

Glomerüler Endotel Hastalıklarının Tedavisinde Yeni Ufuklar

New Insight into Treatment of Diseases of Glomerular Endothelium

ÖZ

Böbrekten plazmanın ultrafiltrasyonu, glomerüler endotel hücreler, glomerüler bazal membrane ve podositlerden oluşan glomerüler kapiller duvar üzerinden gerçekleşir. Glomerüler endotel hücreleri, sitoplazmaları çok sayıda fenestralarla kaplanmış ve glomerüler filtrasyon bariyerinin ileri düzeyde özelleşmiş bir parçasıdır. Bu filtrasyon fonksiyonunda fenestraların rolü çok iyi anlaşılamamıştır. Öte yandan glomerüler endotelin bir parçası olan glomerüler endotelial glikokaliksin varlığı makromoleküllerin bariyerine anlamlı ölçüde katkı sağlamaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) oldukça önemli bir büyüme faktörüdür ve böbrekteki anjiyogenik sitokinleri düzenler. Yapılan çalışmalarda; in vivo modellerde VEGF'ün aşırı ekspresyonunun, in vitro sistemlerde de farmakolojik ajanların dışarıdan verilmesinin fenestraların oluşumları ile yakın birlikteliği gösterilmiştir. Glomerüler endotel hücrelerin, glomerüler fizyoloji ve patolojisi ile olan beraberliklerinin büyük ölçüde anlaşılması, doğal olarak tedavide muhtemel gelişmelerin olabilirliği sorularını artırmıştır. Örneğin, şiddetli preeklampside böbrek yetmezliği gelişimini önleyeceğinden fenestra formasyonunun artırılması arzu edilir ve yine aynı yolla diyabetik nefropati gibi pek çok tabloda glomerüler filtrasyon hızının artırılması sağlanabilir. Yakın gelecekte, glomerüler filtrasyon bariyerindeki patolojinin daha iyi anlaşılması için geliştirilen deneysel metodların kullanımı ile birlikte proteinürik böbrek hastalıklarının tedavisinde hedefe yönelik yeni moleküllerin bulunması da söz konusu olacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Glomerüler endotel hücre, Fenestra, Endotelial glikokaliks, Vasküler endotelial büyüme faktörü

ABSTRACT

The capillary wall of the glomerulus, which is composed of glomerular endothelial cells (GECs), the glomerular basement membrane (GBM), and podocytes, is responsible for the ultrafiltration of plasma in the kidney. The function of the fenestrated endothelium in filtration is poorly understood. On the other hand, the presence of a significant glomerular endothelial glycocalyx implies that the glomerular endothelium significantly contributes to the barrier to macromolecules. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most important and tightly regulated angiogenic cytokine in the kidney. Studies of fenestration formation have relied on overexpression of VEGF in in vivo models or on in vitro systems where VEGF or pharmacological agents are added exogenously. A greater understanding of the glomerular endothelial cells relevance of in glomerular physiology and pathology naturally raises the question of whether it will be possible to manipulate them therapeutically. For example, promotion of fenestration formation would be desirable in severe preeclampsia to avoid renal failure and may increase GFR in a number of other conditions, including diabetic nephropathy. In the near future, the use of experimental methods will further expand understanding of the pathology of the glomerular filtration barrier, and perhaps reveal novel target molecules for the therapy of proteinuric kidney diseases.

KEY WORDS: Glomerular endothelial cell, Fenestrae, Endothelial glycocalyx, Vascular endothelial growth factor

Nazım DENİZLİ
Recep DEMİRCİ
Murat DURANAY
Bilal YILMAZ

S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 11.06.2010

Kabul Tarihi: 09.08.2010

Yazışma Adresi:

Nazım DENİZLİ

S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Gsm : 0 532 443 88 82

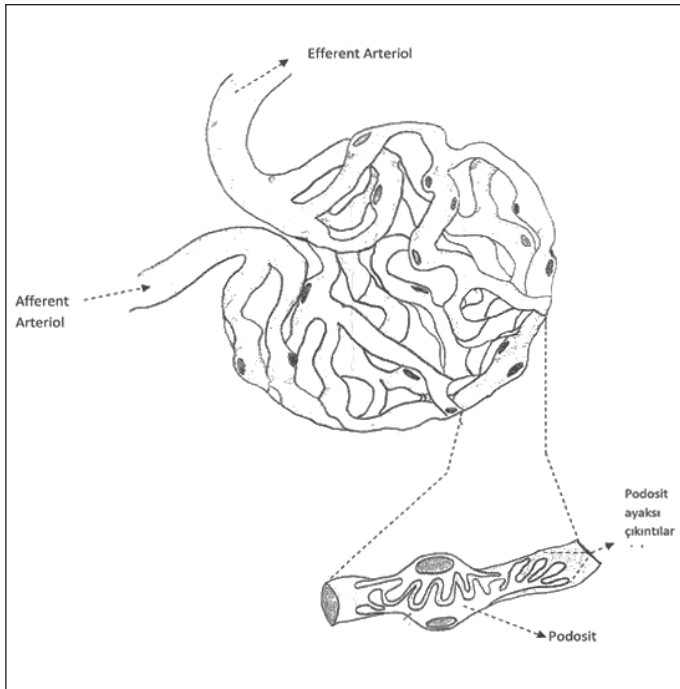
E-posta : nazimdenizli@hotmail.com

GİRİŞ

Son yıllarda glomerüller ve glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan yapılar daha fazla araştırmaya konu olmuş ve böylece de önemi giderek daha iyi anlaşılmıştır (Şekil 1). Bu sonuca yol açan en önemli neden proteinürinin altında yatan patogenetik mekanizmaların irdelenmesidir. Gerçekten de proteinüri, böbrek hastalığının önemli bir bulgusudur. Proteinürüyü değerli kılan sadece böbrek hastalıklarının teşhisinde kullanılabilir hassas bir yöntem olması değil ve aynı zamanda çeşitli klinik tablolar için prognostik bilgiler vermesidir.

Uygulanan tedavi yöntemlerine karşılık hala proteinürinin spesifik bir tedavisinin olmaması nefroloji alanında yeni çalışmaların bu alana yönelmesini sağlamıştır. Günümüzde proteinürinin, homojen bir histopatolojik değişikliğe bağlı olmadığı, aksine heterojen bir özellik gösterdiği artık çok daha iyi biliniyor. Gerek proteinürinin temelinde ve gerekse glomerüler hastalıkların pek çoğunda primer hasar belirli hücre tipine özgüdür. Örneğin, hemolitik üremik sendromda ve trombotik mikroanjiyopatilerde, lezyon glomerüler endotelial hücrelerdedir.

Gerek yüzeyini kaplayan fenestralar ve glikokaliks ve gerekse podositlerden salınan VEGF ile yüksek düzeyde özelleşmiş bu hücreler aynı zamanda sistemik hastalıklar için de hedef organ konumundadır. Bu makale ile biz glomerüler filtrasyon bariyerinde hemen daima ilk akla gelen yapı olan glomerüler endotelial hücrelerini güncel bilgiler ışığında değerlendirmeyi amaçladık.



Şekil 1: Glomerül ve glomerüler kapiller segment

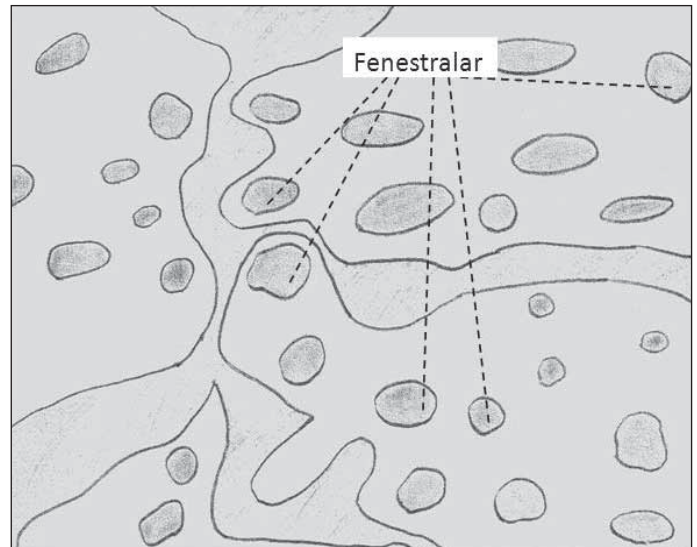
Endotelial Hücreler

Organizmanın her yerine dağılan vasküler yapıların iç yüzeyini kaplayan sistemik endotel, son derece önemli ve aktif bir fonksiyona sahiptir. Kan damarlarının geçirgenliğinin korunması ve düzenlenmesi için de temel oluştururlar. Endotelle ilgili yapılan çalışmaların çoğu aorta gibi büyük damarların endoteli ya da retinal endotel ile sınırlı kalmıştır. İnsan glomerüler endoteli için bilinenler hala yetersiz kabul edilmektedir. Unutulmaması ki, özellikle de fenestraların yapısı ve dağılımı açısından farklı bu endoteller buldukları bölge için özelleşmiş bir görünüm sergilerler. Gerçekten de konumuz olan glomerüler endotelial hücreler diğer endotelial hücrelerden oldukça farklıdır.

Glomerüler Endotelial Hücreler (GEH)

Glomerüler endotelial hücreler (GEH) kapiller loop içinde yer alan ve glomerüler mezangiuma yapışık son derece önemli yapılardır (Şekil 2). Metabolik, biyokimyasal ve hemodinamik uyarılar doğrultusunda glomerüler mikrosirkülasyonu düzenlerler. Glomerüler kapiller endotel çok sayıda pencere ya da gözenek diyebileceğimiz aralıklar ihtiva eder. Kapiller yüzey alanının % 20-50 kadarı çapları 70-100 nm arasında olan bu fenestralarla kaplıdır (1). Glomerüler endotelial hücre fenestraları (GEHF), podositler arasında yer alan filtrasyon slit diyaframlarının eşdeğeri olarak kabul edilebilir. Ancak glomerüler filtrasyon bariyerine olan önemli katkıları yeteri kadar ilgi görmemiştir.

İnsan glomerüler endoteli, glukoz, serbest yağ asitleri, anjiyotensin 2 ve oksidatif stres gibi önemli moleküllerle yüze kalmaktadır (2). Anjiyotensin II, reaktif oksijen ürünleri, nitrik oksit ve prostaglandinler gerek fizyolojik ve gerekse diyabette olduğu gibi çeşitli klinik tablolara bağlı patolojik durumlarda intrarenal mikrosirkülasyonu değişen şartlar altında düzenlemeye çalışırlar. İşte bu düzen endotelial hücreler üzerinden olur. Bu düzenin bozulması gerek glomerüler ve



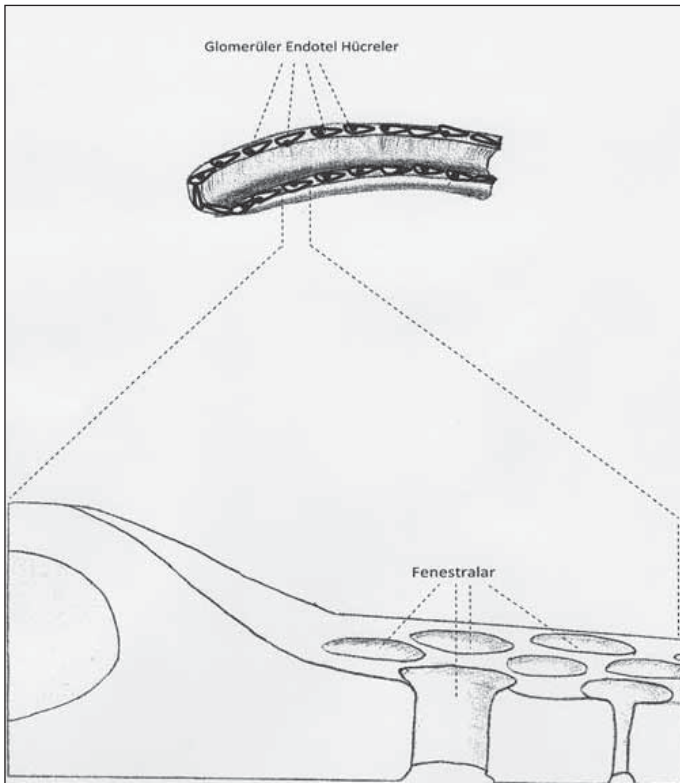
Şekil 2: Glomerüler Endotelial hücreler ve fenestralar

gerekse retinal endotelial hücrelerde olduğu gibi tüm endotelial hücrelerde mikrovasküler hastalık şeklinde kendini göstermeye başlar (3).

Endotelial Hücre ve Fenestra

Fenestralar, sitoplazmayı boydan boya geçen bir delik şeklindedir (Şekil 3). Bu yapılar, glomerüler kapiller duvar boyunca gerçekleşen filtrasyon fonksiyonu için özelleşmiş yapılardır. Bu sebeple glomerüler filtrasyon hızı, fenestraların toplam endotel yüzeyine kıyasla oluşturduğu fraksiyonel yüzey alanına ve böylece onların glikokaliks içeriğine bağlıdır (4). Gerçekten de bu fenestralardaki düzensizliklerin böbrek yetmezliği ve proteinüri ile birlikteliği ve yine preeklampside olduğu gibi bazı klinik tabloların patofizyolojisindeki önemi gösterilmiştir (5, 6). Benzer değişiklikler diyabetik nefropati için de söz konusudur (7).

GEHF, hücre sitoplazmasının son derece fragil zayıf uç bölgeleridir. Bu sebeple tespit ve stabilize etmek ve gerek *in vivo* ve gerekse *in vitro* çalışmalarda kullanmak için uygun yapılar değildir. Fenestralar albümine kıyasla oldukça büyük olduklarından bu hücrelerin filtrasyon bariyeri olarak değerlendirilmesi uygun gözükmez. Ancak bu hücrelerin yüzeyini kaplayan "glikokaliks" tabakası albümin ve diğer plazma proteinlerinin geçişine engeldir (8, 9). Sonuç olarak GEHF glomerüler filtrasyon bariyerinin bir komponenti



Şekil 3: Glomerüler kapiller segment - Glomerüler endotel hücre ve fenestralar

olarak gerek fizyolojik ve gerekse patolojik olaylarda anahtar fonksiyonlara sahiptir.

GEHF ve Yeni Umutlar

Bu fenestraların artırılmasına yönelik tedaviler çeşitli patolojilerde glomerüler filtrasyon hızını artırabilir mi? Mesela preeklampside ya da diyabetik nefropatide bir umut ışığı doğmasını sağlayabilir mi? Gerçekten de GFR'daki düşüşün azalan fenestralarla olan yakın birlikteliği için en tipik örnek preeklampside. Preeklampsili hastaların dolaşımında solubl VEGFR 1 seviyelerinin arttığı ve bu reseptörlerin, podositler tarafından üretilen VEGF'ü bağladığı iyi biliniyor. Sonuçta endotelial uyarı baskılandığından GEHF fenestrasyonlarının hem büyüklükleri ve hem de yoğunluğunda azalma ve endotelde şişme, kalınlaşma yani "endoteliozis" gelişir (10, 11).

Öte yandan VEGF'nin, karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerindeki fenestraların da yeniden düzenlenmesinde etkin olduğu görülmüştür. Böylece VEGF, portal hipertansiyonun azaltılmasında kullanılabilir düşüncesiyle sirotik hayvan modellerinde tedavi amaçlı fenestrasyon oluşturulması çalışmaları yapılmıştır (12). Bu bilgiler ışığında; gerek bazı glomerüler patolojilerde ve gerekse de özellikle tedaviye dirençli bazı esansiyel hipertansif hasta gruplarında fenestraların artırılmasına yönelik tedaviler umut verici sonuçlar doğurabilir.

Endotelial Hücre ve Glikokaliks

Glomerüler endotelin iç yüzeyini kaplayan glikokaliks son derece ilginç bir yapıya sahiptir. Fenestralarda da yer alan bu mukus tabakası glomerüler filtrasyon bariyeri için kritik bir rol üstlenmiştir. Fenestraların boş bir delik olmamasının altında yatan temel gerçeklerden birisi ve belki de en önemlisi glikokalikstir. Glikokaliksin yapısında gelişen bozuklukların ortaya çıkardığı klinik tablolar bu görüşe anlam kazandırmıştır (13).

Glikokaliks, glomerüler kapillerlerin luminal yüzeyini kaplayan temelde negatif elektrik yüklü siyaloprotein ve proteoglikanların oluşturduğu bir glikoprotein tabakasıdır. Gerek fenestral ve gerekse interfenestral yüzeyleri kaplayan glikokaliks tabakası 200–400 nm kalınlığındadır. Dinamik ve hidrate bu tabaka plazma proteinlerini de adsorbe ederek plazma proteinleri ile bir eşitleme çabası içinde fonksiyon gösterir (14).

Endotelial hücre yüzeyinde yer alan esas proteinler sindekan ve glipikandır. Bu proteinler yan zincirlerle heparan ve kondroitin sülfat moleküllerine bağlıdır. Bu arada eklenen plazma proteinleri ve hiyaluronan ile birlikte 1 µm'nin üzerinde bir kalınlığa erişen endotelial hücre yüzey protein tabakası yani glikokaliks şekillenir ve eritrositler ve bilinen diğer makromoleküller için bir sınır çizgisi oluşturur (15).

Glikokaliksi oluşturan proteoglikanlardan en iyi bilineni heparan sülfat proteoglikandır. Yapısı heparine çok benzer ve heparin gibi disakkarid üniteleri ihtiva ederler. Heparan sülfattaki disakkarid ünitesi N-asetilglukozamin bağları ile birbirine

bağlanmış glukuronik asit moleküllerinden oluşur. Heparan sülfatın 2 ya da 3 zinciri bir kompleks şeklinde proteoglikanları oluşturur. Heparan sülfat proteoglikan, glikokaliksin negatif elektriksel yük özelliğinin temelini oluşturur. İnsan heparanaz enzimi heparan sülfat glikozaminoglikanları parçalar ve proteinürik tablolarda bu enzimin miktarı da değişmektedir (8). Bu enzim aktivitesinin artmış olduğu sıçanlarda yapılan çalışmalarda, erken dönemde proteinüri ve ardından böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (16, 17). Yine aynı enzimle ilgili bazı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda artmış aktivite ile; pasif heyman nefriti, puromisin aminonükleozid nefrozu ve anti-GBM nefriti birliktelikleri gösterilmiştir (18, 19, 20).

Glikokaliks ve Klinik Önemi

Glikokaliks yokluğunda ya da glikokaliks tabakasında ortaya çıkan bozukluklarda proteinlerin vasküler permeabilitesinde görülen artış dikkati çekici bulunmuştur (21). Bu durum normal seviyelerde ve yapıdaki glikokaliksin makromoleküllere karşı önemli bir bariyer oluşturduğu anlamına gelir (22). Gerçekten de klinikte karşılaştığımız bazı proteinürik durumlarda glikokaliks ve insan heparanaz enzim seviyelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (14, 23). Gerek diyabetik nefropatinin erken evresi, yani mikroalbuminüri döneminde ve gerekse aşikar proteinürinin ortaya çıktığı geç safhada ve hatta diyabet dışı nefrotik sendromlularda idrarda insan heparanaz enzim aktivitesinin arttığına ilişkin bulgular oldukça önemlidir (24). Öte yandan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkili nefropatililerde heparan sülfat proteoglikanların böbrekteki dağılımındaki değişiklikler ortaya konmuş ve patogeneze glikokaliks düzeyinde bozulmanın rolü olabileceği ileri sürülmüştür (25).

Reaktif oksijen ürünleri (ROS)'nin, glikokaliksi tahrip ettiği ve proteinüriyi arttırdığı gösterilmiştir (26, 27). Bu vakalarda yapılan standart elektron mikroskopik incelemelerin glomerüler filtrasyon bariyerinde yapısal bir bozukluğu göstermemesinin de temel sebebi budur. Çünkü glikokaliksi görüntülemek için özel fiksasyon tetkikleri kullanmak gerekmektedir (28).

Bu duruma verilebilecek bir başka örnek klinik tablo adriamisin toksisitesidir. Adriamisin toksisitesi, proteoglikan sentezindeki azalma ile ilişkili olarak glikokaliks tabakasında incelmeye ve böylece glomerüllerin gerek elektriksel yük ve gerekse büyüklüklerine göre mevcut olan seçici geçirgenliklerinde bozulmaya sebep olur. Bu veriler glomerüler endoteliumun, proteinürik böbrek hastalıkları patogenezinde önemli rol oynayabildiklerini gösterir (29).

Sonuç olarak glomerüler endotel, fenestralar da dahil glikokaliks ile kaplıdır ve bu tabaka dolaşımdaki glikoproteinler ile yakın ilişki içerisindedir. Fenestraların sıvılar için yüksek oranda geçirgenliğe sahip olduğu unutulmamalıdır. Glomerüler kapiller duvarın sıvı iletkenliğinde taşıdığı bu rol, fenestra kaybı sonunda glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı da açıklayabilir.

Glikokaliks ve Tedavide Yeni Hedefler

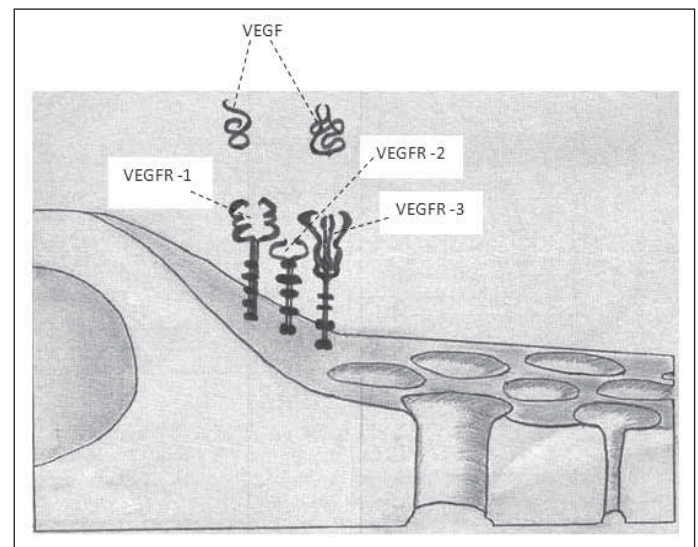
Diyabetiklerde fenestral yoğunluğu artırıp endotelial düzeni yeniden kurmak GFR artışını da beraberinde getirecek ve glikokaliksin düzelmesi ile de proteinüri baskılanabilecektir. Diyabetik nefropati gelişiminde glikokaliksin önemi son derece açıktır. Glikokaliksi nasıl koruruz? Reaktif oksijen ürünleri, inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerinin oluşumunun engellenmesi temel hedef olmalıdır. Ancak bunların yanında bu toksik moleküllere glikokaliksin direncinin artırılması çalışmaları belki de mikroalbuminüriyi önleyebilecektir.

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), normalde embriyonik yeni damar gelişimini sağlayan önemli bir moleküldür. VEGF, ayrıca hasar sonrası yeni kan damarı ve kollateral oluşumunda da etkilidir. Aşırı üretimi söz konusu olduğunda solid kanserlerin yayılımı ve metastazlar artabilir. Yine retinanın proliferatif vasküler komplikasyonlarında olduğu gibi damar oluşumlarına zemin hazırlayabilir. Anjiyogenezis, VEGF reseptörlerinin blokajı ile engellenebilir. VEGF'yi inhibe eden ajanların (bevacizumab gibi) bazı tümörlerin tedavisinde kullanılmasındaki temel dayanak budur (30, 31, 32).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Endotel

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir ve VEGF reseptörleri (VEGFR) yoluyla etkisini gösterir (Şekil 4). VEGF'ler içinde en yaygın bulunanı olması sebebiyle VEGF dendiğinde ilk akla gelen VEGF-A'dır. VEGF podosit kaynaklıdır ve gerek glomerüler endotelial hücrelerin ve gerekse fenestraların gelişiminde ve fonksiyonlarını düzenli sürdürmelerinde son derece önemli bir rol üstlenirler (33). VEGF ekspresyonu glomerüler podositlerde oldukça yaygındır. Bu alanda yapılan üretimin nasıl düzenlendiği



Şekil 4: Glomerüler Endotel hücre - Vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptör ilişkiler

ise bilinmemektedir. Glomerüler bazal membran matrisi ile podosit etkileşiminin bu ekspresyonu düzenlediği ileri sürülmüştür (34).

VEGF'lerin bu en önemli ve en iyi bilinen üyesi VEGF-A yanında VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü (PIGF)'de bulunmaktadır. VEGF'ler için bir prototip olan VEGF-A'nın temel fonksiyonu anjiyogenesistir. Bu fonksiyon; endotelial hücrelerin migrasyonunu, endotelial hücre mitozisini yani proliferasyonunu içerir. VEGF-A'nın yeni damar oluşumunu sağlayan bu temel fonksiyonu yanında endotelial permeabiliteyi artırdığı da bilinmektedir. Bu arada VEGF-C'nin de VEGF-A 'ya göre oldukça zayıf da olsa anjiyogenesis ve fenestrasyon oluşumunu sağladığı unutulmamalıdır. Özellikle de lenfanjiyogenesisi uyarıcı etkisi ön plana çıkmaktadır.

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Fenestra

VEGF ekspresyonundaki artış ile fenestraların dağılımı arasında oldukça yakın bir ilişki vardır. GEH'lerin yassılaştırılması ve fenestra formasyonu için podositler ve glomerüler bazal membrandan gelecek sinyallere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu uyarıların temelini oluşturan VEGF-A'nın yokluğunda, glomerüler endotelin yeterince yassılaştığı ve fenestra kaybı olduğu görülür. Aynı zamanda bu tabloya proteinürinin eşlik ettiği görülmektedir.

VEGF, renal mikrosirkülasyonun korunmasında son derece önemli ve anahtar bir fonksiyona sahiptir. Bu durum renal arter darlığı bulunan vakalarda da özelliğini korumaktadır. Stenotik renal artere VEGF infüzyonu ile gerek renal mikrovasküler yapının ve gerekse renal hemodinaminin korunabildiği, renal fibrozisin azaltıldığı bilgisi ilgi çekicidir (35).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Reseptör İlişkileri

İnsan vücudunda yeni damar oluşumu yani anjiyogenesis; sürekli gerçekleşen, normalde olması gereken fizyolojik ve aynı zamanda oldukça dinamik bir olaydır. Bu olay, uyarıcı ve baskılayan sinyallerin düzenlenmesi sonunda sağlanır ve VEGF tarafından bir dengede tutulur. Burada aracı olarak reseptörler kullanılır. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR), temelde VEGFR-1 (Flt1), VEGFR-2 (Flk1/KDR) ve VEGFR-3 (Flt4) olmak üzere 3 tanedir ve hücre yüzey reseptörü tirozin kinazın aktivasyonu yoluyla etkisini gösterir.

VEGF'ün endotel üzerine olan etkileri ve anjiyogenesizin kontrolü özellikle VEGFR-2 üzerinden gerçekleşir. VEGFR-1'i de etkileyen VEGF-A'nın VEGFR-3'ü etkilemediği de bilinmektedir. VEGF-C ve VEGF-D ise 3. reseptör VEGFR-3 (Flt4)'e bağlanır ve özellikle lenfanjiyogenesis üzerinde etkindir.

Normalde endotelial hücrelerden ayrıca "solubl VEGF reseptör-1 (sVEGFR-1/sFlt-1)" de sekrete edilmekte, ve bu yolla VEGF reseptörlerinin bloke olduğu ve VEGF'ün inhibisyona uğradığı bilinmektedir. Doğal yolla oluşan bu sFlt-1, anti-anjiyogenik özelliği sebebiyle kritik öneme sahiptir. Mesela korneal avaskularizasyon bu yolla sağlanabilmektedir.

VEGF ve Preeklampsisi

Preeklampsinin patogenezi her ne kadar net olarak bilinmiyorsa da "soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1 ya da sVEGFR1)" gibi dolaşımdaki aşırı anti-anjiyogenik faktörler suçlanmaktadır. Bu faktörler, VEGF ve PIGF uyarılarını inhibe ederek etkilerini gösterirler. Aslında soluble fms-like tyrosine kinase 1'in kan konsantrasyonları normalde gebeliğin son iki ayında artar. Ancak preeklampside çok daha yüksek düzeylere ulaşır. Bir başka deyişle aşırı salgılanan plasenta kaynaklı bu inhibitörler sFlt-1 (VEGF-A/VEGF reseptörünü bloke eder) ile sEndoglin (TGF-beta/endoglin sinyal sistemi blokajı ile) VEGF ile PIGF 'ü bloke ederler. Bu uyarı sistemlerinin inhibisyonu sonunda GEH fenestra kaybı, hücrenin şişmesi ve proteinüri dikkati çeken bulgulardır (14).

Bazı kanser tedavilerinde VEGF inhibitörlerinin kullanılmasına bağlı gelişen ve bir preeklampsiyi andıran serum karaciğer enzim seviyelerinde artış, serebral ödem ve reversibl posterior lökoensefalopati tablosu ilgi çekicidir.

Anti-VEGF Tedaviler

Günümüzde VEGF üretiminin bazı çevresel faktörler, büyüme faktörleri, onkojenler, sitokinler ve hormonlar tarafından uyarıldığı artık çok daha iyi biliniyor. Tekrarlamak gerekirse oluşan VEGF, endotelial hücre yüzeyine bağlanır ve intrasellüler tirozin kinaz aktive olur. Bu da anjiyogenezi uyarıcı sinyaller gönderir. Burada aktif rol oynayan VEGF, aslında VEGF-A'dır. Reseptör ise VEGFR-2'dir. Diğerleri ikinci planda kalır.

Anti-VEGF tedavi rejimleri bu temel bilgi üzerine kuruludur ve gerek bazı kanserlerde ve gerekse yaşla ilişkili maküler dejenerasyonda kullanılmaktadır. Monoklonal antikör bevacizumab (Avastin), antikör derivativesi, ranibizumab (Lucentis) ve ek olarak oral olarak kullanılabilen tirozin kinaz inhibitörleri, lapatinib (Tykerb), sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), axitinib ve pazopanib örnek olarak sıralanabilir.

Farklı tümörlerde bu monoklonal antikörlerin kullanımı sonunda vakalarda görülen hipertansiyon, renal ve kardiyak toksisitenin sebebi tam olarak bilinmiyor. Ancak trombotik mikroanjiyopatinin ön planda olduğu glomerüler hastalık dikkat çekicidir (36). Gerçekte yetişkin sıçanların podositleri üzerindeki VEGF'ü kodlayan genin ortadan kaldırılmasıyla trombotik glomerüler hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir (37).

Anjiyopetinler ve GEH

Anjiyopetinler ilk defa 1996 yılında keşfedilmiş ve günümüzde bunlardan 2 tanesi (anjiyopetin-1 ve anjiyopetin-2) ön plana çıkmıştır (38, 39). Bilindiği gibi yeni bir damar gelişiminden hemen sonra o doku için uygun olan vasküler farklılaşma safhası ve işte bu noktada da anjiyopetin-1 (ang-1) ve anjiyopetin-2 (ang-2)'nin kritik rolü başlar. Her ikisi de tirozin kinaz Tie2 reseptörü üzerinden etkilerini gösterirler

(40, 41). Ancak ang-1, Tie2 reseptörünü uyarırken, ang-2'nin ağırlıklı olarak Tie2'yi bloke ettiği görülmektedir (42).

Anjiyopoetin-1, 70 kilodalton ağırlığında, yeni oluşan damarın stabilizasyonu ve bir düzene kavuşması için son derece gerekli bir glikoproteindir. Ang-1 vasküler permeabiliteyi güçlü bir şekilde azaltmaktadır. Bütün damar endotelinde ve az miktarda da diğer hücrelerde bulunan tirozin kinaz reseptör Tie2 'ye bağlanan Ang-1'e endotelial hücre cevabı çerçevesinde endotelial kemotaksi ve apoptozisin engellendiği, büyüme, tomurcuklanma ve tüp formasyonunun olduğu in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (43). Ang-2 ise ang-1'in bu etkilerini Tie2 reseptörü yoluyla bloke eder. İlginç olan ise anjiyopoetinin bu etkilerinin VEGF 'lerin kontrolü altında olduğudur.

Anjiyopoetiner ve Tedavide Yeni Hedefler

Deneyssel olarak verilen ang-1'in gelişen glomerül içindeki kapiller gelişimini artırdığı gösterilmiştir. Yine ang-1 glomerül endotelde transsellüler elektriksel direnci artırmakta ve albümin geçişini azaltmaktadır. Bu etkiler sırasında dikkati çeken bulgu hücre yüzeyindeki glikokaliks tabakasındaki artıştır. Gerek diyabetik nefropatide ve gerekse immün glomerülonefritlerde glomerül endotelindeki ang-2 ekspresyonunun arttığı bilgisi de göz önüne alındığında proteinüri tedavisinde anjiyopoetiner üzerinden tedavi hedefleri neler olabilir? Ang-1'in eksojen olarak infüzyonu ya da ang-2'nin blokajı çalışmaları olumlu sonuçlar doğurabilir mi? Glikokaliks tabakasının bozulduğu patolojilerde ang-1 infüzyonu yararlı olabilir mi? Bu sorulara aranacak cevaplar önemli ipuçları sağlayabilir.

SONUÇ

Glomerüler fizyoloji ve patolojinin yeteri kadar aydınlanmamış olması, proteinürik böbrek hastalıklarının tedavisindeki başarı şansını olumsuz etkilemektedir. Glomerüler patolojilere özgün deneyssel hayvan modellerinin oluşturulması bu açıdan son derece önemlidir. Glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan yapıların her biri şüphesiz çok önemlidir. Bunlardan konumuz olan glomerüler endotel hücrelerinin ve protein komplekslerinden oluşan hücresel komponentlerin iyi anlaşılması hedefe yönelik farmakolojik tedavilerin kullanıma girmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ioannidou S, Deinhardt K, Miotla J, Bradley J, Cheung E, Samuelsson S, Ng YS, Shima DT: An in vitro assay reveals a role for the diaphragm protein PV-1 in endothelial fenestra morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(45): 16770-16775
2. Chen S, Kasama Y, Lee JS, Jim B, Marin M, Ziyadeh FN: Podocyte-derived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of alpha3(IV) collagen production by transforming growth factor-beta1 in mouse podocytes. *Diabetes* 2004; 53(11): 2939-2949
3. Jaimes EA, Hua P, Tian RX, Raj L: Human glomerular endothelium: Interplay among glucose, free fatty acids, angiotensin II and oxidative stress in hyperglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 125-132
4. Satchell SC, Braet F: Glomerular endothelial cell fenestrations: An integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(5): 947-956
5. Gilbert JS, Verzwyvelt J, Colson D, Arany M, Karumanchi SA, Granger JP: Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension* 2010; 55(2): 380-385
6. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, Gruber AD, Wittschen P, Lindenmaier W, Christofori G, Gross V, da Costa Gonzalves AC, Gröne HJ, Ahmed A, Weich HA: Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1857-1867
7. Satchell SC, Tooke JE: What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: A role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008; 51(5): 714-725
8. Singh A, Satchell SC, Neal CR, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW: Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2885-2893
9. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM: Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88(2): 451-487
10. Satchell SC, Braet F: Glomerular endothelial cell fenestrations: An integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(5): 947-956
11. Ichimura K, Stan RV, Kurihara H, Sakai T: Glomerular endothelial cells form diaphragms during development and pathologic conditions. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8): 1463-1471
12. Xu H, Shi BM, Lu XF, Liang F, Jin X, Wu TH, Xu J: Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capillarization in thioacetamide-induced cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2349-2357
13. Harvey SJ, Miner JH: Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(4): 393-398
14. Ballermann BJ: Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): 19-25
15. Salmon AH, Neal CR, Harper SJ: New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: Five layers (at least) not three. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(3): 197-205
16. Jarad G, Miner JH: Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(3): 226-232
17. Levidiotis V, Freeman C, Tikellis C, Cooper ME, Power DA: Heparanase inhibition reduces proteinuria in a model of accelerated anti-glomerular basement membrane antibody disease. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10(2): 167-173

18. Van den Hoven MJ, Rops AL, Vlodavsky I, Levidiotis V, Berden JH, van der Vlag J: Heparanase in glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 72(5): 543-548
19. Levidiotis V, Freeman C, Tikellis C, Cooper ME, Power DA: Heparanase is involved in the pathogenesis of proteinuria as a result of glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1): 68-78
20. Levidiotis V, Kanellis J, Ierino FL, Power DA: Increased expression of heparanase in puromycin aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60(4): 1287-1296
21. Jeansson M, Haraldsson B: Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(1): 111-116
22. Ohlson M, Sorensson J, Haraldsson B: A gel-membrane model of glomerular charge and size selectivity in series. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(3): 396-405
23. Maxhimer JB, Somenek M, Rao G, Pesce CE, Baldwin D Jr, Gattuso P, Schwartz MM, Lewis EJ, Prinz RA, Xu X: Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: A potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54(7): 2172-2178
24. Holt RC, Webb NJ, Ralph S, Davies J, Short CD, Brenchley PE: Heparanase activity is dysregulated in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67(1): 122-129
25. Ray PE: Taking a hard look at the pathogenesis of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(11): 2109-2119
26. Henry CB, Duling BR: TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2815-2823
27. Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A: Reactive oxygen metabolites cause massive, reversible proteinuria and glomerular sieving defect without apparent ultrastructural abnormality. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 902-912
28. Hjalmarsson C, Johansson BR, Haraldsson B: Electron microscopic evaluation of the endothelial surface layer of glomerular capillaries. *Microvasc Res* 2004; 67(1): 9-17
29. Jeansson M, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B: Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1): 114-122
30. Ather MH, Masood N, Siddiqui T: Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Urol J* 2010; 7(1): 1-9
31. Nagasawa T, Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T, Shiota H: Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for short-term treatment of diabetic macular edema. *J Med Invest* 2009; 56(3-4): 111-115
32. Sullivan LA, Brekken RA: The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs* 2010; 28: 2 (2): 165-175
33. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE: Role of the VEGF-a signaling pathway in the glomerulus: Evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): 32-37
34. Datta K, Li J, Karumanchi SA, Wang E, Rondeau E, Mukhopadhyay D: Regulation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF-A) expression in podocytes. *Kidney Int* 2004; 66 (4): 1471-1478
35. Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, Maric C, Chade AR: Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4): 1079-1087
36. Kappers MH, van Esch JH, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH: Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: Clinical and mechanistic aspects. *J Hypertens* 2009; 27 (12): 2297-2309
37. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE: VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358 (11): 1129-1136
38. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD: Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87(7): 1171-1180
39. Woolf AS: Angiopoietins: Vascular growth factors looking for roles in glomeruli. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(1): 20-25
40. Hansen TM, Singh H, Tahir TA, Brindle NP: Effects of angiopoietins-1 and -2 on the receptor tyrosine kinase Tie2 are differentially regulated at the endothelial cell surface *Cell Signal* 2010; 22 (3): 527-532
41. Milner CS, Hansen TM, Singh H, Brindle NP: Roles of the receptor tyrosine kinases Tie1 and Tie2 in mediating the effects of angiopoietin-1 on endothelial permeability and apoptosis. *Microvasc Res* 2009; 77(2): 187-191
42. Brindle NP, Saharinen P, Alitalo K: Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res* 2006; 98: 1014-1023
43. Salmon AH, Neal CR, Sage LM, Glass CA, Harper SJ, Bates DO: Angiopoietin-1 alters microvascular permeability coefficients in vivo via modification of endothelial glycocalyx. *Cardiovasc Res* 2009; 83(1): 24-33