

Böbreğin Fibrotik Hastalıklarında TGF- β ve BMP-7'nin Rolü

Role of TGF- β and BMP-7 in Fibrocystic Disease of Kidney

Melike Betül Ögütmen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Fibrozis patogenezinde TGF- β isimli çok işlevli bir sitokinin yeni çeşitli bilimsel çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Deneysel çalışmalar TGF- β üretiminin böbrek dokularında haftalar içinde glomerülosklerozis ve tübülointerstisyel fibroze yol açtığını işaret etmektedir. Buna karşın bone morfolojik protein 7 (BMP-7) isimli TGF- β ailesinin bir alt grubunda yer alan yeni bir sitokinin fibrozis önleyici özellikleri dikkati çekmektedir. BMP-7'nin ilerleyici böbrek hastalıklarında görülen tübülointerstisyel fibrozis tedavisindeki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda yapılan deneysel bazı çalışmalarda, nefropati modelinde eksojen BMP-7 kullanılması ve başarılı sonuçlar bildirmiştir. Bu heyecan verici sonuçlar, henüz deneysel aşamadaki çalışmaların klinik kullanıma girmediği fibrozis ile ilerleyen böbrek hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönemin başlayacağını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: böbrek hastalıkları, fibrozis, TGF- β , BMP-7

ABSTRACT

The role of a multifunctional cytokin called TGF- β in the pathogenesis of fibrosis has been investigated in various trials. Experimental studies showed that TGF- β production causes glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis in the renal tissue in a few weeks. On the contrary, fibrosis preventive characteristics of a new cytokin called bone morphogenic protein-7 (BMP-7) which belongs to a subgroup of the TGF- β family is getting more attention. The role of BMP-7 for the treatment of tubulointerstitial fibrosis seen in the progressive renal diseases is being started to investigate. In some of the experimental studies done recently, exogenous BMP-7 was used at nephropathy model and successful results were reported. These exciting results are pointing out the beginning of a new era in the treatment of progressive renal diseases with fibrosis when these experimental studies can also be used clinically.

Keywords: renal diseases, fibrosis, TGF- β , BMP-7

2007;16 (1) 8-10

Böbreğin Fibrotik Hastalıklarında TGF- β ve BMP-7'nin Rolü

TGF- β (Transforming growth factor- β), trombositlerden elde edilen ve birden fazla görevi olan bir sitokindir (1). Hücreler üzerine olan etkisi, normal hücrelerin virüslerle uyarılmasında gözlenen etkiye benzediği için bu isim verilmiştir (2). Memelilerde biyolojik özellikleri hemen hemen aynı olan ve TGF- β 1, β 2 ve β 3 olarak adlandırılan üç izoformu vardır (3). TGF- β 1, doku hasarına yanıt olarak salgılanır ve fibroze yol açar (4-6).

Böbrekte TGF- β

Özel histolojik yapısı ve fonksiyonları nedeniyle, herhangi bir uyarıcı etkenle böbrekte kolaylıkla fibrozis gelişebilir. Fibrozis gelişiminde TGF- β 'nin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Sıçanlarda geliştirilen akut glomerülofrit modelinde TGF- β 'nin fibrogezezdeki rolü gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, nefritik glomerülün, normal glomerülden daha fazla TGF- β 1 haberci RNA, TGF- β 1 proteini, fibronektin ve proteoglikanlar ürettiği bildirilmiştir. Ayrıca matriks yıkımına neden olan plazmin proteaz sisteminin ileri derecede baskılandığı; integrin reseptörleri, fibronektin ve kollajen sentezinin ise arttığı gösterilmiştir (5-7).

Glomerülofrit modelinde, miyofibroblasta benzer hücrelerin tübülointerstisyel alanda artması TGF- β 1'i salgılatır. TGF- β 1'in glomerüllerde ve tübülointerstisyel alandaki uzun süreli etkisi fibrozistir.

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Melike Betül Ögütmen

Gardenya 4-1, D:3, 62 Ada,

Ataşehir, İstanbul

Tel: 0 (216) 456 21 67

E posta: betulogutmen@yahoo.com

Bu patoloji kronik glomerülo nefritli insanlardaki bulgularla uyumludur (5-7).

TGF- β 1'in yüksek konsantrasyonları, diyabetik nefropatideki glomerüloskleroza patogenezinde de önemli rol oynayabilir. Streptozosin ile diyabetik hale getirilmiş sıçanların glomerüllerinde TGF- β 1 mRNA konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür (7). Diyabetlilerde TGF- β 1 artışı hiperglisemi veya renal dokudaki renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu tetikleyebilir. Kültüre edilmiş sıçan mezangiyal hücrelerinde hem yüksek glikoz hem de yüksek anjiyotensin-II konsantrasyonları TGF- β 1 üretimini uyarır. Böylece fibronektin, kollajenler ve preteoglikanların sentezi uyarılır (7). Bu çalışmaların insan glomerüler hastalıklarıyla ilgisi gösterilmiştir. Diyabetik kişilerde, kan şekerinin insülin ile kontrolü ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi diyabetik nefropati oluşumunu geciktirir. Diyabetik sıçanlarda insülin tedavisi, TGF- β 1 tarafından uyarıldığı bilinen glomerüler TGF β 1 mRNA ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin artışı azaltır. Diyabetik nefropatili insanların glomerüllerinde, diyabetik sıçanların glomerüllerinde olduğu gibi TGF- β 1 proteini ve TGF- β 1 tarafından uyarılan matriks proteinleri yüksektir. Fibrozis gelişmemiş renal hastalığı olan hastaların ve renal hastalığı olmayan kişilerin glomerüllerinde TGF- β 1 negatiftir. Yüksek seviyelerde TGF β 1 proteini, HIV ile ilişkili nefropatisi ve kronik allograft reddi olan hastaların fibrotik böbreklerinde de bulunmuştur (6).

TGF- β 'nin böbrek fibrozisindeki rolü ortaya çıkınca, bu sitokin salınımı ve etkisini azaltmak için birçok tedavi edici yaklaşım geliştirilmiştir. Örneğin; çözünür TGF- β tip 3 reseptörleri TGF- β 'nin hücre zarı reseptörlerine bağlanmasını ve etkisini bloke eder. Diyetle az protein alımı akut glomerülo nefritli sıçanlarda TGF- β 1 salınımını azaltır. Bu bulgu böbrek hastalığı olanlarda düşük proteinli diyetin yararlı etkilerini açıklamada yardımcı olabilir. Bazı proteoglikanlar TGF- β 'yi bağlar, nefritik sıçanlara bu proteoglikanlardan birinin enjeksiyonu matriksin glomerülde birikimini önlemede anti-TGF- β 1 enjeksiyonu kadar etkilidir (4-6). Son zamanlarda adından sıklıkla bahsedilen BMP-7 ise antifibrotik etkisiyle öne çıkmaktadır.

Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7)

Bone morphogenetic proteinler (BMP) TGF- β ailesinin bir alt grubudur. Embriyonik gelişim süresin-

ce organogenez ve aksiyal paternde, endokondral kemik, hematopoetik kemik iliği elemanlarının yapımında rol alırlar (8).

BMP-7 ve Böbrek

Farelerle yapılan çalışmalar embriyonik dönemde üreterik tomurcuk morfogenezini ve mezenkimal renal epitelyumun yapımı için BMP-7'ye gerek olduğunu göstermiştir. BMP-7 bulunmayan farelerde doğumdaki nefron sayısı azdır ve ölümcül polikistik böbrek hastalığı hızla gelişir. BMP-7'nin tübüler epitelyum ve glomerüllerin farklılaşmasında otokrin veya parakrin bir rolü olduğu düşünülmektedir (8,9).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, akut ve ilerleyici böbrek hastalıklarında, BMP-7 yetersizliğinin önemini vurgulamaktadır. Bu konu çok sayıda deneysel çalışma ile araştırılmaktadır (9-14).

BMP-7 ve Tübülointerstisyel Fibrozis

BMP-7'nin, ilerleyici böbrek hastalıklarının birçoğunda görülen tübülointerstisyel fibrozis (TIF) tedavisindeki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Kemirgenlerde tek taraflı üreter tıkanması modelinde, tek üreter cerrahi olarak tıkanmakta ve 5 gün sonra tıkanma açılmaktadır. Tıkanan böbrek modelinde, TIF yoluyla (hipertansiyon veya proteinüri olmaksızın ve çok az glomerüler hasarla) ilerleyici böbrek hasarı oluşmaktadır. Bu süreç anjiyotensin-II tarafından uyarılmış TGF- β üstregülasyonu ile sürdürülmektedir. Tıkanma anında ve devam eden 5 gün boyunca BMP-7 verilmesi böbrek fonksiyonunu korumuş, tübüler atrofi önlenmiş, tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozis aktivasyonu azalmıştır. Tek taraflı üreter tıkanmasıyla oluşan epitelyal hücre apoptozis uyarılması BMP-7 ile bloke edilmiştir. Böylece renal tübüler epitelyal bütünlük korunmuştur (10).

BMP-7 ve Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati kronik böbrek hastalığının sık görülen bir sebebidir ve hastalığın son dönemi TIF ile karakterizedir. Bu nedenle BMP-7'nin bu hastalığındaki rolü tip 1 diabetes mellitus sıçan modelinde araştırılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BMP-7'nin tübüler salınımı ve BMP-7 mRNA seviyeleri azalmış ve diyabetin 30. haftasında göreceli olarak kaybolmuştur. Epitelyal fenotipik bütünlüğün işaretleyicisi olan E-katerin'in tübüler salınımı 15. haftada azalmış ve 30 hafta boyunca düşmeye de-

vam etmiştir. Normal sıecanların túbüler segmentlerinde bulunmayan nonepitelyal işaretleyici alfa-clüz kas aktini diyabetik nefropatinin gelişmesiyle ilerleyici olarak artmıştır. Bu da BMP-7 azalmasına bağı, túbüler hücre değişikliklerine neden gösterilmiştir (11).

Deneyssel çalışmalarda, nefropatinin tedavisinde eksojen BMP-7 kullanılmıştır. BMP-7 tedavisi doza bağı olarak böbrek hipertrofini kısmen geri döndürmüş, glomerüler filtrasyon oranını normal hale getirmiş ve proteinüriyi ortadan kaldırmıştır. Ek olarak, tedavi edilmeyen hayvanların glomerüllerinde %12 oranında görülen fokal glomerüloskleroz BMP-7 tedavisiyle %5'ten daha az bir oranda görülmüştür.

Bu çalışmaların sonuçları, BMP-7 tedavisinin proteinüri, glomerüler filtrasyon oranı ve glomerüler alan üzerindeki iyileştirici etkilerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine (enalapril) göre daha üstün olduğunu düşündürmüştür (9-15).

Mezangiyal Hücrelerde TGF- β 'ya Bağı Fibrojenizde BMP-7'nin Antagonist Etkisi

Mezangiyal hücreler, glomerüler hastalıklarda, ilerleyici glomerüler fibroziste biriken ekstrasellüler matriks proteinleri için çok önemli hücre tipidir. Fibronektin ve kollajen tip 4 glomerüler skar oluşumuna yol açar. Bu ekstrasellüler matriks proteinlerinin TGF- β 'ya bağı birikimi, ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımının artması ve/veya metabolizmasının azalması arasındaki dengesizliğin sonucudur. Kültüre edilmiş mezangiyal hücrelerde yapılan, güncel *in vitro* deneylerde TGF β 'ya bağı fibronektin, kollajen tip 4 ve trombospondin birikiminin, BMP-7 verilmesiyle azaltılabildiği gösterilmiştir. Bu da BMP-7'nin antifibrojenik rolüne işaret etmektedir. (10-15)

Özetle; BMP-7'nin, renal fibroziste en önemli rolü oynayan TGF- β üzerindeki bu etkileri, renal fibrozisle karakterize hastalıkların tedavisinde yepyeni bir umut ve bakış açısı sunmaktadır.

Kaynaklar

1. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor β in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 1992;90:1-7.
2. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor- β (TGF- β). *Growth Factors* 1993;8:1-9.
3. Roberts AB, Sporn MB. Differential expression of the TGF β isoforms in embryogenesis suggests specific roles in development and adult tissues. *Mol Reprod Dev* 1992;32:91-98.
4. Flaumenhaft R, Abe M, Mignatti P, Rifkin BR. Basic fibroblast growth factor-induced activation of latent transforming growth factor- β in endothelial cells: regulation of plasminogen activator activity. *J Cell Biol* 1992;118:901-909.
5. Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T, Imai E. Glomerulosclerosis induced by in vivo transfection of transforming growth factor- β or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. *J Clin Invest* 1993;92:2597-2601.
6. Wayne A, Border, Nancy A, Noble. Transforming Growth Factor β in Tissue Fibrosis. *NEJM* 1994;19:331:1286-1292.
7. Wang S, and Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F554-F560.
8. Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, and Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 2001;276:14044-14052.
9. Bosukonda D, Shih MS, Sampath KT, Vukicevic S. Characterization of receptors for osteogenic protein-1/bone morphogenetic protein-7 (OP-1/BMP-7) in rat kidneys. *Kidney Int* 2000;58:1902-1911.
10. Dube P, Frazier K, Charette M, and Paredes A. Osteogenic protein-1 treatment induces tubular regeneration in the acute phase of the rat remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:614.
11. Ikeda Y, Jung Y, Kim H, Oda T, Lopez-Guisa J, Wing D, Cai X, McCartney J, and Eddy A. Effects of BMP-7 on interstitial fibrosis in rats with overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:530A.
12. Lund RJ, Davies MR, and Hruska KA. Bone morphogenetic protein-7: an anti-fibrotic morphogenetic protein with therapeutic importance in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:31-36.
13. Morrissey J, Hruska K, Guo G, Wang S, Chen Q, and Klahr S. Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol* 13, 2002; Suppl1: S14-S21.
14. Wang, S, LaPage J, and Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 (BMP7) in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2392-2399.
15. Wilson HM, Reid EJ, Brown PA, Power DA, Hailes NE, and Booth NA. Effect of transforming growth factor- β 1 on plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in renal glomerular cells. *Exp Nephrol* 1993;1:343-350.