler arasındaki denge ile sürdürülür. İnflamasyon ve klasik kardiovasküler risk faktörleri ile bu balansın bozulması, damarları aterom oluşumuna duyarlı hale getirir. Balangıç, ilerleme ve sonuçta aterosklerotik plağın rüptüründe endotel ve inflamatuar mediatörler temel bir rol oynar gibi görülmektedir.

Endotelial Disfonksiyon:

Endotelial disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve nitrik oksit üretiminde bozulma ve / veya endotel-kaynaklı, endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder. NO amino asit argininin NO sentetaz enzimi ile NO ve L-citruline dönüştürülmesi ile elde edilir. Endotel-kaynaklı gevşetici faktörlerden en önemlisidir ve vasküler tonusun ve vasodilatasyonun ayarlanmasında en önemli rolü oynar. Oluşan aterosklerozis ile koroner arterlerde endotel-bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına ve paradoksal vasokonstriksiyona, myokardial perfüzyonun azalmasına ve myokardial iskemiye neden olur. Vasomotor disfonksiyon olarak ifade edilen endotelial disfonksiyon, aterosklerosisin yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiovasüler olayları öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür.

NO vasodilatatör etkinin yanı sıra, vasküler zararlanma, inflamasyon ve trombosise karşı koruyucudur. NO lökositlerin endotele adesyonunu inhibe eder, vasküler düz kas hücrelerini nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve platelet agregasyonunu sınırlar (24-26). Hipertansiyon, diyabet ve hiperkollesterolemi gibi geleneksel kardiovasküler risk faktörleri endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Hiperkollesterolemi normal koşullarda lökositlerin sıkı adesyonuna dirençli olan endotel tabakasına kandaki lökositlerin bağlamasına neden olur (22). Okside low-density lipoprotein (oxLDL) endotelial aktivasyona ve NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak biyolojik karakterinin değişmesine neden olur (27). Hipertansiyon ile ilişkili angiotensin II, vasokonstrüktördür ve NO'un karşıtı olarak etkir. Angiotensin II reaktif oksijen köklerinin (ROS) üretimine, proinflamatuar sitokinler interlökin (IL)-6 ve monosit kemeotaktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonlarının artmasına ve endotel hücrelerinde vasküler cell adesyon molekül -1 (VCAM-1) in ifadesinin artmasına neden olur (28-30).Yeni risk faktörlerinden C-reaktif protein (CRP) seviyesinin artması; NO üretimini baskılayarak ve biyoaktivitesini azaltarak endotelial disfonksiyona neden olabilir (31). Bu endotelial değişiklikler damar duvarında inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların başlama ve ilerlemesinde bir ilk basmak oluşturur.

İnflamasyon ve Aterosklerozisin Başlangıcı

Endotelial hücreler inflamatuar aktivasyona uğradıklarında selektinlerin, VCAM-1 ve interselü-

ler adesion molekül-1 (ICAM-1)'in ekspresyonundaki artış monositlerin adesyonunu artırır. Adesyon molekül ekspresyonu IL-1β ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlere ile, IL-6 ya cevap olarak karaciğerden sentezlenen akut-faz proteini CRP ile, protease-aktiveated reseptör sinyalleri ile, oxLDL reseptör-1 (LOX-1) aracılığı ile alınan oxLDL ile , ve CD40/CD40 ligand (CD40L ve CD154) etkileşmesi ile indüklenir. Bir kere yapışan monositler endotel hücreleri arasından arter duvarı iç tabakası olan tunika intimaya hareket ederler. Arterial intimaya girdiklerinde makrofajları oluştururlar ve SR-A, CD36, ve LOX-1 gibi çöpçü reseptörleri ifade ederler ki bu da modifiye edilmiş lipoproteinlerin içlerine alınmasında rol oynar (32-33). Bu liprotein partiküllerinin içe alınması erken aterosklerotik lezyonların karakteristik özelliği olan lipid yüklü makrofajlara veya köpük hücrelerinin oluşmasına neden olur. Gelişmekte olan aterom plaklarında köpük hücreleri, yapışmış lökositler için kemotaktik uyarının devamına, çöpçü reseptörlerin ifadesinde artmaya ve makrofaj çoğalmasına neden olan proinflamatuar sitokinleri salgılamaya başlarlar.

Bununla birlikte aterom plaklarının oluşumuna yardımcı olan tek hücre makrofajlar değildir. Aynı zamanda T hücreleri, dendritic hücreler ve mast hücreleri atherom plağında toplanırlar (27). VCAM-1 gibi bir adesyon molekülüne bağlanma T-hücresinin intimaya girişini kolaylaştırır. Bir kere arterial intima içine girdiğinde, ox-LDL gibi bir antijen ile karşılaştığında aktive olur ve maktofaj aktivitesi üzerine etkili sitokinler salgılar. Aktive olmuş T-cell ile makrofaj arasındaki CD40/CD40L bağlanması doku faktörünün (TF) , matrix metalloproteinaseların (MMPs), ve proinflamatuar sitokinlerin ifadesine neden olur, bu da inflamatuar cevabın sürdürülmesini sağlar.

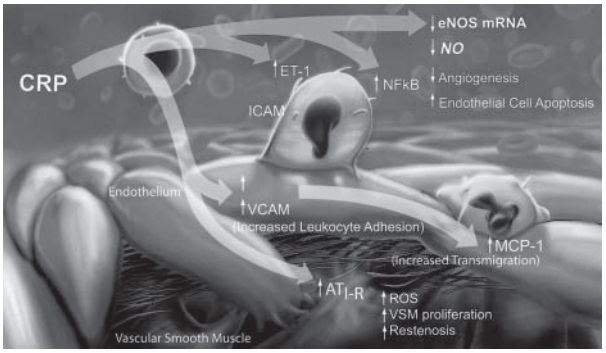
İnflamasyon ve Atherosklerozun ilerlemesi

Yağlı çizgiden kompleks lezyona doğru ilerleme tipik olarak düz kas adale hücrelerinin (SMCs) intimaya doğru hareketi ve kollagen sentezlemeleri ile olur. Aktive olmuş endotelial hücreler, T hücreleri ve köpük hücrelerinden MCP-1 gibi sitokinlerin sürekli salınımı yalnızca aterom plakaları içinde inflamasyon ve lipid birikmesine neden olmaz, aynı zamanda SMC aktivitesine sebep olur (33,34). Koroner arter içindeki bu lezyonun genişlemesi lümenin tıkanmasına, kan akımında azalmaya, klinik olarak anginanın olarak çıkmasına neden olur. Aktive T hücrelerinden salınan interferon (INF)-γ gibi proinflamatuar sitokinler fibroz örtünün korunması için gerekli olan kollagen sentezini sınırlar (23). Biriken oxLDL makrafajlar ve SMCs üzerine toksik etkiye sahiptir, nekrotik çekirdek oluşumuna neden olur (36). Makrofaj köpük hücrelerin ölümü lipid açığa çıkmasına bu da daha fazla inflamasyona neden olurken, SMC ölümü kollagen sentezini azaltarak fibroz örtünün incelmesine neden olur. İncelen fibroz örtü, destek kollagenin niteliğini bozan MMPs overexpressionu, intertisial kollajenazlar ve jelatinazlar tarafından daha da incelir (37). Plak içindeki MMP overexpressionu ve aktivasyonu IL-1β, TNF-α, oxLDL ve CD40L aracılığı ile sağlanır. Bir kere fibroz örtü zayıflayınca plak akut trombotik komplikasyonlara yol açan parçalanmaya duyarlı hale gelir.

Hemodinamik streslerle zayıf aterosklerotik plağın yarılması akut myokard infaktüsü ile sonuçlanan trombosis oluşumunu tetikler. Endotelial hücrelerin dökülmesi ile karekterize olan plak yüzeyinin erezyonu bir protrombotik yüzeyin açığa çıkmasına neden olur. Bir diğer önemli protrombotik uyarı fibröz örtünün yırtılması ve içeriğinin lümene dökülmesidir. Endotel altındaki kollagen, TF ve von Willebrand faktör pıhtılaşmaya ve trombin oluşumuna neden olur (23). Trombin, TF ve von Willebrand factor ile etkileşmesi platelet aktivasyon ve agregasyonuna neden olur. Plak içinde IL-1, TNF-α ve CD40L gibi inflamatuar aracıların bulunması endotelial hücrelerin ve makrofajların TF overexpressionuna neden olur. Bu vasküler yaralanmaya cevap olarak plateletlerdeki ve komşu dokulardaki protease-aktivated reseptörlerin aktivasyonu ile pıhtılaşma eğilimi daha da artar. Böylece inflamasyon atherosklerozisin bütün basamaklarına katılır.

CRP, inflamasyon ve endotelial aktivasyon

Giderek artan deliller yüksek-sensitif CRP seviyelerinin aterosklerozis ve damarsal ölümlerin en güçlü prediktörlerden birisi olduğunu, prognostik değerinin LDL-kollesterolden değerli olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin bu prediktive değerinin altında ki mekanizma kendisinin endotelial disfonksiyona neden olması olabilir. Bu şekilde, güncel çalışmalar CRP' nin eNOS mRNA'yı azaltabildiği, ET-1'i artırabildiği ve çeşitli adesyon moleküllerinin, kemoatraktan kemokinlerin ifadesini arttırarak, bir proinflamatuar ve proaterosklerotik fenotip ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda ön gözlemler, CRP'nin endotel hücrelerinde nüklear faktör κB(NFκB) sinyal

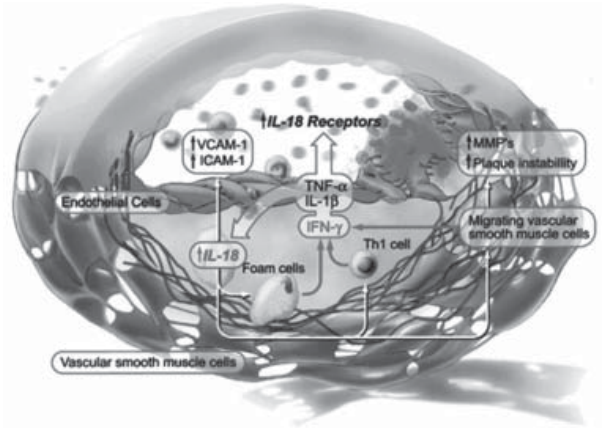


Şekil 2

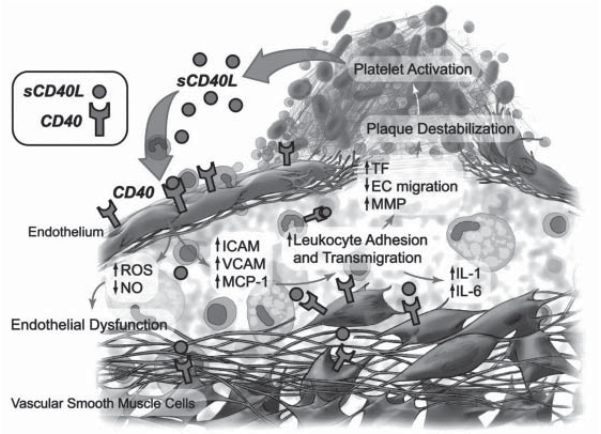
sistemini upregüle ettiğini, endotelial öncü hücrelerinin yaşam süresi ve farklılaşmasını azalttığını düşündürmektedir. Günümüzde CRP'nin invivo ve invitro olarak damar SMCs'de angiotensin-tip 1 reseptörünü (AT1-R) güçlü olarak upregüle ettiği, damar düz kas (VSM) proliferasyonu, migrasyonu, ROS üretimini artırdığı ve restenosise neden olduğu gösterilmiştir. Bütün bu bulgular CRP nin endotelial disfonksiyonda rolü olan dolaşımdaki önemli bir marker olduğunu göstermektedir. (Şekil 2) (31,38-40).

CD40/CD40L sinyal çifti ve inflamasyon

OxLDL aterom plağı içinde CD40/CD40L ekspresyonunu tetikleyebilir. sCD40L endotel üzerindeki CD40'a bağlandığında, sinyaller NO sentezini antogonize eden ve endotelial disfonksiyona neden olan ROS üretimi ile sonuçlanır. Bu sinyal uyarısı aynı zamanda adesyon moleküllerinin ifadelerinin artmasına ve lökosit toplanmasına neden olan kemokinlerin salınması ile sonuçlanır. Makrofajlar ve T hücrelerinin her ikisi de CD40 ve CD40L ifade ederler ve bu da ECs ve SMCs daha fazla aktive olarak MMPs üretiminin artmasına ve EC göçünün



Şekil 4



Şekil 3

engellenmesine neden olur. CD40/CD40L-aracılı TF ifadesinin artması ki bu plateletleri aktive eder, plağın trombüs oluşturma yetisini artırır. Aktive olan plateletler daha fazla sCD40L üretirler bu da inflamatuar reaksiyonu daha da fazla güçlendirir. (Şekil 3)(34,41-45)

IL-18 ve plak formasyonu

IL-18 hızlanmış aterosklerozis ve plak kırılganlığına neden olan sitokin kaskadını yönetir. Makrofajlardaki IL-18 sekresyonu, makrofaj ve SMCs her ikisi tarafından üretilen IFN-γ'nın sebep olduğu, TNF-α ve IL-1β ile uyarılır. IL-18 Th 1 immun cevabını artırır ve Th 1 hücreler IFN-γ salgılarlar. TNF-α , IL 1-β ve IFN-γ karışımı IL-18 reseptör ifadesini artırır ki bu da plak içinde pozitif inflamatuar feedback döngüye neden olur. IL-18 aynı zamanda endotel üzerindeki adesyon moleküllerinin ifadesini artırır ve MMP sekresyonunu artırarak plak stabilitesinin bozulmasına neden olur. (Şekil 4)(46-48)

Sonuç

Geçen birkaç yılda endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun, atherosklerozis ve komplikasyonlarının temeli olduğu açık bir şekilde anlaşılmıştır. Bu sürecin altındaki mekanizmalar çözümlenirken bir hastanın kardiovasküler hastalıklar yönünden riskinin belirlenmesinde klinisyene yardımcı yeni belirleyiciler ortaya çıkmaktadır. CRP, sCD40L ve IL-18 endotelial aktivasyona neden olan üç inflamatuar belirleyicidir.

Kaynaklar

1. Siflinger-Birboim A. Regulation of endothelial permeability by second messengers. New Horiz. 1996 Feb;4(1):87-98.

2. Gautam N, Olofsson AM, Hervald H, et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. Nat Med. 2001 Oct;7(10):1123-7.
3. Garcia JG, Verin AD, Schaphorst KL.Regulation of thrombin-mediated endothelial cell contraction and permeability. Semin Thromb Hemost. 1996;22(4):309-15.
4. van Hinsbergh WM. Endothelial Permeability for Macromolecules Mechanistic Aspects of Pathophysiological Modulation . Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997;17:1018-1023
5. Lonigro AJ, NcMUrdo L, Stephenson AH, et al. Hypotheses regarding the role of pericytes in regulating movement of fluid, nutrients, and hormones across the microcirculatory endothelial barrier. Diabetes. 1996 Jan;45 Suppl 1:S38-43
6. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thromb Haemost. 1997 Mar;77(3):408-23.
7. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annu Rev Med. 1996;47:315-31.
8. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. J Clin Invest. 1997 Mar 15;99(6):1351-60.
9. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. Prog Cardiovasc Dis. 1997 Jan-Feb;39(4):343-50
10. Katusic ZS. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. Free Radic Biol Med. 1996;20(3):443-8.
11. Vestweber D.Regulation of endothelial cell contacts during leukocyte extravasation. Curr Opin Cell Biol. 2002 Oct;14(5):587-93
12. Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. J Exp Med. 2002 Oct 7;196(7):887-96.
13. Yipp BG, Anand S, Schollaardt T, et al. Synergism of multiple adhesion molecules in mediating cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to microvascular endothelial cells under flow. Blood. 2000 Sep 15;96(6):2292-8
14. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, et al. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 March 5; 99(5): 3047–3051
15. Matthay MA. Severe sepsis--a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. N Engl J Med. 2001 Mar 8;344(10):759-62.
16. Solovey A, Lin Y, Browne P, et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. N Engl J Med. 1997 Nov 27;337(22):1584-90.
17. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Feb 1;23(2):168-75.
18. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002;105:546–549
19. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. J Mol Cell Cardiol. 1999;31:23–37.
20. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol. 2002; 90(suppl):40L–48L
21. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115–126.
22. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135–1143
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868–874
24. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1652–1659
25. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of camp-dependent protein kinase by cGMP. Am J Physiol. 1994;267:C1405–C1413.
26. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. Circulation. 1992;85:2284–2290
27. Cominacini L, Rigoni A, Fratta Pasini A, et al. The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. J Biol Chem. 2001;276:13750–13755
28. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells: new concepts. Hypertension. 1997;29:366–373
29. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:1623–1629
30. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. Circulation. 1999;100:1223–1229.
31. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation. 2002;106:913–919
32. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem. 2002;277:49982–49988.
33. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. Biochem J. 1998;334:9–13.
34. Schonbeck U, Lippy P. CD40 signaling and plaque instability. Circ Res. 2001;89:1092–1103.

35. Porreca E, DiFebbo C, Reale M, et al. Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cells. J Vasc Res. 1997;34:58–65
36. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:955–960
37. Galis Z, Sukhova G, Lark M, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest. 1994;94:2493–2503.
38. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation. 2002;105:1890–1896
39. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. Circulation. 2003;107:1783–1790
40. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Circulation. 2003;107:398–404
41. Lutgens E, Daemen M. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med. 2002;12:27–32
42. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:6930–6932.
43. Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. Circulation. 1999;100:614–620
44. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. Circulation. 2001;104:2266–2268.
45. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. Nature. 1998;391:591–594
46. Okamaura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. Nature. 1995;378:88–91.
47. Xu D, Chan WL, Leung BP, et al. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. J Exp Med. 1998;188:1485–1492
48. Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, et al. Interleukin-18 (IFNγ-inducing factor) induces IL-8 and IL-1ß via TNFα production from non CD14+ human blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1998;101:711–721