



IJBCM

International Journal of Basic and Clinical Medicine
Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi

Review / Derleme

Endotelinler: Vazoaktif Peptidler

Endothelins: Vasoactive Peptids

Hasan Erdoğan¹, Ersin Fadıllıoğlu², M. Hanifi Emre³

¹ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Damar endoteliumundan salgılanan lokal hormonal faktörler (otokoidler, parakrin ajanlar) damar tonusunun düzenlenmesini sağlarlar. Bu faktörlerden nitrik oksit (NO), prostaglandin-I₂ (PGI₂) gibi bir kısmı damar gevşetici (vazodilatör) olarak düzenleme yapar, endotelin (ET)-1, anjiyotensin-II gibi diğer bir kısmı da damar büzücü (vazokonstriktör) olarak işlev görür. Yanagisawa ve ark. tarafından 1988 yılında tanımlanan, damar endoteliumundan sentezlenen ET-1; NO'nun aksine, uzun etki süresi ve yavaş salınımı ile, bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlardan biridir. Damar endoteliumundan kaynaklanan ET insan vücudunda hemen her yerde bulunur, promitojen olarak etki eder ve embriyonik gelişimde önemli bir rol oynar. ET için üç ayrı peptidi kodlayan ve ET-1, ET-2, ET-3 olarak adlandırılan üç farklı genin varlığı saptanmıştır. Ancak kanda en yüksek konsantrasyonda bulunan ve insan endoteliumu tarafından başlıca sentezlenen izopeptid ET-1'dir. Her üç ET isoformu, aralarında disülfid bağının yer aldığı (Cys¹-Cys¹⁵; Cys³-Cys¹¹) dört sistein rezidüsü içerir. Yirmi bir amino asit rezidüsüne sahip ET-1, biyolojik etkilerini G proteinine bağlı zarı 7 defa geçen ET_A ve ET_B reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. ET reseptör antagonistleri konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, arteriyel hipertansiyon, prostat hipertrofisi, prostat kanserleri, preeklamsi, ateroskleroz ve böbrek yetmezliği gibi ciddi hastalıklar için yeni bir tedavi edici saha sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Endotelin, endotelin-1, endotelin reseptör antagonistleri, otokoidler.

Abstract

Local endocrine factors (autacoids, paracrine agents), which are secreted from vessel's endothelium, provide to arrange of vascular tonus. Some of these factors cause vessel relaxation (vasodilator) such as nitric oxide (NO) and prostaglandin-I₂ (PGI₂); some others cause vessel spasm (vasoconstrictor) such as endothelin (ET)-1 and angiotensin-II. Described in 1988 by Yanagisawa and at al., ET-1 synthesized in vessel endothelium; with its long lasting effect and slow releasing, it is presently one of the strongest vasoconstrictor agents contrary to NO. ET, derived from vessel endothelium is ubiquitous peptide, acts as promitogens and plays an important role during embryonic development. Existence of three distinct genes for ET has been determined which are called ET-1, ET-2, ET-3 and encodes three distinct peptides. However, ET-1 is the isopeptide which is found in greatest concentration in the blood and mainly synthesized by the human endothelium. All three ET isoforms include four cysteine residues, which connect to disulphide bonding (Cys¹-Cys¹⁵; Cys³-Cys¹¹). ET-1, which has twenty-one amino acids residue, realizes biological effects via cell surface ET_A and ET_B receptors, which are 7-transmembrane receptors coupled to G-proteins. ET receptor antagonists submit a new therapeutic area for serious diseases such as congestive heart failure, pulmonary hypertension, arterial hypertension, prostate hypertrophy, prostate cancers, preeclampsia, atherosclerosis and renal failure.

Key words: Endothelins, endothelin-1, endothelin receptor antagonists, autacoids.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Doç. Dr. Hasan Erdoğan
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Tel: 0 282 250 5551
E-mail: haserdogan@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 09.04.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi: 29.04.2013

Giriş

Damar düz kası tonusunun uzun yıllar boyunca sempatik otonom sinir sisteminden salgılanan adrenalin (A), noradrenalin (NA), ve renin-anjiotensin, vazopressin gibi klasik humoral faktörlerin direkt etkisiyle düzenlendiği düşünülmekteydi. Periferik vasküler direncin bu faktörlerin etkisiyle gerçekleştiği ve bu ajanların etkisinin azalmasıyla da pasif olarak vazodilatasyonun olduğu düşünülüyordu. Ancak son yirmi yılda varlığı keşfedilen, damar endoteliumundan kaynaklanan faktörler sayesinde bu düşünce değişmiştir.

Endotelium; kalp ve diğer vücut boşlukları ile kan ve lenf damarlarının iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden (endotel hücrelerinden) oluşan epitel tabakasıdır. Ağırlığı 70 kg olan bir erişkinde endotel hücrelerinin sayısı yaklaşık 6×10^{23} olup, toplam ağırlığı 1,5 kg kadardır. Endotelium, özellikle kapiller endotelium, vasküler permeabilite düzenleyicisi olarak önemli rol oynar ve dolaşımdaki hormonların ve diğer otokoidlerin etkilerini göstermede rol alır. Endotel hücresi membranının bir enzimi olan anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE); anjiotensin-I (AI)'i AI^{II}'ye dönüştürür, bradikininini ise inaktif ürünlere parçalar¹.

Damar endoteliumu; kan damarının iç yüzeyinde damar düz kas hücreleri ile kan hücreleri arasında kanın pıhtılaşmasını da engelleyen önemli bir bariyer olmanın yanında, aynı zamanda ürettiği ve salgıladığı vazokonstriktör ve vazodilatatör ajanlar sayesinde damar tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir dokudur¹. Bu ajanlar otokrin ya da parakrin bir tarzda etki edebilir. Bu kabul, 1980 yılında "Endoteliumdan salgılanan gevşetici faktör" (EDRF) olarak bulunan ve 1987 yılında NO olduğu anlaşılan

keşifle ortaya çıkmıştır. EDRF'nin keşfinden önce Moncada ve ark. tarafından² 1976 yılında endoteliumdan kaynaklanan vazoaaktif madde olarak tariflenen, damar düz kas tonusundaki rolü ile ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından³ keşfedilen prostasiklin (PGI₂) de damar endoteliumundan salgılanır ve damarlarda gevşeme yapar¹.

Elbette endoteliumdan salgılanan, bu faktörlere zıt etkisiyle damarları kasan faktörler de bulunmaktadır. İlk olarak bildirilen endotel kaynaklı kasıcı faktör, Fujiwara ve ark. tarafından⁴ ileri sürülen Tromboksan-A₂ ve Katusic ve ark. tarafından⁵ ortaya konan O₂⁻ 'dur¹. Bunlardan başka endotel aracılı vazokonstriksiyona noradrenalin, trombin, hipoksi, damar içi basınç artışı ve mekanik gerilme de neden olur. Fakat endotelden kaynaklanan kasıcı faktörler içinde sadece, bir peptid olan ET hakkında araştırmalar halen devam etmektedir.

Endotelinlerin Keşfi

Kültür ortamında endotel hücrelerinde, 1985 yılında Hickey ve ark.⁶ peptid yapıda olduğunu düşündükleri vazokonstriktör bir ajanın olduğunu bildirmişler^{1, 7, 8}. Yanagisawa ve ekibi 1987 yılında sığır endotel hücrelerinden cDNA klonlama yöntemiyle arındırıp, aminoasit dizisini belirledikleri bu peptide "Endotelin" adını vermişler. 1988 yılının ilk aylarında ise bu buluşlarını yayınlayarak dünyaya sunmuşlar^{1, 7, 9}. ET-1'in keşfini takip eden bir sene içinde yapısal olarak sadece 2 aa farklılık gösteren ET-2 (ET-2) ve 6 aa farklılığı bulunan ET-3 (ET-3) olarak adlandırılan iki izoformu keşfedilmiştir^{8, 10}.

Endotelin Biyosentezinin Düzenlenmesi

Kültür endotel hücrelerinde mekaniksel ve çeşitli kimyasal uyarıların ET-1'in mRNA

ekspresyonunu uyardığı bildirilmiştir. ET-1'in oluşumunu sağlayan fizyolojik uyarıların ve baskılayıcıların listesi artmaya devam etmektedir (Tablo 1)¹¹. Bunlardan trombin, All ve vazopressin endotel hücrelerinde fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP₃) ve diaçil gliserol (DAG) oluşumuna yol açar. IP₃ oluşumu hücre içi kaynaklardan Ca⁺² salınımına yol açarken, DAG oluşumu ise protein kinaz C'yi stimüle eder. Gerçekten de ET-1 mRNA ekspresyonu ve peptidinin üretimi Ca⁺² iyonoforları ve forbol esterleri ile uyandırılır¹.

Tablo 1. ET-1 üretimini gen transkripsiyonu yoluyla uyaran ve bloke eden faktörler

	Stimülör	İnhibitör
Hormonlar	All	Atrial ve beyin NP
	Epinefrin	
	İnsülin	
	Kortizol	
Peptidler	Vazopressin	
	IL-1	Adrenomedullin
	TGF TGF-β	
	ET-1	
	NF-1	
Fizikokimyasal Uyarılar	Endotoksin	
	Düşük shear stres	Yüksek shear stres
Kan komponentleri	Hipoksi	
	Trombin	
	Okside LDL	
	HDL	
Xenobiyotikler	Glukoz	
	Siklosporin	NO
		PGI ₂ ve PGE ₂
		Heparin
	Fe ⁺² ve Ca ⁺² şelatörleri	

Yüksek shear stres (25 dynes/cm²) keskin bir şekilde ET-1 mRNA ekspresyonunu azaltırken, düşük shear stres (5 dynes/cm²) ise artırır. Pulsatil gerilim de endotel hücrelerinde ET-1 üretimini artırır. Shear stres, hücre içine Ca⁺² girişini artırarak ve hücre içi Ca⁺² depolarının serbestleşmesine yol açarak hücre içi Ca⁺² miktarını artırır, böylece ET-1 üretimini tetikler. Shear stres ile ET-1'in salınımının

düzenlenmesinde birden fazla yol kullanıldığı düşünülmektedir. Transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) da, nükleer faktör-1 (NF-1) bağlayıcı elementler aracılığı ile ET-1 sentez ve salınımını artırır¹. Tersine ET-1 mRNA ekspresyonunu NO, PGI₂, atriyal natriüretik peptid (ANP); olasılıkla fosfatidilinositol difosfat (PIP₂) metabolizmasını cGMP aracılığı ile inhibe eder. Heparin ise, protein kinaz C inhibisyonu yoluyla azaltır¹.

Endotel hücrelerinde ET-1 mRNA seviyesinin sadece transkripsiyonel düzenleme değil, aynı zamanda post-transkripsiyonel düzenleme ile de azaltılabildiği ifade edilmektedir. Yarı ömür çalışmalarında aktinomycin-D'nin transkripsiyonu inhibe edici etkisi kullanılmasıyla ET-1 mRNA'sının oldukça labil ve hücre içi yarı ömrünün yaklaşık 15 dakika olduğu ortaya çıkmıştır¹.

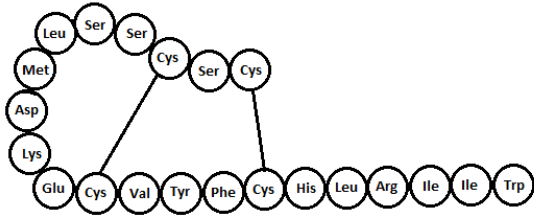
Endotelin Peptidinin Biyosentezi

ET-1 cDNA dizi analizinde ilk önce 212 aa dizisine sahip preproET-1'in kodlandığı saptanmıştır. PreproET-1'den, Lys⁵¹-Arg⁵² ve Arg⁹²-Arg⁹³ pozisyonlarında proteolitik olarak dibazik spesifik bir endopeptidaz yoluyla, 38 aa'lık ara peptid olan proET-1 (bigET-1) oluşur. ProET-1, Trp²¹- Val²² bölgesinden yeni bir endopeptidaz tarafından ayrılarak ET-1 oluşur. Metalloproteaz yapıda, 758 aa dizisine sahip, 130 kilodalton molekül ağırlığındaki bu enzime ET Dönüştürücü Enzim (EDE) denir. EDE-1 ve EDE-2 olmak üzere iki tipi vardır. Fosforamidon tarafından EDE inhibe edilerek ET-1 oluşumu engellenir. EDE'lerin, proET-1'i endotelial hücre membranından geçişi sırasında parçaladığı düşünülmektedir^{1,8}.

Endotelin Türleri ve Yapısı

ET'lerin yapısı bir tür yılan zehrinde bulunan sarafotoksin polipeptidine çok benzemektedir.

21 aa'e sahip, 2492 dalton ağırlığında olan bu peptid, 4 sistein kalıntısı içermektedir. Sistein residüleri arasında, Cys¹-Cys¹⁵ ve Cys³-Cys¹¹ olmak üzere iki disülfid bağı bulunmaktadır (şekil 1)^{1, 8, 10}.



Şekil 1. Endothelin-1, yirmi bir amino asitli peptid zincirine sahip iki disülfid köprüsüne sahiptir.

İnsan damar endoteliumundan sentezlenen yegane ET, ET-1'dir. Kanda başlıca bulunan ET türü de, ET-1'dir. Fakat üç ET isopeptidi de vasküler düz kas, kardiyak miyozit, renal tübüler endotelial, glomerüler mezengial, bronşial epitelyal, glial, pitüiter, makrofaj ve mast hücrelerinde eksprese edilmiştir^{12, 13}.

İnsan ET-1 geni 5 ekson, 4 intron içeren, yaklaşık 6.8 kb boyunda bir DNA zinciridir. Transkripsiyon, S1 nükleaz korunmasıyla haritalandırılarak 98. baz çiftinde CAAT kutusu ve 31. baz çiftinde TATAA kutusu ile başlamaktadır¹.

Endotelin Reseptörleri ve Hücre İçi Sinyal İletimi

ET'lerin, farklı iki grup etkilerinin olması, bu etkileri en az iki farklı reseptör aracılığıyla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. ET'lerin multipl reseptörlerinin varlığı "cross-link (çapraz bağlama) deneyleri", "radyoligand bağlama afinitesi" çalışmalarıyla anlaşılmıştır. Daha sonraki araştırmalarda ET reseptörlerinin cDNA'ları kodlandı ve aa dizileri ortaya çıkarıldı. ET-A (ET_A) reseptörü ve ET-B (ET_B)

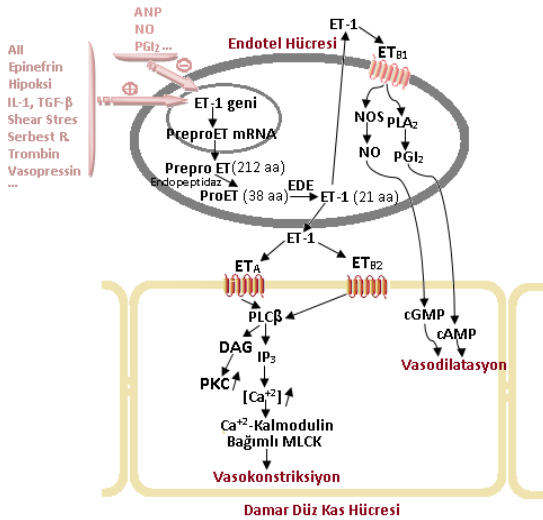
reseptörü olarak adlandırılan bu reseptörlerden ET_A reseptörüne afinitesi bakımından ET'ler, ET-1 ≥ ET-2 >> ET-3 sıralaması şeklindedirler. ET_B reseptörüne ise her üç ET eşit güçte afinite gösterirler^{1, 8}.

ET'in neden olduğu etkiler başlıca iki grupta incelenebilir. İlki; hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunda artış, vazokonstriksiyon, bronkokonstriksiyon, uterin düz kas kasılması, aldosteron sekresyonunun uyarılması, mitojenezis, hipertrofi, antiapoptotik etki, hücre proliferasyonunda artış ve hücre sağ kalımı. Bu etkileri ET-3'den oldukça güçlü bir şekilde ET-1 ve ET-2 eşit olarak, ET_A reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirilir İkincisi; endotelyuma bağlı vazodilatasyon, astrosit proliferasyonu, *ex vivo* trombosit agregasyonunun inhibisyonu, hücre ölümü ve ET-1 klirensi. Bu ikinci grup etkilere her üç ET de eşit güçte ET_B reseptörleri aracılığıyla neden olurlar. ET_A reseptörleri baskın olarak vasküler düz kas hücre zarında bulunur ve birincil grup etkilere aracılık eder, endotelial hücrelerde bulunmaz. ET_{B1} reseptörü damar endotel hücrelerinde, ET_{B2} reseptörü ise damar düz kas hücrelerinde bulunur. Şekil 2'de ET-1'in damar endotel hücresinde biyosentez basamakları ve damar endotel hücresi ve altındaki düz kas hücresindeki sinyal iletimi kısaca gösterilmiştir^{10, 14-17}.

ET-1 hücre içi sinyal iletiminde en az 3 farklı yolağı aktive eder.¹⁸ ET_A ve ET_B reseptörleri, G (GTP-bağlayan) proteine bağlanarak hücre içi sinyal iletimin yollarını başlatırlar. Fosfolipaz C (PLC)'nin aktifleşmesiyle IP₃ ve DAG oluşumuna neden olurlar. IP₃ yoluyla oluşan hücre içi kaynaklardan Ca⁺² serbestleşmesine yol açarak, hızlı geçici hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunda artmaya neden olur. Sonraki devamlı hücre içi artmış Ca⁺²'unun

nedeni ise hücre dışı Ca^{+2} 'un, voltaja bağlı L-tipi Ca^{+2} kanalları veya nonselektif reseptör kanalları yoluyla hücre içine akmasından kaynaklanır. ET-1 ayrıca araşidonik asit metabolizmasını fosfolipaz A₂ ve D'yi aktive ederek uyarır. ET-1'in kısa dönem bu işlevlerinden başka vasküler düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde, glomerüler mezengial hücrelerde ve diğer hücrelerde güçlü mitojenik etkileri mevcuttur. Bu etkiler hücre içi raf-1, mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK) ve S6 kinaz'ın dahil olduğu kinaz kaskatını aktive ederek oluşur.¹ Vasküler düz kas hücresinde ET-1 hücre proliferasyonu etkisini ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (extracellular signal-regulated kinase, ERK) ve cyclin D1 yoluyla üzerinden gerçekleştirir¹⁹.

ET'ler sekreatuar bezlerde depolanmazlar. Regülasyonunda rol alan en önemli faktör gen transkripsiyonundaki değişimlerdir. Sekresyon değişiklikleri çabucak ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2. Endotelin-1 (ET-1)'in gen ekspresyonunu uyaran ve inhibe eden faktörler, biyosentezi ve endotel ile vasküler düz kas hücresindeki etki mekanizmasının özeti.

Plazma ve Doku Endotelin Düzeyinin Ölçümü

Vasküler tonusun parakrin regülatörü olan ET-

1'in plazma düzeyi Radioimmunoassay (RIA) veya Enzim İmmuno Assay (EIA) yöntemiyle ölçülmektedir. RIA'da ET-1'e karşı yalnız bir çeşit antikor kullanılırken, EIA'da N-terminal ve C-terminal bölgelerini tanıyan iki çeşit antikor kullanılır. Sağlık insanlarda plazma ET-1 konsantrasyonu sağlıklı insanlarda 1.0-2.0 pg/ml olarak kabul edilmektedir. Yaşla birlikte dolaşımda ET-1 konsantrasyonunda artış da saptanmıştır²⁰. Dolaşımda, ET-1'den başka bir miktar proET-1 de tespit edilebilmektedir¹. ET-1 otokrin/parakrin etkili bir hormon olduğu için, ET-1 üretimi üzerine etkili faktörlerin çok azı plazma ET-1 düzeylerini görünür düzeylerde değiştirebilir²¹.

Endotelinlerin Eliminasyonu

ET-1'in dolaşım konsantrasyonu yaklaşık 1-2 pg/ml'dir. Bu ise vazokonstriksiyon oluşturan eşik konsantrasyon değerinden oldukça aşağıdadır. Buna karşın ET-1'in damar düz kası yüzeyinde vazokonstriksiyon oluşturan konsantrasyon tam olarak bilinmemektedir. ET-1 dolaşım yoluyla etkiyen bir hormon olmaktan çok, lokal olarak etkiyen bir otokrin, parakrin faktör olmasının bir diğer nedeni ise dolaşımdan hızla uzaklaştırılmasıdır. Bir çalışmada intravenöz bolus tarzında verilen ET-1'in hızla dolaşımdan kaybolduğu ve yarı ömrünün birkaç dakika olduğu tespit edilmiştir. Dolaşımdan hızla uzaklaşan ET-1 akciğer, böbrek, karaciğer ve dalağa geçer. Akciğerden bir geçişte ET-1'in yaklaşık % 60'ı dolaşımdan uzaklaştırılır. ET-1-reseptör kompleksi internalizasyon ile hücre içine alınma süreci sonunda aspartik proteaz gibi lizozomal enzimler ile parçalanır. Nötral endopeptidaz (ensefalinaz) ve lizozomal katepsin G de ET-1'in enzimatik parçalanmasında rol alır. ET-1'in dolaşımdan hızla uzaklaştırılmasına karşın, oldukça uzun bir periyotta sürekli bir kan

basıncında yükselmeyi sağlamanın nedeni tam bilinmemektedir¹. ET reseptörlerinin ET klirensindeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, *in vivo* ET-1'in klirensinde ET_B reseptörünün önemli rol oynadığı ve ET_B reseptör blokajının ET-1'in biyolojik yanıtlarında artmaya yol açtığı gösterilmiştir^{10, 22}.

Endotelin Reseptör Antagonistleri

ET-1 uzun etkili ve güçlü bir vazokonstriktör ve mitojen olarak büyük bir ilgi odağı olmuştur. Ayrıca apoptozisin düzenlenmesinde rol aldığı da bilinmektedir²³. ET'ler embriyonik gelişimde ve fizyolojik koşulların devamında rol almalarının yanısıra aterosklerozis, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon gibi birçok patofizyolojik durumun oluşumuna ve devamına katılırlar. Subaraknoid kanama, myokard infarktüsü, kardiyojeik ve septik şok, Raynaud's hastalığı gibi bazı patolojik durumlarda ve kronik hemodiyaliz hastalarında da artmış ET düzeylerinde artış bildirilmektedir²⁴. ET reseptör antagonistleri 1990'lı yılların başından itibaren bu hastalıklarda kullanılmaya başlandı. Bu amaçla ilk defa ET_A reseptör antagonisti BQ-123 denendi. Faz-II farmakolojik çalışmalara kadar kullanılması iletildi. Non-peptid yapısından dolayı oral olarak kullanılabilen ET_{A/B} reseptör antagonisti Bosentan ise konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon faz-III klinik çalışmalarında kullanılmaktadır²⁵. ZD4054 hormona dirençli prostat kanserinde faz-III klinik çalışmalarda kullanılan spesifik bir ET_A reseptör antagonistedir²⁶. Başta selektif ET_A ve non selektif ET_{A/B} reseptör antagonistleri olmak üzere tüm ET reseptör antagonistlerinin birçok hastalıkta yararlılığı gösterilmiştir²⁷. Kronik böbrek hastalığında ET_A reseptör antagonistleri renoprotektif etkilerinin yanı sıra

kardiyovasküler hastalık riskini de azaltmaktadır. En azından Kronik böbrek hastalığında non-selektif ET reseptör antagonistlerinin, ET_A reseptör antagonistlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir²⁸. Buna karşılık Selektif ET_B reseptör antagonisti olan BQ788'in insanlarda *in vitro* ve *in vivo* melanoma hücrelerinin büyümesini durdurduğu ve hücre ölümünü indüklediği,²⁹ yine sıçan beyinde cerrahi kesinin oluşturduğu hasara bağlı oluşan reaktif astrosit miktarını azalttığı gösterilmiştir³⁰.

ET reseptör antagonistleri ile gerçekleştirilen çok sayıdaki bilimsel çalışma ve elde edilen olumlu sonuçlar, etkin tedavisi bugün için tam bulunmayan özellikle kronik hastalıkların tedavisinde gelecekte tedavi amaçlı kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

Endotelinin Dokulara Etkileri

Hedef hücrelerdeki ET reseptörlerine otokrin-parakrin tarzda etkiyen ET'in, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde önemi halen araştırılmaya devam etmektedir.

Damar düz kas hücrelerinde, kardiyomyositlerde, fibroblastlarda ve böbrek glomerülleri mezjenjyal hücrelerinde mitojenik etkiye sahiptirler³¹.

ET-1, parakrin ve otokrin işlev görmesine karşın sıvı hacminin homeostazisinde ve arteryel basıncın düzenlenmesinde çeşitli mekanizmalara katıldığı görülür. Damarlarda temel olarak vazokonstriktör olarak etki gösteren ET; hipertansiyon, ateroskleroz, subaraknoid kanama sonrası vazospazm gibi hastalıkların gelişimine katılır. ET hipertansiyonun patogeneğinde vasküler, renal, nöral ve endokrin etkileri ile rol alır³². Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü sayılan artmış kan LDL düzeyi, sigara içimi ve

hipertansiyon gibi etkenlerin vasküler düz kas hücrelerindeki ET reseptör ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir³³.

Tip 2 diyabet hastalarında mikroanjiyopati gelişimi ile plazma ET-1 seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir^{34, 35}.

Kalp ET sistemi, inotropi ve kronotropiyi etkilemenin yanısıra, kardiyak hipertrofiye ve konjestif kalp yetmezliğinin oluşumuna aracılık eder. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda plazma ET-1 düzeylerinin normalden üç kat daha yüksek olduğu saptanmıştır³⁶. Akciğerlerde ET'ler, kan damarlarının ve hava yollarının tonusunu regüle ederken, diğer taraftan pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol alır. ET-1 potent bir bronkokostriktör etkiye sahiptir⁸. Hayvan modellerinde intravenöz ET-1 enjeksiyonu havayolu direncinde doza bağlı artışa neden olmaktadır³⁷. Pulmoner hipertansiyonu olan insanlarda yapılan bir araştırmada akciğerlerde damar ET-1 immün reaktivitesinde artış saptanmıştır³⁸. Pulmoner hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ET reseptör antagonistleri kullanılmaktadır^{39, 40}. Böbreklerde ise renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, su-sodyum transportu ve asit-baz dengesinin düzenlenmesine katılımın dışında, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde çok önemli işleve sahiptir. İnsanlarda ET-1 uygulanması renal kan akımını, glomeruler filtrasyon oranını ve idrar hacmini önemli oranda düşürmektedir⁴¹. Akut böbrek hasarı modeli oluşturulan birçok hayvanda ve yine kronik böbrek yetmezlikli insanlarda artmış ET-1 düzeyleri ve ET-1 reseptör upregulasyonu saptanmıştır⁴².

ET'lerin sinir sisteminde de birçok fonksiyonu vardır. Beyinde kardiorespiratuar merkezin, hormon salınımlarının,¹⁰ kan basıncının ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin⁴³ düzenlenme-

sinde önemli role sahiptir. ET sistemi normal yara iyileşmesinde gerekli fibroblast aktivasyonunu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde de rol alır. Bununla beraber aşırı kollojen depolanmasına neden olarak fibrozise de yol açabildiği bildirilmektedir⁴⁴. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda akciğer dokusunda artmış ET-1 düzeyleri gösterilmiştir⁴⁵, yine kemirgenlerde bleomisinle oluşturulan akciğer fibrozisi de ET reseptör antagonistleriyle önlenmiştir⁴⁶. Birçok dokuda sentezlenmesi, reseptörlerinin bulunması ve hastalıklarda düzeylerinin artması ET reseptör antagonistlerinin araştırmalarda kullanılmasını teşvik etmektedir.

Endotelin-1, NO Etkileşimi

ET-1; ET_A ve ET_{B2} reseptörleri aracılığıyla vazokonstriktör etkilerini gerçekleştirirken, ET_{B1} reseptörüne etkiyerek NO ve PGI₂ salınımını uyarır⁴⁷. NO'in ise ET-1 salınımını baskıladığı ve bu etkisini preproendotelini inhibe ederek yaptığı ifade edilmiştir⁴⁸. ET_A reseptör antagonistlerinin koruyucu etkilerinin NO salınımını artırması aracılığı ile olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{49, 50}. Sıçanlarda renal iskemi-reperfüzyon hasarında ET_A reseptör antagonisti BQ-123'ün oksidan hasarını önlediği, bu etkinin NO sentez inhibitörü L-NAME ile ortadan kaldırıldığı⁵¹; yine renal iskemi-reperfüzyon hasarında BQ-123'ün karaciğerde NO miktarlarını da artırdığı bildirilmiştir⁵².

Sonuç

Günümüzde, daha spesifik ET reseptör antagonistlerinin kullanıldığı farmakolojik çalışmaların yanı sıra, koşullu fonksiyon kaybı ve fonksiyon kazanımı manipulasyonlarıyla genetik yapısı değiştirilmiş deney hayvanı modellerinin üretimi ile ET sistemine ait ileri fonksiyonel analizlerin yapılması beklenmek-

tedir. Otokrin-parakrin faktörler arasındaki ilişkinin daha da aydınlatılması ve bu ilişkiyle hastalıkta rollerinin daha iyi anlaşılması gelecekte yeni ve daha etkin tedavi protokollerinin oluşmasına katkıda bulunması mümkün olabilecektir. ET reseptör antagonistlerinin ise morbidite ve mortaliteyi azaltacak potansiyele sahip oldukları görülmektedir. ET'in bu bağlamda kilit rol oynayacak mediatörlerden biri olması oldukça olasıdır.

Kaynaklar

- Goto K. Pulmonary actions of endothelins-history of endothelin. Birkhauser Verlag Basel. Switzerland. 1999;1:1-20
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976;263:663-665
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376
- Shirahase H, Usui H, Kurahashi K, Fujiwara M, Fukui K. Possible role of endothelial thromboxane α_2 in the resting tone and contractile responses to acetylcholine and arachidonic acid in canine cerebral arteries. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1987;10:517-522
- Katusic ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries. *The American journal of physiology*. 1987;252:H671-673
- Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *The American journal of physiology*. 1985;248:C550-556
- Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovas Res*. 1998;39:530-533
- Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev*. 1994;46:325-415
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415
- Ortega Mateo A, de Artinano AA. Highlights on endothelins: A review. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1997;36:339-351
- Rossi GP, Seccia TM, Albertin G, Pessina AC. Measurement of endothelin: Clinical and research use. *Ann Clin Biochem*. 2000;37 (Pt 5):608-626
- Goto K. Basic and therapeutic relevance of endothelin-mediated regulation. *Biol Pharm Bull*. 2001;24:1219-1230
- D'Orleans-Juste P, Labonte J, Bkaily G, Choufani S, Plante M, Honore JC. Function of the endothelin(b) receptor in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Pharmacol Ther*. 2002;95:221-238
- Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet*. 1999;353:133-138
- Warren R, Liu G. ZD4054: A specific endothelin a receptor antagonist with promising activity in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert opinion on investigational drugs*. 2008;17:1237-1245
- Giaid A, Gibson SJ, Ibrahim BN, Legon S, Bloom SR, Yanagisawa M, Masaki T, Vardell IM, Polak JM. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86:7634-7638
- Nagasaka J, Tsuji M, Takeda H, Matsumiya T. Role of endothelin receptor subtypes in the behavioral effects of the intracerebroventricular administration of endothelin-1 in conscious rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1999;64:171-176
- Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Current vascular pharmacology*. 2007;5:45-52
- Zhang YM, Wang KQ, Zhou GM, Zuo J, Ge JB. Endothelin-1 promoted proliferation of vascular smooth muscle cell through pathway of extracellular signal-regulated kinase and cyclin d1. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24:563-568
- Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Kuno S, Ajisaka R, Yamaguchi I, Matsuda M. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol*. 2003;95:336-341
- Morganti A, Marana I, Airoidi F, Alberti C, Nador B, Palatresi S. Plasma endothelin levels: A meaningless number? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:S21-23
- Fukuroda T, Fujikawa T, Ozaki S, Ishikawa K, Yano M, Nishikibe M. Clearance of circulating endothelin-1 by etb receptors in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;199:1461-1465
- Eberl LP, Egidy G, Pinet F, Juillerat-Jeanneret L. Endothelin receptor blockade potentiates fasl-induced apoptosis in colon carcinoma cells via the protein kinase c-pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:S354-356
- Gulati A, Srimal, R.C. . Endothelin mechanisms in the central nervous system: A target for drug development. *Drug Dev Res* 2004;26:361-387
- Ray A, Hegde LG, Chugh A, Gupta JB. Endothelin-receptor antagonists: Current and future perspectives. *Drug discovery today*. 2000;5:455-464
- Growcott JW. Preclinical anticancer activity of the specific endothelin a receptor antagonist ZD4054. *Anticancer Drugs*. 2009;20:83-88
- Wu C. Recent discovery and development of endothelin receptor antagonists. *Exp Opin Ther Patents*. 2000;10:1653-1668
- Ohkita M, Takaoka M, Matsumura Y. Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (ckd): The endothelin et b receptor/nitric oxide system functions as a protective factor in ckd. *J Pharmacol Sci*. 2009;109:7-13
- Lahav R, Heffner G, Patterson PH. An endothelin receptor b antagonist inhibits growth and induces cell death in human melanoma cells in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:11496-11500
- Koyama Y, Takemura M, Fujiki K, Ishikawa N, Shigenaga Y, Baba A. Bq788, an endothelin et(b) receptor antagonist, attenuates stab wound injury-induced reactive astrocytes in rat brain. *Glia*. 1999;26:268-271
- Hunley TE, Kon V. Update on endothelins - biology and clinical implications. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:752-762
- Schiffrin EL. Endothelin: Potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension*. 1995;25:1135-1143
- Xu CB, Sun Y, Edvinsson L. Cardiovascular risk factors regulate the expression of vascular endothelin receptors. *Pharmacol Ther*. 2010;127:148-155
- Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1061-1068
- Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Mlynczak J, Misiuk-Hojlo M. Roles of endothelin-1 and selected

- proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine*. 2010;49:269-274
36. Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:719-724
 37. Schumacher WA, Steinbacher TE, Allen GT, Ogletree ML. Role of thromboxane receptor activation in the bronchospastic response to endothelin. *Prostaglandins*. 1990;40:71-79
 38. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-1739
 39. Ohkita M, Tawa M, Kitada K, Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. *Journal of pharmacological sciences*. 2012;119:302-313
 40. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD004434
 41. Kaasjager KA, Shaw S, Koomans HA, Rabelink TJ. Role of endothelin receptor subtypes in the systemic and renal responses to endothelin-1 in humans. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:32-39
 42. Takahashi K, Totsune K, Mouri T. Endothelin in chronic renal failure. *Nephron*. 1994;66:373-379
 43. Macrae IM, Robinson MJ, Graham DI, Reid JL, McCulloch J. Endothelin-1-induced reductions in cerebral blood flow: Dose dependency, time course, and neuropathological consequences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13:276-284
 44. Swigris JJ, Brown KK. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *BioDrugs*. 2010;24:49-54
 45. Ugucioni M, Pulsatelli L, Grigolo B, Facchini A, Fasano L, Cinti C, Fabbri M, Gasbarrini G, Meliconi R. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol*. 1995;48:330-334
 46. Schroll S, Arzt M, Sebah D, Nuchterlein M, Blumberg F, Pfeifer M. Improvement of bleomycin-induced pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis by the endothelin receptor antagonist bosentan. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;170:32-36
 47. Knoll T, Schult S, Birck R, Braun C, Michel MS, Bross S, Juenemann KP, Kirchengast M, Rohmeiss P. Therapeutic administration of an endothelin-a receptor antagonist after acute ischemic renal failure dose-dependently improves recovery of renal function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37:483-488
 48. Ahlborg G, Lundberg JM. Nitric oxide-endothelin-1 interaction in humans. *J Appl Physiol*. 1997;82:1593-1600
 49. Gourine AV, Gonon AT, Pernow J. Involvement of nitric oxide in cardioprotective effect of endothelin receptor antagonist during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1105-1112
 50. Gonon AT, Gourine AV, Pernow J. Cardioprotection from ischemia and reperfusion injury by an endothelin a-receptor antagonist in relation to nitric oxide production. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:405-412
 51. Erdogan H, Fadillioglu E, Emre MH. Protection from renal ischemia reperfusion injury by an endothelin-a receptor antagonist bq-123 in relation to nitric oxide production. *Toxicology*. 2006;228:219-228
 52. Emre MH, Erdogan H, Fadillioglu E. Effect of bq-123 and nitric oxide inhibition on liver in rats after renal ischemia-reperfusion injury. *Gen Physiol Biophys*. 2006;25:195-206