

RENAL ZEDELENMEDE SİTOKİNLER VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

CYTOKINS AND GROWTH FACTORS IN RENAL INJURY

Süleyman Kalman

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

GİRİŞ

Son on yılda ilerleyici renal skarın ve fibrozisin mekanizmasını açıklayacak gelişmeler sağlanmış ve glomerüloskleroza açıklayacak birçok hipotez ileri sürülmüştür (Tablo 1). Benzer biçimde, tübülointersitisyel fibrozis için de yeni hipotezler ortaya konmuştur (Tablo 2).

Glomerüloskleroza Sitokinlerin Önemi

Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerinin glomerüler inflamasyon, mezangiyal proliferasyon ve sklerozdaki önemleri giderek belirginleşmektedir. Deneyisel glomerülo nefritlerde rat glomerüllerinde "Interleukin-1" (IL-1), "Interleukin-6" (IL-6) ve "Tumor Necrosis Factor-alfa" (TNF-a) gösterilmiştir. Aynı şekilde "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF), "basic Fibroblast Growth Factor" (b-FGF) ve "Transforming Growth Factor- Beta" (TGF-b) immunhistokimyasal olarak immun ve nonimmun aracılık nefropatilerde saptanmıştır (6). Ayrıca, TGF-b, diyabetik nefropatili ratların glomerüllerinde de gösterilmiştir (7). Sitokinler ve büyüme faktörleri çeşitli nefropatilerde hastaların glomerüllerinde saptanabilir. Mezangiyoproliferatif glomerülo nefritte (8) ve Immunglobulin A nefropatisinde IL-6 ve PDGF varlığı (9), kresentik glomerülo nefritte "Epidermal Growth Factor" (EGF) gösterilmiştir (10). Mezangiyoproliferatif glomerülo nefritte PDGF'nin b zincir reseptörünün upregülasyonu saptanmıştır (11).

Glomerüler büyüme faktörleri inflamatuvar hücrelerden kaynaklanabileceği gibi glomerüler hücrelerden de köken alabilir. Bu hücreler immun, hemodinamik ve metabolik yollarla uyarılabilirler.

Mezangiyal hücreler geniş oranda büyüme faktörü reseptörüne sahiptir (12). Sitokinler mezangiyal hücrelerden PDGF salınımını uyarırlar. Ratlara PDGF infüzyonu veya glomerüllerinin PDGF- b zincir geni ile transfeksiyonu in vivo olarak mezangiyal proliferasyonu uyarır (13).

"Platelet Derived Growth Factor", A ve B proteinlerinden oluşmuş katyonik bir proteindir. AA, AB ve BB olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Reseptörleri a ve b subunitlerinden ibarettir. Dolaşımdaki immun hücrelerden, aktif glomerül hücrelerinden ve düz kas hücrelerinden salgılanmaktadır. Mezangiyal hücreler için çok potent bir mitogen olduğu bilinmektedir. Birçok mitogen faktörü de uyarmaktadır. Bu da proliferatif etkisinin yanı sıra otokrin etkisini de göstermektedir (14).

"Transforming Growth Factor-b" mezangiyal ve epitelial hücrelerde ekstrasellüler matriks (ECM) sentezini uyarmaktadır. Günümüzde TGF-b'nin glomerüloskleroz patogeneğinde en önemli fibrogenik büyüme faktörü olduğuna inanılmaktadır. Ancak glomerül içindeki doğal proteoglikan antagonistlerinin azalmasının, TGF-b'nin ortaya çıkışından daha önemli olduğunu savunan araştırmacılar da vardır (15). TGF-b rat mezangiyal hücrelerinde fenotipik değişiklikler yapabilir; böylece a-düz kas aktini ortaya çıkar ve bu durum hücrelerde kollagen sentezini değiştirebilir (16).

TGF-b'nin b1, b2, b3 biçiminde üç farklı izoformu vardır. İn vitro asit ortamlarda veya proteazlarla aktive olurken, in vivo aktivasyon mekanizması hakkında yeterli bilgi yoktur. Esas etkisi, ECM komponentlerinin depolanma ve sentezini arttırmak ve matriks devinimini azaltmak biçiminde ECM birikimini uyarmaktır. Bunu da degradasyonu katalize eden enzimleri (metalloproteinaz gibi) inhibe ederek yapar. Ek olarak, ilginç bir biçimde antiproliferatif etkisi ve immun sistem aktivasyonu üzerine inhibitör etkisi vardır.TGF-b yapımını çeşitli faktörler uyarır. Angiotensin II, endotelin-I, iskemi, glisemi, insulin, stres, "Insulin like Growth Factor-I" (IGF-I), atrial natriüretik faktör, platelet aktive edici faktör, tromboksan ve siklosporinle tedavi bunlar arasında sayılabilir (14,17).

Glomerülosklerozun patogeneğinde otokoid büyüme faktörleri olarak angiotensin II ve endotelin-I'in önemleri de gösterilmiştir (18). Otokoidlerle sitokinler arasında birtakım etkileşimler saptanmıştır. Ratlarda sağlıklı böbrekte ve obstruktif üropatide enalapril PDGF ve TGF- β mRNA'nın düşüşünün gösterilmesi bu gözlemi doğrulamıştır (19). TGF- β 'nın ekstrasellüler proteolitik aktiviteyi düzenlediği, bunu da mikroçevrede "Plazminogen Aktivator İnhibitor-1" (PAI-1) sekresyon ve birikimini arttırarak yaptığı gösterilmiştir (20).

Tablo I: Glomerüloskleroz hipotezleri (1-5)

1. Glomerüler hiperfiltrasyon/ hiperperfüzyon
2. Lipid nefrotoksitesi
3. Ateroskleroza benzerlik (glomerüloateroskleroz)
4. Glomerüler hipertrofi
5. Proteinüri nefrotoksitesi
6. Büyüme faktörlerinin etkisi
7. Mezangiyal/ myofibroblast dönüşümü

Ekstrasellüler Matriksin Artmış Sentezine

Tablo II: Tübülointersitisiyel Fibrozis hipotezleri (1,4, 5)

1. Adaptif tübüler hipermetabolizma
2. Adaptif amonyogenezis
3. Lipid nefrotoksitesi
4. Proteinüri nefrotoksitesi
5. Kalsiyum ve fosfor nefrotoksitesi
6. Demir nefrotoksitesi
7. Serbest oksijen radikallerinin nefrotoksitesi
8. Tübüler dönüşüm

Karşılıklı Azalmış Yıkımının Etkisi

Glomerül hücrelerinde ECM'nin komponentleri olan kollagen, fibronektin ve proteoglikanların artmış sentezlerinin glomerüloskleroz için öncü olduğu düşünülmektedir. TGF- β 'nın mezangiyal hücrelerden invitro olarak proteoglikanlardan decorin ve biglikanın sentezini stimule ettiği gösterilmiştir. TGF- β , epiteliyal hücrelerde de fibronektin ve kollagen IV sentezini uyarır (21). Bu süreci daha iyi anlamak için anti-thy-1 glomerülofrit modeli oluşturulmuştur. Bu modelde glomerülofrit uyarıldıktan sonraki iki hafta içinde TGF- β 'ya bağlı glomerüler/mezangiyal ECM artışı gösterilir ancak mezangiyal skleroz geri dönüşümlüdür ve 3-4 hafta içinde düzelebilir. Bu da glomerüllerin sadece ECM sentezi yeteneğinde olmadığını aynı zamanda birikmiş matriksi temizleyebilecek enzimlerle de donatıldığını göstermiştir (23). Gerçekte böyle olgularda mezangiyal hücreler ECM'yi yıkabilme yetkinliğindeki nötral metalloproteinazları salgılama kapasitesindedir. Üstelik glomerül hücreleri

metalloproteinazın doku inhibitörlerini (TIMP1 ve 2) sentezler ve salgılarlar (24). Glomerülosklerozun deneysel glomerülofritte (anti-thy-1 modeli) plazmin proteaz sisteminin inhibisyonuyla da birlikte olduğu gösterilmiştir (25). Mezangiyal hücrelerdeki fenotipik değişimler Tip I ve III kollagen sentezine öncülük ederek geri dönüşümsüz fibrozise yolaçarken, glomerül fibriller kollajeni yıkacak kollagenazlara sahip olamamaktadır. Glomerül TGF- β geni ile transfekte edildiğinde mezangiyal hücrelerde anti-thy-1 model GN'de kollagenle birlikte düz kas hücre fenotipi görülür. Bu da doku fibrozisinde myelofibroblastla birlikte bir fenotip oluşturur (26).

Sonuç olarak; glomerüloskleroz glomerüller, inflamatuvar hücreler, myofibroblastlar ve fibroblastlar arasında kompleks etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Bu etkileşimler hemodinamik, mekanik, metabolik ve immünolojik olaylarla başlatılabilir.

Tübülointersitisiyel skar gelişimi

Tübülointersitisiyel skarla kronik renal yetmezlik ilişkisi genellikle tahmin edilenin altındadır. Bunlarda renal disfonksiyon ve sonuçları glomerüler skara oranla daha hafiftir (27).

İntersitisiyel skarın şiddeti ile renal disfonksiyonun genişliği diyabetik ve nondiyabetik hastalarda belirlenmiştir. Diyabetik nefropatilerde ağır glomerüle hyalinozise rağmen tübülointersitisiyel skar yoktur ve renal fonksiyonlar korunmuştur (27). Glomerülofritin ilerlemesi, intersitisiyel lenfomonositik infiltrasyonun şiddeti ve intersitisiyel fibroblast/myeloblast sayısı ile orantılıdır (28).

Tübüler adaptif değişikliklerin tübülointersitisiyel skar başlamasına katkısı

Skarın başlangıcı;

1. Direkt zedelenme ile,
2. Glomerüler zedelenmeye ikincil olabilir.

Adaptif trofik ve fonksiyonel değişikliklerin çoğu proksimal tüplerde ortaya çıkar. Fonksiyonel adaptif değişiklikler sodyum reabsorpsiyonunda artış, oksijen tüketimi ve oluşumunda artış ve proksimal tüplerdeki amonyogenezis biçimindedir (29).

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Tübülointersitisiyel büyüme faktörleri, glomerül kökenli olabilir, biriken inflamatuvar hücrelerden salgılanabilir veya tübüler hücrelerden kaynaklanabilir. TGF- β 1 ve onun dokudaki mRNA'sı monositik infiltrasyonla yakın ilişki içindedir. Tübüler hücreler de büyük oranda sitokin sentezleme yeteneğindedir, örneğin interleukinler distal tübüllerden salgılanırlar ve tübülointersitisiyel infiltrasyonu arttırırlar ve TNF-a'da da aynı durum söz konusudur. TNF-a ayrıca monosit,

makrofaj ve lenfositlerce de sentezlenebilir. Mezangiyal hücre kontraksiyon ve proliferasyonunu uyarır, renal hücrelerde kemokin ve lipid mediatorlerin sentez ve salgılanmasını artırır. Prostaglandin , nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri üretimini uyarak ve renal hücrelerde MHC Class I ve Class II antigen ekspresyonu ile inflamatuvar yanıtı artırır. TNF-a, hücre apoptozisini de arttırmaktadır. Bunu da apoptozisi engelleyici gen bcl-2'nin mRNA düzeylerini azaltırken, hedef hücrelerde apoptozisi uyaran gen Fas ekspresyonunu artırma yoluyla yapar (14). TGF-b proksimal tübüllerden salgılanır ve ekstrasellüler matriks yapımını uyarır. PDGF rübüler hücrelerden salgılanarak invitro koşullarda renal fibroblast yapımını uyarır (30). IL-1b renal fibrozisli hastalarda invitro koşullarda tübüler hücre yapımını uyarır. Ancak, normal insan böbreklerinde tersine fibroblast çoğalmasını inhibe eder. Fibrotik böbreklerde fibroblastları stimule ettiği, IL-6 ve IL-8 sentezini uyardığı gösterilmiştir. IGF-1 ve epidermal growth faktör'de distal tübüler hücrelerden salgılanır. "Hepatocyte Growth Factor" ise intersitisiyel hücrelerden salgılanır. Bunlar zedelenmiş tübüllerin iyileşmesinde rol oynayabilir. Bu faktörlerin düzeylerinin deneysel modellerde böbrekte arttığı gösterilmiştir. Akut iskemik, toksik metabolik ve kronik renal skarm seyri sırasında artarlar (14).

ECM'nin Azalmış Yıkımına Karşı Artmış Yapımı

Glomerülosklerozda olduğu gibi tübülointersitisiyel fibrozise de yapım ve yıkım arasındaki dengesizlik neden olur. Matriks yıkımı iki kollagenolitik sisteme bağlıdır.

1. Matriks metalloproteinazlar
2. Plazminogen-plazmin sistem (31)

TMIP-1 ve 2 (metalloproteinazların doku inhibitörleri) matriks proteinazlarının aktivitesini inhibe eder. Artmış intersitisiyel kollagen birikimi böbrekte artmış TMIP sentezi ile birliktedir. Paralel bir artış da PAI-1 artışı ile ilerleyici tübülointersitisiyel fibrozis arasında belirtilmiştir (32). Renal fibrozisin patogeneğinde başka rol atfedilen hücreler fibroblastlar ve myofibroblastlardır. Myofibroblastlar fibroblast ve düz kas hücre karakteristiklerini paylaşırlar ve dokuda granülasyonu, yara iyileşmesini ve fibrozisi gösterirler. Bu hücreler adhezyonla veya Bowman kapsülü yoluyla glomerüle infiltre olarak glomerüloskleroza da katkıda bulunurlar. Bu hücrelerin TGF-b 1 gibi fibrogenik büyüme faktörleri sentezlediği ve fibriller kollagen ürettiği düşünülmektedir. İnsanlarda ilerleyici intersitisiyel fibrozis ve inflamasyon peritübüler kapiller volumu azaltır ve o bölgedeki postglomerüler kapillerlerin azalmasına öncülük eder böylece

postglomerül kapiller direnç artar ve glomerüler kan akımı yavaşlar. Bu değişiklikler renal iskemi yoluyla tübülointersitisiyel skarı artırır (33).

Büyüme faktörlerinin doku homeostazındaki önemleri ve renal hastalıklardaki varlıklarının giderek artan oranlarda saptanması, onların patogenezdaki önemleri yanısıra tedavide kullanımları konusunda da ipuçları oluşturmuştur. Bu bilgiler ışığında renal zedelenmede büyüme faktörleri konusunda moleküler düzeydeki çalışmalar sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. El-Nahas, A.M.: Progression of renal scarring: A balancing act. In *Advances in Nephrology*. Mosby- Year Book, Inc V: 27; 1998,67-81.
2. Border, W.A., Noble, N.A.: Cytokines in kidney disease; the role of transforming growth factor-b. *Am J Kidney Dis* 22: 105-113,1993.
3. Johnson, R.J., Floege, J., Couser W.G., Alpers C.E.: Role of platelet derived growth factor in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1993 4: 119-28.
4. Moorhead, I.F., El-Nahas, A.M., Chan M.K., Varghese Z.: Lipid nephrotoxicity in chronic Z glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.
6. El-Nahas AM.: Growth Factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1992; 41 (suppl.36): S515-20
7. Yamamoto T., Nakamura T., Noble NA et al. Expression of transforming growth factor-b is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 1993, 90:1814-1818.
8. Horii Y.: Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 43 (suppl.39): 571-575.
9. Yoshioko K.: Insitu expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int* 1993; 44: 825-833.
10. Sayed-Ahmed N., Moorhead P.J., Brown C.B., El-Nahas A.M.: Immunohistochemical distribution of growth factors in human nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1420-1427.
11. Fellström B.: Platelet-derived growth factors in the kidney upregulated expression in inflammation. *Kidney Int* 1993; 39, 26-31.
12. Sterzel R.B., Shulze-Lohoff E., Marx M.: Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 39: 26-31.
13. Isaka Y., Fujiwara Y., Ueda N., Kaneda Y., Kamedo T., Imai E.: Glomerulosclerosis induced by invivo transfection of TGF-b or PDGF gene in to the rat kidney. *J Clin Invest* 1993;92:2597-2601.
14. Abboud H.E.: Growth factors in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 43:252-267.
15. Brees D.K., Ikegaya N., Kerteler M., Noble NA., Border WA. Deficiency of the TGF-b antagonist, decorin, precedes matrix deposition in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 801-807.
16. Schena P.S., Gesualdo L., Grandalino G., Montinaro V.: Progression of renal damage in human glomerulonephritides: Is there sleight of hand in winning game? *Kidney Int* 1997; 52: 1439-1457.

17. Imai, E.: Phenotypic change of the mesangial cells induced by overexpression of the TGF- β in vivo glomerulus. *J Am Soc Nephrol* 1994;5: 782-787.
18. Egido: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int.* 49; 578-597.
19. Shakland S.J., Ly H., Thai K., Ssholay JW.: Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circulation Research* 1994; 75: 844-853.
20. Irish AB.: Plasminogen activator inhibitor-1 activity in chronic renal disease and dialysis. *Metabolism* 1997; 46:36-40.
21. Border W.A., Okuda S., Languino L.R., Ruoslahti E.: TGF- β regulates production of proteoglycan by mesangial cells. *Kidney Int* 1990; 37: 689-695.
22. Okuda S., Languino LR., Ruoslahti E., and Border, WA. Elevated expression of TGF- β and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1990; 86: 453-462.
23. Carome MA. Human glomeruli express TIMP-1 messenger RNA and TIMP-2 protein and messenger RNA. *Am J Physiol* 264; F 923-929.
24. Toomoka S, Border WA, Marshall BC.et al. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of the plasmin protease system. *Kidney Int* 1992; 42: 1462-1469.
25. Sappino AP, Schurch W, Gabbiani G. Differentiation reportere of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulation. *Lab Invest* 1990;63:144-161.
26. Bohle A, Meckenson-Haen S, Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney a morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987; 7: 421-33.
27. Alexopoulos E, Seron D, Hatley B, Nalasco F, Cameron JS. Immune mechanisms in idiopathic membranous nephropathy. The role of interstitial infiltrate. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:404-412.
28. Harris DCH, Chan L, Schrier RW: Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988; 254: 267-276.
29. Knecht A. Fibroblasts of rabbit kidney in culture.II paracrine stimulation of papillary fibroblasts by PDGF. *Am J Physiol* 1991; 261: F 292-299.
30. Matrisian. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodelling. *Trends in Genetics* 1990; 6:121-125.
31. Tang W.W., Fing L, Xia Y et al. Extracellular matrix accumulation in immune-mediated tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 1994; 45:1077-1084.
32. Fine L.G, Norman J.T.: Renal growth response to acute and chronic injury: routes to therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:206-11.