

Atheroskleroz Hücreleri: I. Endotel

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

Endotel hücresi (EH) si atherosklerotik lezyonların oluşumundan sorumlu hücrelerden birisidir. EH'lerinin kültürde üretilibilmeleri ile bunların bazı biyolojik ve işlevsel özellikleri saptanabilmiştir. Endotel engeli, bunun kırılması atheroskleroz (As)'da önemlidir. Zedelenme olan kısımlarda EH'lerinin rejenerasyon kapasitelerinin sınırlı olması (zorunlu tek tabaka halinde çoğalma) ve salgıladıkları gelişim faktör (GF) leri, kemotaktik maddeler atherogenezis'de önemli rol oynarlar. Hiperkolesterolemi'de EH'leri özellikle monositlerle ilişkiye girerek ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'yi modifiye ederek As'un başlamasına ve hızlanmasına yol açarlar. Tüm bu bilgilerin EH kültürlerinden elde edildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle insanlar hakkında sonuca giderken, daima in vivo koşullar göz önünde bulundurulmalıdır.

SUMMARY

Atherosclerosis Cells: I. Endothelium

Endothelial cell (EC) is one of the cells which is responsible of atherogenesis. Endothelium in culture, represents a useful model. By means of them some of the biological and functional characteristics of ECs are established. Endothelial barrier and disruption of it are important in atherosclerosis (As). Limited regeneration capacity of the ECs in the injured areas (obligate monolayer growth) and the growth factors (GF)s, chemotactic substances released by them play an important role in atherogenesis. In hypercholesterolemia, ECs by interacting with monocytes and modifying LDL (low-density lipoprotein) can cause and accelerate As.

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

One must not forget that all these findings about ECs are obtained from EC cultures. So, to come to a conclusion about humans, always in vivo conditions must be taken into notice.

GİRİŞ

Atherosklerotik lezyonlarda başlıca dört hücre (endotel, makrofaj, düz kas hücresi ve trombosit) bulunmakta ve aktif olarak olaya katılmaktadır. EH'lerinin As'daki etkileri bu hücrelerin özelliklerinin belirlenmesi ile daha kolay anlaşılabilir. Bu nedenle çoğu çalışmada öncelikle EH'lerinin özellikleri gösterilmeye çalışılmakta, sonra da bu özelliklerin As'la olan ilişkileri araştırılmaktadır. Bu nedenle, burada EH'lerinin in vitro deneylerle saptanan bazı özelliklerinden ve bunların As'daki olası etkilerinden söz edilmeye çalışılacaktır.

1- ENDOTELYAL GEÇİRGENLİK

Arter duvarı içine kan içeriklerinin geçişini endotel sınırlar. Bir yerde EH'leri bir engel oluştururlar. Arter lümenal yüzeyini örten EH'leri kapiller endotelin aksine, birbirlerine iyice girmiş, sıkı bir şekilde birleşmişlerdir. Öyle ki bu birleşim yerlerinden molekül ağırlığı yaklaşık 40 000 dalton olan "horse-radish" peroksidaz molekülleri bile geçemez^{1,2}. Benzeri veya daha büyük molekülü proteinler EH'den ya veziküler transporta uğrarlar veya geçici olarak oluşan kanallardan geçerler^{3,4}. Bu tipte transselüler geçişin kontrolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ama bu kontrol subendotelial doku açısından çok önemlidir.

Çeşitli araştırmacılar endotel engelini, deney hayvanlarına intravenöz yoldan işaretli protein verip, bunların arter duvarına geçiş miktarını ölçerek incelemişlerdir⁵. Bu çalışmalar sonucunda genellikle büyük moleküllerin sadece belli bazı fokal alanlar dışında (ör: arter dallanma noktaları veya arteryel endotelde zedelenme/açılma olan bölgeler) geçişlerinin engellendiği görülmüştür.

2- EH ENGELİNİN KIRILMASI

Deneyssel olarak, endotel engelinin bozulduğu alanlar, albumine bağlı boyaların (ör: Evans mavisi) alımı gözlenerek saptanmaktadır. Alınan boyanın şiddeti "endotelial geçirgenlik veya endotel zedelenme derecesi" ile orantılı kabul edilir. Bu, endotel bütünlüğünün bozulduğu yerlerde geçirgenliğin arttığını ve miktarını gösteren güzel bir bulgudur⁶.

3- EH'LERİNİN DÖNÜŞÜM HIZI (TURNOVER RATE)

Bazı "sıcak noktalar" diye adlandırılan kısımlar dışında, arteryel endotelin çoğu, in situ koşullarda çok yavaş bir şekilde dönüşüme uğrar^{7,8}. Diğer bir deyişle, sağlam, normal endotelin dönüşüm hızı, in vivo zedelenmiş EH'leri ve sağlam kültür EH'lerinde görülene kıyasla çok yavaştır.

4- EH'LERİNİN LİPİDLERLE İLİŞKİSİ VE KEMOTAKSİS

EH'leri subendotelyal mesafeye geçecek lipoprotein (Lp) leri ve diğer plazma içeriklerini belirlerler. EH'leri yüksek affiniteli LDL reseptörleri içerirler. Bunlara bağlanan LDL transsitoz'a uğrar. Ayrıca EH'leri LDL'yi değişime de uğrattırır. Böylece modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından alınarak, hazmedilirler⁹⁻¹¹.

Hiperkolesterolemi'de sadece hiperkolesterolemik monositlerin uyarılarak, kemotaksis'e yanıt verdikleri ve değişmiş endotelden penetre oldukları gözlenmiştir¹². Kemotaksiye, hiperkolesterolemi sonucu, EH'leri ve düz kas hücrelerinde meydana gelen değişimlerin ve salgıladıkları bazı maddelerin yol açtığı düşünülmektedir.

5- EH'LERİNİN GELİŞİM FAKTÖRLERİ

Kültür halindeki EH'lerinde birkaç tane GF'nün sentezlendiği saptanmıştır. Bunlardan birisi PDGF (platelet-derived growth factor)'e benzeyen bir mitojendir¹³⁻¹⁵. DNA hibridleştirme çalışmaları ile EH'lerinde bu faktörün mRNA düzeyleri incelenmiştir¹⁶. Normalde, in vivo, EH'lerinde PDGF benzeri GF'ne ait çok az mRNA bulunmaktadır. Oysa kültürdeki EH'lerinde 83 misli (sığırlarda), veya 10 misli (insan umbilikal venine ait EH kültüründe) PDGF mRNA'sı bulunmuştur. Ayrıca kültür ortamında PDGF'nin devamlı olarak oluştuğu saptanmıştır¹⁵. Bu araştırmaların sonucunda: Plastik kültür kabında üreyen arteriyel EH'leri muhtemelen anormal veya "zedelenmiş" bir durumda bulunurlar. Bu nedenle de devamlı uyarılarak, PDGF dahil çeşitli GF'lerini sentezleyerek salgırlar, denmiştir.

6- EH'LERİNİN ÇOĞALMA KAPASİTESİ

EH'leri düz kas veya fibroblastlardan farklı gelişim gösterirler. Bunların özelliği zorunlu olarak tek tabaka (monolayer) halinde büyümeleridir¹⁷. Bunun sonucunda "hücre-hücre tutunması" ve "temas inhibisyonu" görülür. EH'lerinin bu özellikleri, hem in vivo hem de kültür ortamında zedelenmeye cevap verme ve çoğalma kapasitelerini düzenler. Buna göre EH'leri belli yönde ve miktarlarda çoğalabilirler. Eğer aynı anatomik kısımda tekrarlanan zedelenmeler olursa, EH'lerinin rejenerasyon kapasiteleri bozulabilir. Diğer bir deyişle, kronik ve tekrarlanan zedelenmeler sonucu, yara kenarında defalarca proliferen olan hücreler yaşlanırlar. Daha genç olan ama daha distalde bulunan EH'leri ise yanıt verme yetenekleri "temas inhibisyonu" nedeniyle inhibe durumda olduğu için, çoğalmazlar. Bu durumda yaşlanan EH'lerinin yeterli yanıt verememesi sonucu subendotel kolayca açığa çıkabilir.

7-ZORUNLU TEK TABAKA HALİNDE BÜYÜME

EH'lerinin bu şekilde büyümesini düzenleyen faktörler, hem "hücre yoğunluğu" hem de "hücre-hücre teması" olabilir¹⁸. 3T3 hücre kültürlerinde yapılan deneyler sonucu, hücre yüzey bileşenlerine bağlı olarak, büyümenin yoğunluğa bağımlı inhibisyona uğradığı düşünülmüştür¹⁹. Bir başka araştırmada ise, endotel yüzey bileşiminin, hücre-hücre temasına bağımlı olduğu gösterilmiştir²⁰.

Endotel proliferasyonunu düzenlemede rol oynayan, temasla ilişkili yüzey bileşenlerinden birisi protein yapısında bir maddedir¹⁸. Kültür ortamında replikasyonu inhibe eden bu protein, normal ve bütünlüğü bozulmamış endotelde bulunur. Kabalaşmış, replike olan hücrelerde miktarı azalmıştır. Sonuç olarak, bu ve benzeri inhibitör maddelerin GF gibi agonistlerle birlikte işlev göerek, zorunlu tek tabaka halinde büyüyen hücrelerin replikasyonunu kontrol ettikleri söylenebilir.

Özetlersek; As'da rol oynayan hücrelerden birisi olan endotel:

1. Kemotaksi yapan maddeleri ve GF'lerini sentezleyip salgılayabilir. Bu maddelerden birisi, PDGF'ye özdeş denecek kadar benzeyen bir maddedir.

2. Herhangi bir zedelenme veya uyarıcı sonucu GF'lerinin salınımı indüklenir. Bunlar ise arter duvarındaki hücreleri otokrin veya parakrin yoldan uyarırlar.

3. EH'leri LDL'yi modifiye etme yeteneğindedir. Böylece makrofajların bu anormal (modifiye) Lp'i almaları sağlanır. Hiperkolesterolemide LDL fazla olduğu için, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümleri de bu nedenle hızlanır.

4. EH'leri zorunlu tek tabaka halinde çoğaldıkları için, tekrarlanan zedelenmeler, EH'lerinin çabuk yaşlanmasına yol açar. Rejenerasyonun eksik kalması ile bu bölgelerden subendotel kolayca kan dolaşımı ile temas edebilir. Çoğalma kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle, tekrarlanan travmalar, (ör.: hiperkolesterolemi, sigara, enfeksiyonlar) kolayca endoteli bozarak, As'u başlatabilir veya hızlandırabilir.

5. Kültür ortamındaki EH'lerinin özellikleri ve yanıtlarının çoğu in vivo koşullardan farklıdır. Bu nedenle, in vitro sonuçları, in vivo olarak genellenken dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. SCHWARTZ, S.M., BENDITT, E.P.: Studies on aortic intima. I. Structure and permeability of rat thoracic intima. Am. J. Pathol, 66:241-54, 1972.

2. HUTTNER, I., BOUTET, M., MORE, R.H.: Studies on protein passage through arterial endothelium. *Lab. Invest.*, 288:672-7, 1973.
3. SIMIONESCU, N., SIMIONESCU, M., PALADE, G.E.: Permeability of muscle capillaries to small heme-peptides: evidence for the existence of patent transendothelial channels. *J. Cell Biol.*, 64:586-607, 1975.
4. SIMIONESCU, M., SIMIONESCU, MN., PALADE, G.E.: Segmental differentiations of intercellular junctions in the vascular endothelium: arteries and veins. *J. Cell Biol.*, 67:401-2, 1975.
5. PACKHAM, M.A., ROWSELL, H.C.: Localized protein accumulation in the wall of the aorta. *Exp. Mol. Pathol.*, 7:214-32, 1967.
6. BJORKERUD, S., BONDJERS, G.: Arteriel repair and atherosclerosis after mechanical injury. I. Permeability and light microscopic caharacteristics of endothelium in non-atherosclerotic and atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 13:355-63, 1971.
7. SCHWARTZ, S.M., BENDITT, E.P.: Clustering of replicating cells in aortic endothelium. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 73:651-3, 1975.
8. SCHWARTZ, S.M., BENDITT, E.P.: Aortic endothelial cell replication. I. Effects of age and hypertension in the rat. *Circ. Res.*, 41:248-55, 1977.
9. STEINBERG, D.: Lipoproteins and atherosclerosis: a look back and a look ahead. *Arteriosclerosis*, 3:283-301, 1983.
10. GÜLER, A.H., ÖZKAN, K.: Atherosklerotik lezyonların başlamasında ve gelişiminde monositlerden türeyen makrofajların rolü. *SSYB Bursa Dev. Hast. Tıp Bül.*, 4/3:203-8, 1988.
11. GÜLER, A.H., ÖZKAN, K.: Makrofaj lipoprotein reseptörleri ve bu hücrelerden apolipoprotein E sekresyonu'nun "ters kolesterol taşıma"ndaki rolü. *SSYB Bursa Dev. Hast. Tıp Bül.*, 6/2:101-8, 1990.
12. GERRITY, R.G., GOSS, J.A., SOBY, L.: Control of monocyte recruitment by chemotactic factor(s) in lesion prone areas of swine aorta. *arteriosclerosis*, 5:55-66, 1985.
13. GAJDUSEK, C.M., DICORLETO, P., ROSS, R., SCHWARTZ, S.M.: An endothelial cell derived growth factor. *J. Cell Biol.*, 85:467-72, 1980.
14. DICORLETO, P.E., GAJDUSEK, C.M., SCHWARTZ, S.M., ROSS, R.: Biochemical properties of the endothelium-derived growth factor: a comparison to other growth factors. *J. Cell Physiol.*, 114:339-45, 1983.
15. DICORLETO, P.E., BOWEN-POPE, D.F.: Cultured endothelial cells produce a platelet-derived growth factor-like protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80:1919-23, 1983.
16. BARRETT, T.B., GAJDUSEK, C.M.: Expression of the sis gene by en-

- dothelial cells in culture and in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci., 81:6772-4, 1984.
17. GIMBRONE, M.A.: Culture of vascular endothelium. Prog. Hemost. Thromb., 3:1-28, 1976.
 18. HEINMARK, R.L., SCHWARTZ, S.M.: The role of membrane-membrane interactions in the regulation of endothelial cell growth. J. Cell Biol., 100: 1934-40, 1985.
 19. LEIBERMAN, M.A., GLASER, L.: Density-dependent regulation of cell growth: an example of a cell-cell recognition phenomenon. J. Membr. Biol., 63:1-11, 1981.
 20. VLODAVSKY, I., JOHNSON, L.K., GOSPODAROWICZ, D.: Appearance in confluent vascular endothelial cell monolayers of a specific cell surface protein (CSP-60) not detected in actively growing endothelial cells or in cell types growing in multiple layers. Proc. Natl., Acad. Sci., 76:2306-10, 1979.

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