

Bölüm 5

VASKÜLER SİSTEMİN BİYOLOJİSİ

Mustafa DOĞDUŞ¹

GİRİŞ

Dolaşım sistemi, ilk kez 1628 yılında William Harvey tarafından keşfedilerek tanımlandı. Daha sonra da Malpighi tarafından, vasküler ağın varlığı ve kanla dolaşım arasındaki fiziksel ayırım yapıldı. 1800'lü yıllarda von Reckingausen damarların sadece boş iletici yapılardan ibaret olmadığını, içlerinin hücreler tarafından kaplanmış olduğunu keşfetti. 1953 yılında Palade'nin elektron mikroskopik ve 1959 yılında Gowan'ın fizyolojik çalışmaları sonrasında, endotel hücreleriyle kan damarlarının immünolojik, metabolik ve sekretuar fonksiyonları keşfedilmeye başlandı (1).

20. yüzyılın son yarısında bilim insanları, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, miyokard enfarktüsü ve sistemik arteriyel hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde kan damarlarını (vasküler sistem) sorumlu tutmuşlardır. Son 20-30 yılda bağımsız bir çalışma alanı olarak "vasküler biyoloji"nin ortaya çıkmasına neden olan temel neden, kardiyovasküler patolojilerde 'kan damarları'nın hedef olarak gösterilmesidir.

Son birkaç dekatta vasküler tonüs, enflamasyon ve proliferatif kapasitenin önemli mediyatörleri (özellikle nitrik oksit ve anjiyotensin II) keşfedildi ve etkilerini manipüle etmek için farmakolojik ilaçlar geliştirildi. Ateroskleroz patogenezinde vasküler endotelyumun rolü ve aterosklerotik lezyonlara enflamatuar hücre infiltrasyonunun öne-

mi anlaşılmaya başlandı ve enflamatuar cevabı hedef alan tedavi stratejileri geliştirilmektedir (2,3).

Vasküler biyoloji alanındaki bu büyük kazanımların, son yirmi yılda kardiyovasküler tedaviler üzerinde büyük etkisi olmuştur. Anjiyotensin dönüştüren enzim inhibitörleri (ACE-İ), glikoprotein IIB/IIIa inhibitörleri ve trombolitikler gibi yeni ilaçlar ile aspirin ve beta blokerler de dahil olmak üzere eski ilaçlar için yeni kullanım alanları, 20. yüzyıldaki vasküler biyologlar tarafından yapılan temel buluşlardandır.

OKSİDATİF STRES VE VASKÜLER BİYOLOJİ

Her ne kadar reaktif oksijen mediyatörleri (ROM) nötrofil oksidatif patlamanın oluşması gibi iyi bilinen fizyolojik görevlere sahip olsa da, ROM üretimi ile vasküler lezyon oluşumu arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4). Örneğin, fizyolojik ROM konsantrasyonları (süperoksit ve hidrojen peroksit), vasküler düz kas hücrelerinde büyüme tepkilerini ortaya çıkarabilmektedir (5). ROM'nin, hücre içi sinyalleşme sırasında, büyüme ile ilgili hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunu endojen büyüme faktörlerinininkine benzer bir şekilde başlattığı bilinmektedir (6). ROM ve aterogenezin bağlantılı olduğunu gösteren verilere rağmen, insanlarda yapılan çok sayıda klinik çalışma, aterosklerozlu hastalarda antioksidan tedavinin çarpıcı bir faydasını gösterememiştir (7,8,9). Bir yandan ROM oluşumunu ve vasküler lezyon oluşumunu birbi-

¹ Kardiyoloji Uzman Doktor, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mdogdus@hotmail.com

mesinden kaynaklanmaktadır (28). Aterosklerotik lezyonlardaki yeni damarlar, özellikle adventisyal vasa vasorumlardan dallanma ile oluşur (29).

Neovaskülarizasyonun aterosklerozun klinik sonuçlarına katkıda bulunabileceği çeşitli mekanizmalar vardır. Neovaskülarizasyon, aterosklerotik lezyonlara komşu düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırmasının yanı sıra, medya ve neointima içindeki hücrelere bir besin, büyüme faktörü ve vazoaaktif moleküller kaynağı sağlar (30). Plak instabilitesi ile ilişkili intimal kanama, lezyonları çevreleyen kırılğan (frajil) yeni kılcal damar ağının yırtılmasından kaynaklanmaktadır (31). Plak mikrodamarlarındaki kan akışının düzenlenmesi, ilerlemiş lezyonlardaki vazospazmın patofizyolojisine katkıda bulunabilir (32). Vasküler yaşlanma (vascular aging) ile ilişkili özel bir problem olan vasküler duvarın yeniden şekillenmesi, kısmen neovaskülarizasyon süreciyle ilişkili görünmektedir (33).

ATEROGENEZ İÇİN BAŞKA RİSK FAKTÖRLERİ

Hiperhomosisteinemi

Homosistinüri; zihinsel gerilik, megaloblastik anemi ve yaşamın ilk on yılında genellikle ölümcül olan ciddi bir trombotik vasküler hastalık şekli ile karakterize edilen bir çocukluk hastalığıdır. Ateroskleroz ile karşılaştırıldığında bu sendromun benzer niteliğinden dolayı "aterosklerozun homosistein teorisi" ifadesi kullanılmıştır (34). Homosistinüri hastalarının aksine (açlık plazma homosistein seviyeleri genelde $>400 \mu\text{mol/L}$), hiperhomosisteinemi hastalarda plazma homosistein seviyeleri üst sınırın biraz üstünde ($>15 \mu\text{mol/L}$) olabilmektedir. Bu kadar yüksek değerler, heterozigot eksiklik veya enzimlerin (sistatyonin b-sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz gibi) hipomorfik alelleri, vitamin eksiklikleri (folat, vitamin B6 ve B12) ve bazı ilaçlardan kaynaklanabilir. Vitamin tedavisinden fayda görebilecek hastaları ortaya çıkarmak için, yoğun koroner arter hastalığı olan (ya da güçlü bir aile öyküsü olan) hastaları, diğer risk faktörlerinin yanı sıra hiperhomosisteinemi açısından taramak da düşünülmelidir.

Enflamasyon markerleri

Aterosklerozun, enflamatuar hücreler ile ilerlemiş lezyonların infiltrasyonunu içeren güçlü bir enflamatuar bileşeni olan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (35,36). Her ne kadar çeşitli enflamatuar belirteçlerin, çözünür adezyon molekülleri de dahil olmak üzere kararsız aterosklerotik lezyonları ortaya çıkardığı düşünülse de, akut koroner sendrom için bir belirteç olarak C-reaktif protein (CRP) üzerinde fazlaca durulmuştur.

SONUÇ

Vasküler biyolojinin en önemli katkısı kardiyovasküler hastalıkların tedavisine olmuştur. Son 50 yılda, koroner arter hastalığının, hipertansiyonun ve konjestif kalp yetmezliğinin teşhis ve tedavisinde büyük bir dönüşüme tanık olunmuştur. Vasküler tonüs, hemostaz, tromboz ve enflamasyonu düzenleyen mekanizmaları ve akut iskemik sendromların patobiyolojisini, plak patolojisini ve patolojik remodeling'i anladığımızdan, klinik pratikte yeni bilgiler uygulanmıştır. Aslında, anjiyografi, intravasküler ultrason, nükleer görüntüleme ve MRG gibi tanı araçları vasküler biyoloji araştırmalarından elde edilen bilgilerle paralel olarak geliştirilmiştir. Artan bu bilgiler ayrıca ilaçlar, cihazlar ve cerrahi gibi etkili terapötik maddelerin geliştirilmesine de yol açmıştır. Gelecek, küçük moleküllü, antisens oligonükleotitler, transkripsiyonel faktörler, protein terapisi, gen terapisi, hücre bazlı terapi ve gen, hücre veya doku mühendisliği gibi yeni tedavilerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vasküler biyoloji, aterogenez, kardiyovasküler hastalıklar

KAYNAKÇA

1. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; 91:3527-61.
2. Ross R, Glomset J, Harker L, et al. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*. 1977; 86: 675-84.
3. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques in characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994; 89: 36-44.
4. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen

- species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res.* 2000; 87; 179-83.
5. Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ Res.* 1992; 70; 593-99.
 6. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* 1997; 11; 118-24.
 7. Investigators GP. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999; 354; 447-55.
 8. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet.* 1997; 349; 1715-20.
 9. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996; 347; 781-6.
 10. Patterson C, Madamanchi N, Runge MS. The oxidative paradox: another piece of the puzzle. *Circ Res.* 2000; 87; 1074-6.
 11. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1994; 74; 1141-8.
 12. Sundaresan M, Yu Z-X, Ferrans VJ, et al. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science.* 1995; 270; 296-9.
 13. Patterson C, Ruef J, Madamanchi NR, et al. Stimulation of a vascular smooth muscle cell NAD(P)H oxidase by thrombin: evidence that p47phox may participate in forming this oxidase in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 1999; 274; 19814-22.
 14. Ushio-Fukai M, Zafari A, Fukui T, et al. p22phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulates angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1996; 271; 23317-21.
 15. Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, et al. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature.* 1999; 401; 79-82.
 16. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1993; 92; 1866-74.
 17. Baas AS, Berk BC. Differential activation of mitogen-activated protein kinases by H₂O₂ and O₂ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995; 77; 29-36.
 18. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem.* 1997; 272; 20963-66.
 19. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation.* 1994; 89; 2183-9.
 20. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest.* 1994; 93; 662-70.
 21. Tsurumi Y, Takeshita S, Chen D, et al. Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion. *Circulation.* 1996; 94; 3281-90.
 22. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 1998; 97; 1114-21.
 23. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation.* 1998; 98; 2800-4.
 24. Schumacher B, Stegmann T, Pecher P. The stimulation of neoangiogenesis in the ischemic human heart by the growth factor FGF: first clinical results. *J Cardiovasc Surg.* 1998; 39; 783-9.
 25. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU, et al. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation.* 1998; 97; 645-50.
 26. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1999; 100; 1865-71.
 27. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res.* 1967; 20; 409-21.
 28. Heistad DD, Armstrong ML. Blood flow through vasa vasorum of coronary arteries in atherosclerotic monkeys. *Arteriosclerosis.* 1986; 6; 326-31.
 29. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Human Pathology.* 1995; 26; 450-6.
 30. O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 1994; 145; 883-94.
 31. Zamir M, Silver M. Hemorrhagic and microvascular phenomena within the arterial wall. *Can J Cardiol.* 1992; 8; 981-4.
 32. Egashira K, Inou Y, Hirooka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993; 91; 29-37.
 33. Carmeliet P, Collen D. Gene targeting and gene transfer studies of the plasminogen/plasmin system: implications in thrombosis, hemostasis, neointima formation, and atherosclerosis. *FASEB J.* 1995; 9; 934-8.
 34. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1975; 22; 215-27.
 35. Libby P, Galis Z. Cytokines regulate genes involved in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1995; 748; 158-68.
 36. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Int Med.* 2000; 247; 349-58.