

Atheroskleroz Hücreleri: II. Düz Kas Hücresi

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

Düz kas hücre (DKH)'lerinin atherogenezis'deki rolleri giderek önem kazanmaktadır. Normalde arterlerin medial tabakasını oluşturan DKH'leri atheroskleroz (As)'un başlaması ile intimada görünmeye başlarlar. Burada replikasyon ve proliferasyona uğrayarak, çoğalırlar. Bu arada fenotipleri de değişen DKH'leri salgıladıkları çeşitli bağ dokusu elemanları ve gelişim faktör (GF)'leri ile atherosklerotik lezyonun büyümesine ve genişlemesine yol açarlar. Sonuç olarak, çeşitli nedenlerle uyarılan DKH'sinin ilerlemiş atherosklerotik plakların oluşumunda başlıca rolü oynadığı ve bu lezyonların başlıca içeriği olduğu söylenebilir.

SUMMARY

Atherosclerosis Cells: II. Smooth Muscle Cell

The role of the smooth muscle cell (SMC)s in atherogenesis is gradually gaining significance. Normally the medial layer of the arteries are composed of SMCs. But after the beginning of atherosclerosis (As), these cells are seen in the intima also. Here, by replication and proliferation they grow. While their phenotypes change and they secrete various connective tissue matrix components and growth factor (GF)s. By means of these, SMCs result in the extension and development of the atherosclerotic lesion.

In conclusion, one can think that, stimulated SMCs by various substances and reasons, play the major role in the development of advanced atherosclerotic plaques and they are the cells which are found predominantly in these lesions.

* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

GİRİŞ

Atherogenezis'de DKH'lerinin önemi giderek artmaktadır. Bu derlemede de çeşitli araştırmalar sonucu saptanan bazı DKH özellikleri ve bunların atherosklerotik lezyonların oluşumundaki rolleri kısaca gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

1- DKH'LERİNİN BULUNDUĞU ATHEROSKLEROTİK LEZYONLAR

a) "Yağlı çizgi"lerde mediadan intimaya göç etmiş tek tük DKH'sine rastlanılır.

b) Adölesan çağda, insanların koroner arterlerinde fibröz plaklar görülmeye başlar. Bu plaklar genellikle daha önceden oluşmuş "intimal kalınlaşma" olan yerlerde gelişirler. İntimal kalınlaşmaya yol açanlar DKH'leridir (köpük hücrelerine dönüşmüş makrofajlar değil, bunlar yağlı çizgilerde bulunurlar)¹.

c) İlerlemiş As lezyonlarında ise, fibröz plağın lumene doğru bakan üst yüzeyinde bulunan "fibröz şapka" yoğun, çok katlı DKH'si ve bunların etrafını saran bağ dokusu elemanlarından oluşur. Bu şapka altında gene çok miktarda DKH'leri, makrofajlar ve ara ara da lenfositler görülür².

2- DKH'LERİ VE KOLESTEROL

İnsan dışındaki sıçan, tavşan, domuz ve diğer gelişmiş memelilerde, diyetle indüklenen hiperkolesterolemi sonucu oluşturulan As olaylarında ve insanlarda yapılan "anjiyografik" çalışmalar sonucu, yüksek kolesterol düzeyi ile As arasında açık bir ilişki olduğu belirlenmiştir³⁻⁶. Hiperkolesterolemi sonucu aktif ve olmuş makrofaj ve endotel hücrelerinden salgılanan GF'leri DKH'lerine kemotaktik, proliferatif ve fenotip değişimine yol açan uyarıda bulunurlar. Sentez yapan fenotiplerde LDL (düşük dansiteli lipoprotein) reseptörlerinde artış olur. İlerleyen As lezyonlarında bu hücreler lipid toplayarak, köpük hücrelerine dönüşürler⁷.

3- ARTERYEL ZEDELLENME (INJURY) VE DKH'Sİ

Mekanik ve toksik nedenlere bağlı endotelde dökülme ve arteryel zedelenme sonucu da As gelişmektedir. Travmadan sonra birkaç gün içinde DKH'leri intimaya göç etmeye başlarlar. Burada DNA sentezleyerek bölünürler. Birkaç ay içinde kollajen fibrilleri, elastik lifler ve proteoglikanlarla çevrili birkaç tabaka DKH'si oluşarak, fibröz plak meydana gelir⁸⁻¹⁰.

Endotelin mekanik olarak uzaklaştırılması, açığa çıkan subendotelial dokuya trombositlerin hızlı bir şekilde adhezyonuna yol açar. Burada görülen intimal DKH replikasyonu olasılıkla aggrege olan trombositlerden salınan PDGF (platelet-derived growth factor)'ye yanıt olarak meydana gelmektedir¹¹. Ama bir

başka çalışmada; endotel nazik bir şekilde çıkarılmış, çok miktarda trombosit adhezyonu olmasına karşın altta kalan mediada hiç DKH replikasyonu görülmemiştir. Bu karşıt bulgular şu şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır: Endoteli dökülen arterlerde DKH proliferasyonu, mediada meydana gelen bir zedelenmeye yanıt olarak görülür. Eğer mediada travma yoksa, trombosit mitojenlerinin salınımı DKH'lerinde proliferasyona yol açmaz. Önemli olan ve yanıt doğuran mediadaki zedelenmelerdir¹².

4- İNTİMAL DKH'LERİNİN ORİJİNİ

İntimadaki DKH'lerinin orijinini saptamak amacıyla sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada¹³; önce sıçanların karotid arterleri balonla travmaya uğrattılıyor. Sonra trityumlanmış timidin devamlı infüzyon şeklinde veriliyor ve iki hafta sonra, intimadaki DKH'lerinde DNA sentez hızı otoradyografik olarak ölçülüyor. Sonuçta intimal DKH proliferasyonuna, % 50 intimada bulunan DKH'lerinin replike olarak, % 50 ise mediadan göç eden DKH'lerinin yol açtığı saptanıyor.

Bu görüşü destekleyen diğer bir çalışmada ise; zedelenme olan bir arterde, önce mediada ki DKH'lerinde replikasyon olduğu saptanmıştır¹⁴. Replikasyondan sonra bu hücrelerin çoğu intimaya göç ederler. Ama replike olmayan çok sayıda DKH'si de bu arada intimaya göç eder. Sonuçta intimal hücrelerin yaklaşık % 50'sinde replikasyon olur.

5- DKH FENOTİPLERİ

DKH'lerinde "kasılan" ve "sentez yapan" olmak üzere iki fenotip tanımlanmıştır^{15,16}. Bu fenotiplerin değişik aktivite gösterdikleri, mitojen ve diğer kan içeriklerine farklı duyarlılıkta oldukları gözlenmektedir. Sentez yapıcı fenotipe dönüşen DKH'si ilerlemiş atherosklerotik lezyonlarda bulunan bağ dokusu matris elemanlarını sentezleyerek salgılar¹⁷. Ayrıca LDL'ye özgün reseptörleri oluşur. Bunlarda aynen makrofajlar gibi lipid toplayarak köpük hücrelerine dönüşebilirler^{18,19}. Zaten ilerlemiş atherosklerotik lezyonlarda ki köpük hücrelerinin çoğu DKH'lerinden oluşmuştur. Oysa yağlı çizgilerdeki köpük hücreleri makrofaj orijinlidirler.

6- DKH'LERİ, GF'LERİ VE As

a) *Kemotaksi*: DKH'leri birçok GF'ü ve kemotaktik faktöre yanıt olarak mediadan intimaya göç ederler.

b) *Replikasyon kapasitesinde artma*: Atherogenezis'de çeşitli hücrelerden salgılanıp, parakrin veya otokrin uyarıya yol açan çeşitli GF'leri rol oynar.

PDGF, bunlardan en önemlisi olup, fizyolojik olarak lokal yara hormonu gibi etkir¹¹. As'da endotelial travmaya sekonder salgılanan PDGF, DKH'lerinde proliferasyona ve fibröz plakların oluşumuna yol açar.

Diploid DKH'lerinde PDGF'ye benzer bir GF'ünün salgılandığı saptanmıştır²⁰. Bu çalışmada yenidoğan sıçanların aortik DKH'lerinin PDGF benzeri bir GF'ü salgıladıkları ama PDGF reseptörü içermedikleri saptanıyor. Buna karşın üç aylık (daha yaşlı) sıçanlarda reseptör bulunuyor. Bir başka çalışmada ise, sıçanların karotid arterlerinde balonlu kateterle intimal proliferatif lezyonlar indüklendikten sonra buradan DKH'leri alınarak PDGF reseptörlerinin varlığı araştırılıyor²¹. Sonuçta, lezyondaki DKH'lerinde PDGF reseptör sayısının, sağlam medial DKH'lerine kıyasla daha az olduğu ama bu lezyon hücrelerinin PDGF benzeri bir molekül salgıladıkları saptanıyor. Bu gözlemler sonucu As'la ilgili aşağıdaki sonuç ve sorular gündeme gelmiştir.

a) Embriyonik veya uygun bir şekilde uyarılan DKH'lerinden PDGF benzeri mitojen salgılanımı olur. Atherosklerotik lezyonlarda ki DKH'leri embriyonik DKH'lerine mi benziyor?

b) GF'leri DKH'lerinin otokrin veya parakrin uyarısından sorumludur. Bunun sonucunda bu hücrelerin bazı gelişim özellikleri değişir.

c) DKH'lerindeki ilk uyarıya endotelden salgılanan PDGF'mi yol açıyor? Mediada ki DKH'lerinde PDGF reseptörünün göreceli olarak daha fazla bulunması bu görüşü desteklemektedir.

d) PDGF iki şekilde parakrin uyarı yapabilir: 1- Mediada ki DKH'lerinin replikasyonunu artırır ve sonra bunların kemotaksi ile intimaya göç etmesini sağlar. 2- Önce intimaya DKH'lerinin göçünü sağlar, sonra da burada bunların replikasyonunu artırır. İki yolun da % 50 şer oranda işlediği çeşitli deneylerle indirek olarak gösterilmiştir.

Sonuç olarak As'da DKH'lerinin etkinliklerini şöyle özetleyebiliriz:

Erken atherosklerotik lezyonlarda çeşitli GF'lerinin etkisi ile (makrofağ, endotel ve trombosit orijinli) intimal ve medial DKH'lerinde değişimler ve hareketler görülür. Medial DKH'lerinde proliferasyon, sonra intimaya göç olurken, intimal DKH'lerinde proliferasyon olur. Burada DKH'leri kontraktil tipten, sentez yapan fenotipe dönüşürler. Bundan sonra kendileri bazı GF'lerini salgırlar. Önce parakrin uyarıya yanıt olarak değişen DKH'leri, kendileri GF'lerini sentezleyip salgılamaya başladıktan sonra, hem parakrin hem de otokrin uyarı ile lezyonun büyümesini hızlandırır. Bu arada ayrıca bağ dokusu matriks elemanları da sentezler ve lezyonu büyütürler. Lipoprotein reseptörleri de bulunan DKH'leri, lipid toplayarak köpük hücrelerine dönüşebilirler. Sonuçta aktif DKH proliferasyonu ve bol bağ dokusu matriks elemanlarının salgılanması ile karakterize kabarık ve arter kan akımını engelleyen atherosklerotik lezyonlar oluşur.

KAYNAKLAR

1. VELICAN, C., VELICAN, D.: Atherosclerotic involvement of coronary branch vessels. *Atherosclerosis*, 60:237-50, 1986.
2. ROSS, R.: The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N. Eng. J. Med.*, 314:488-500, 1986.
3. GERRITY, R.G.: The role of the monocyte in atherogenesis. *Am. J. Pathol.*, 103:181-90, 1981.
4. JORIS, I., ZAND, T., NUNNARI, J.J.: Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am. J. Pathol.*, 116:341-58, 1984.
5. FAGGIOTTO, A., ROSS, R., HARKER, L.: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 4:323-40, 1984.
6. FAGGIOTTO, A., ROSS, R.: Studies of hypercholesterolemia in nonhuman primates. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis*, 4:341-56, 1984.
7. GÜLER, A.H., ÖZKAN, K.: Atherosklerotik lezyonların başlamasında ve gelişiminde monositler türeyen makrofajların rolü. *SSYB Bursa Dev. Hast. Tıp Bül.*, 4/3:203-8, 1988.
8. BAUMGARTNER, H.R., STUDER, A.: Consequences of vessel catheterization in normo-and hypercholesterolemic rabbits. *Pathol. Microbiol.*, 29:393-405, 1966.
9. BJORKERUD, S.: Reaction of the aortic wall of the rabbit after superficial longitudinal trauma. *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 347:197-210, 1969.
10. STEMERMAN, M.B., ROSS, R.: Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscopic study. *J. Exp. Med.*, 136:769-89, 1972.
11. ROSS, R.: The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 259:369-77, 1976.
12. REIDY, M.: Reassessment of endothelial injury and lesion formation. *Lab. Invest.*, 29:275-83, 1985.
13. CLOWES, A.W., SCHWARTZ, S.M.: Significance of quiescent smooth muscle cell migration in the injured carotid artery. *Circ. Res.*, 56:139-45, 1985.
14. SCHWARTZ, S.M., REIDY, M.R., CLOWES, A.: Kinetics of atherosclerosis, a stem cell model. *Ann. Acad. Sci.*, 454:292-304, 1985.

15. CAMPBELL, J.H., ROSS, R.: Phenotype-dependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens. *J. Cell Biol.*, 89:379-83, 1981.
16. FRITZ, K.E., JARMOLYCH, J., DAOUD, A.S.: Association of DNA synthesis and apparent dedifferentiation of aortic smooth muscle cells in vitro. *Exp. Mol. Pathol.*, 12:354-62, 1970.
17. BURKE, J.M., ROSS, R.: Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle. *Int. Rev. Connect. Tissue Res.*, 8:119-57, 1979.
18. CHAIT, A., ROSS, R., ALBERS, J.J., BIERMAN, E.L.: Platelet-derived growth factor stimulates activity of low density lipoprotein receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77:4084-8, 1980.
19. WITTE, L.D., CORNICELLI, J.A.: Platelet-derived growth factor stimulates low-density lipoprotein receptor activity in cultured human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77:5962-6, 1980.
20. SEIFERT, R.T., SCHWARTZ, S.M., BOWEN-POPE, D.F.: Developmentally regulated production of platelet-derived growth factor like molecules. *Nature*, 311:669-71, 1984.
21. WALKER, L.N., BOWEN-POPE, D.F., ROSS, R.: Intimal vascular smooth muscle cells secrete PDGF-like activity. *Fed. Proc.*, 44:737, 1985.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER
U.Ü. Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Görükle/BURSA