

DERLEME

Kalp Yetmezliğinde Kromogranin A

Aysun ALTIN, Zehra SERDAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kronik kalp yetmezliğinin (KKY) tanı ve prognozundan çeşitli hormonal sistemlerin aktivasyonu sorumludur. KKY katekolaminlerin, natriüretik peptidlerin ve renin-anjiotensin sistem komponentlerinin artışının olduğu nöroendokrin aktivasyonla karakterize kompleks bir sendromdur. Nöroendokrin hücrelerin sekretuar granüllerinde 49 kDa ağırlığında asit bir protein olarak bulunan kromogranin A'nın (CgA), KKY'de serum düzeyleri artmaktadır. Cg A artmış düzeyleri kalp yetmezliğinin klinik şiddetiyle ilişkili olup, mortalite için de prediktif faktördür.

Anahtar Kelimeler: Kromogranin A. Kalp yetmezliği.

Chromogranin A in Heart Failure

ABSTRACT

In chronic heart failure, several hormonal systems are activated with diagnostic and prognostic implications. Chronic heart failure is a complex syndrome characterized by neuroendocrine activation: catecholamines, natriuretic peptides and components of renin-angiotensin system all chronic heart failure. Serum Chromogranin-A (CgA), that is an acid protein of 49 kDa, presents in the secretuar granules of neuroendocrine cells and increases in chronic heart failure. Increased CgA levels are related to the clinical severity of the chronic heart failure and predictive factor for mortality.

Key Words: Chromogranin A. Heart failure.

Kronik kalp yetmezliği (KKY) nöroendokrin aktivasyonla (katekolaminler, natriüretik peptid ve artmış renin- anjiotensin sistem komponentleri) karakterize kompleks bir sendromdur¹. Patofizyolojisi ve prognostik faktörleri uzun zamandır araştırılan KKY'nde, özellikle son yıllarda endotelin, nöropeptid, adrenomedullin ve sitokinler gibi bir çok peptid sinyal sisteminin rol oynadığı anlaşılmıştır^{2,3}. Bu moleküllerin lokal ve parakrin aktiviteleri olmasına karşın, kan düzeyleri hastaların klinik olarak izlenmesinde kullanılamamaktadır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu gösteren dolaşımdaki norepinefrin konsantrasyonunun tespiti KKY bulunan hastaların yaşam süreleri hakkında bilgi verebilir¹. Bu hastalarda katekolaminlerin ölçümü için testin yapılacağı günün erken saatlerinde intravenöz kanül takılarak gece kan

alınır. Katekolamin ölçümlerinin bu hastalarda ölçüm zorluğu nedeniyle, sempatik sinir sistemini değerlendirmek için; oda ısısından etkilenmeyen, uzun yarılanma ömrüne sahip ve RIA – ELISA gibi metodlarla kolay ölçüm yapılabilen CgA kullanılabilir⁴.

Kromogranin A (CgA) ilk olarak 1965 yılında Banks ve Helle⁵ tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar, Cg A'nın adrenal medulladaki kromoffin hücrelerin sekretuar granüllerinde bulunan solubl bir protein olduğunu ve uyarılmış adrenal medulladan katekolaminler ile birlikte salındığını ileri sürmüşlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise Cg A'nın tüm endokrin, nöroendokrin ve sinir sistemindeki sekretuar veziküllerde yaygın olarak bulunduğu anlaşılmıştır^{6,7}. Bu dokularda peptid ve amin hormonlarla birlikte bulunan CgA, buradaki sekretuar proteinlerin düzenlenmesinde görev alan, asidik bir glikoproteindir.

Bu dokuların yanında; gastrointestinal sistem, adeno ve nörohipofiz, immün sistem ve atrial miyokardiyum ile merkezi sinir sisteminin bir çok alanındaki "dense-core sinaptik granüller" inde bulunmaktadır.

Geliş Tarihi: 12.02.2008
Kabul Tarihi: 16.05.2008

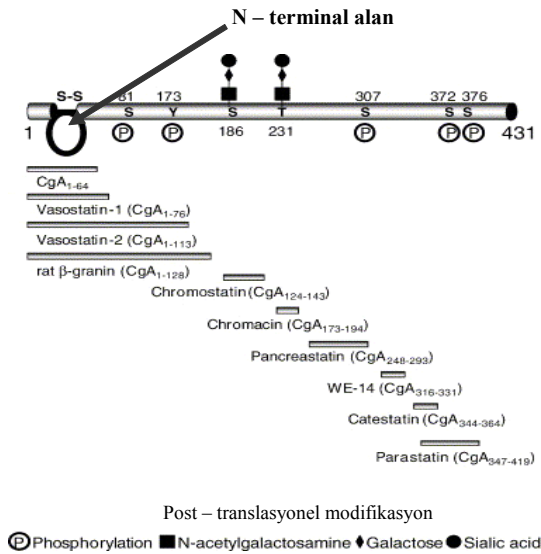
Dr. Aysun ALTIN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı
16059 Görükle, BURSA
Tel: 0 224 2953941
e - mail: aaltin@uludag.edu.tr

Cg A'nın Yapısı ve Görevleri

439 aminoasitden (a.a) oluşan Cg A, 49 kDa ağırlığındadır. Hidrofilik ve asidik özelliği yanında sıcakta stabil olması en önemli özelliğidir. Cg A'nın yapısı incelendiğinde (Şekil 1) iki alandan oluşan bir moleküldür.

C – terminal alan dimer-tetramer dengenin sağlanmasında önemli olup, mikromolar konsantrasyonda olan N – terminal alan ise, dimer formundadır ve hızlı ayrılmadan sorumludur. Pro-peptid olarak sentezlenen CgA depolandığı granüllerde, çeşitli proteazlar tarafından N-terminalinde lokalize olan peptidten başlayan bir sinyal ile spesifik ayrılmaya uğrar. Molekül yapısında bulunan çift bazık a.a alanları (özellikle C terminal alanında yaygın) spesifik proteazların potansiyel proteolitik alanlarını oluşturur.

N- terminalinde bulunan 17 ve 38. pozisyondaki iki sistein a.a rezidüsü arasındaki disülfid köprüsü CgA ile ilişkili çeşitli biyolojik aktivitelerde yol göstericidir. CgA'nın posttranslasyonel modifikasyonunda; O – glikolizasyon, fosforilasyon ve sulfasyon önemli biyolojik olaylardır⁸.



Şekil 1:
Cg A - bağlı peptidlerin şematik görüntüsü⁸.

CgA ve onun türevlerinin bir çok hemostatik yolda önemli fizyolojik görevleri vardır. Çeşitli hormonların yanısıra birlikte salgılandığı bir çok nörotransmitterin sekestrasyonunda ve sekresyonunun düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. CgA'nın dokuya spesifik proteazlar tarafından ayrılması ile oluşan biyolojik aktif peptidler, tekrar otokrin, parakrin ve endokrin etkiler göstermektedir. Katekolaminerjik hücrelerde oluşan catestatin, katekolamin sekresyonunu inhibe eder ve vazodilatasyon aktivitesi vardır. Pankreatik peptid olan pancreastatin glukoz ve lipid metaboliz-

masının düzenlenmesinde görev almaktadır. 1-76. a.a rezidüsünden oluşan vasostatin-1 damar duvarında vazokonstriksiyonun inhibisyonu, paratroid hormon sekresyonunun inhibisyonu, nöronal/mikroglial hücre kültürlerinde nörotoksik, antibakteriyel ve antifungal etkileri bulunurken, 1-113. a.a rezidülerinden oluşan vasostatin-2 kan damarındaki vazokonstriksiyonu baskılamaktadır.

Vasostatin-1 ile ilgili yapılan in vitro çalışmalar da gösterilmiştir ki, fibroblast ve düz kas hücre adhezyonu üzerinde indirekt etkileri ile birlikte; bazal membran komponentlerinde (kollajen tip IV, laminin) ve ductal morfogenezde rol olan CgA rezidülerinin remodelingde (yeniden yapılanmada) görev almaktadır.

CgA- bağlı peptidlerin görevleri şunlardır⁸;

- inflamasyonda bakterisidal ve antifungal aktivite,
- kardiyovasküler reaksiyonlarda inhibitör düzenleyici etki (vazodilatasyon, negatif inotropik etki),
- immunitenin başlangıcında ve enerji metabolizmasında görevli,
- kalsiyum dengelenmesi,
- hücre adezyonu ve yayılması,
- apoptozisin indüklenmesi,

Post – translasyonel modifikasyonun düzeyi ve proteolitik yollar, dokudan dokuya farklılık gösterir. Bu farklılığı analitik açıdan değerlendirdiğimizde, CgA'nın yüksek antijenik heterojeniteye sahip olduğu görülmektedir⁹. CgA biyolojik sıvılarda ve dokularda RIA, ELISA, western blott, immunofloresans mikroskopisi ve immunohistokimyasal olarak tespit edilebilmektedir.

İmmunassay metodu kullanılarak tespit edilen dolaşımdaki CgA düzeyleri, normal olgularda 0,5 - 2 nM arasındadır. Cg A'nın serum düzeyleri nöroendokrin tümör ve kronik kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda katlanarak bir artış göstermektedir¹⁰.

CgA'nın ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri;

CgA'nın kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Buradaki etkilerini çeşitli yollar üzerinden göstermektedir¹¹:

- Catestatin tarafından katekolaminerjik hücrelerden katekolamin sekresyonunun inhibisyonu,
- Vasostatinler tarafından damar duvarı üzerinde vazoinhibitör aktivite ve kalp kası üzerinde negatif inotropik etki,
- CgA'nın endotelial hücrelerin bariyer fonksiyonunda görev alması (kalp yetmezliği ve nöroendokrin tümörler gibi dolaşımda artmış CgA'nın olduğu durumlarda tümör nekrozis faktörün (TNF) indüklediği vasküler sızmayı inhibe etmektedir)

Cg A ve Kalp Yetmezliği İlişkisi;

Dolaşımdaki CgA düzeyleri, KKY'nin şiddetiyle orantılı olarak artış göstermektedir ve KKY'de mortalite açısından bağımsız bir prediktör faktör olduğu düşünülmektedir¹⁰.

CgA ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç hipotez öne sürülmüştür.

Corti ve ark.¹¹ tarafından öne sürülen 1.Hipotez:

CgA'nın KKY'ni etkileyen diğer faktörler olan adrenalin, noradrenalin, atrial natriüretik faktör, aldosteron ve plazma renin aktivitesi ile korelasyonunun yanında, özellikle solubl TNF p55 ve p75 reseptörleri ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

TNF üretiminin KKY bulunan hastalarda klinik açıdan anlamlılığı kesin değildir. Ancak, TNF KKY kliniğinde gelişen kaşekside etkili olabileceği gibi kalp yetmezliği gelişen hastalarda, sol ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner ödemini indüklemeye de rol oynayabilir. Bunun yanında, TNF ile diğer sitokinler arasındaki ilişkinin de, KKY'de patojenik etkili olduğu düşünülmektedir¹².

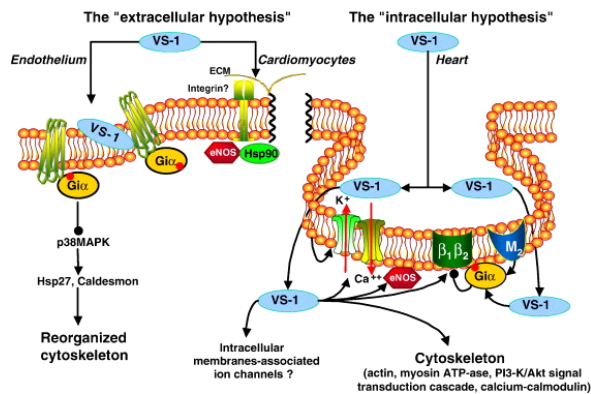
Tota ve ark.⁸ tarafından öne sürülen 2. Hipotez:

Vasostatinlerle ilgili olarak daha önceden yapılan kardiyak ve endotelial çalışmalar baz alınarak, ekstrasellüler ve intrasellüler olmak üzere iki hipotez öne sürülmüştür (Şekil 2).

Ekstrasellüler hipotez; CgA bağlı bir peptid olan vasostatin 1(VS-1) membran fosfolipidleri özellikle de fosfatidilserin ile etkileşerek hücre membranının dengesinde (iyon kanalları, membran reseptörleri ve enzimleri,G proteinleri) görev almaktadır (Şekil 2)

İntrasellüler hipotezde ise; VS-1'in β adrenerjik reseptörler üzerinden kolinerjik etkileri olduğu ve Ca^{+} ile K^{+} kanallarını etkilediği düşünülmektedir.

Bunun yanında intrasellüler olarak, nitrik oksit sentaz (NOS) bağlı sinyal yolu ile VS-1'in kalbi koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmektedir (Şekil 2).



Şekil 2:

Cg A – bağlı vasostatin 1'in kalp üzerindeki etki mekanizmaları⁸

Ceconi ve ark¹⁰ CgA'yı kalp yetmezliğinde yeni bir nörohormonal faktör ve mortalitede prediktör olarak tanımlamışlardır. Bu araştırmacıların yaptıkları çalışmada; KKY bulunan hastalardaki Cg A düzeylerini sağlıklı grupla karşılaştırdıklarında anlamlı bir yükseklik saptamışlardır ve bu artış, sendromun klinik şiddetiyle de uyumlu bulunmuştur. Aynı zamanda, CgA'nın KKY'de mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermişlerdir ve serum CgA düzeyleri arttıkça, hastaların sağkalım sürelerinde de anlamlı bir azalma saptamışlardır.

İlginç olarak; Class IV kalp yetmezliği bulunan hastalarda, CgA düzeylerini feokromasitoma ve diğer nöroendokrin tümörleri bulunan olgulardaki Cg A düzeylerinden de daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Estensen ve ark.'da¹³; komplikasyonlu miyokard infarktüsli hastalarda plazma kromogranin A'nın prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir. Kalp yetmezliği veya ventriküler disfonksiyon gibi komplikasyonların geliştiği AMI hastalarında, ölüm veya kalp yetmezliğinden hastaneye yatışta CgA'nın güçlü ve bağımsız bir belirleyici faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak; kalp yetmezliğinin tanı ve prognozunu değerlendirmede diğer prognostik faktörler (ejeksiyon fraksiyonu, noradrenalin ve atrial natriüretik peptid) ile karşılaştırıldığında Cg A serumda kolay ölçüm yöntemi ve sıcakta uzun süre stabil kalması gibi özelliklerinden dolayı dikkati çekmektedir. Ancak, bu konuda daha ayrıntılı araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma noradrenaline, plasma renin activity, and congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 40 – 8.
2. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1573–9.
3. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, Escolano S, Thomas D, Komajda M. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 254 – 8.
4. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between Plasma Chromogranin A Concentration and Long-term Mortality after Myocardial Infarction. *Am J Med* 2003; 114:25-30.
5. Banks P, Hele K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J*. 1965.97, 40 – 1.
6. Winkler H, Fischer-Colbrie R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience* 1992; 49: 497–528.
7. Moulant AJ, Bevan S, White JH, Hendy GN. Human chromogranin-A gene. Molecular cloning, structural analysis, and neuroendocrine cell-specific expression. *Biol Chem* 1994; 269: 6918–26

8. Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of Chromogranin A- derived peptides: Focus on vasostatin Comp Biochem Physiol 2007 baskıda.
9. Metz-Boutigue MH, Garcia – Sablone P, Hogue – Angeletti R, Auris D. Intracellular and extracellular processing of chromogranin A. Determination of cleavage sites. Eur J Biochem 1993; 217(1) :247- 57
10. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A, Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. Eur Heart J 2002; 23: 967 – 74.
11. Corti A. Chromogranin A in Tumor and Vascular Biology In: Borges R, Gandia L (eds) Cell Biology of the Chromaffin Cell. Spain; Instituto Teofilo Hernando, 2004; 117 – 28
12. Corti A, Ferrari R, Ceconi C. Chromogranin A and tumor necrosis factor alpha in heart failure. Adv Exp Med Biol 2000; 482: 351 - 59.
13. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Leong NG, Kjekshus J, Dickstein K, Omland T. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. Am Heart J 2006; 152: 927