

Atheroskleroz Hücreleri: IV. Makrofajlar

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

Makrofaj (Mk) lar atherosklerotik lezyonlarda çok miktarda bulunan hücrelerdendir. Atherogenezis'de Mk'ların rolleri giderek önem kazanmaktadır. Atheroskleroz (As)'un "immünolojik başlangıçlı, enflamatuvar bir yanıt" olarak geliştiği teorisini Mk'ın çeşitli aktiviteleri açıklar ve destekler gibidir. Mk'dan salgılanan çeşitli toksik maddeler, enzimler, bağ dokusu elemanları, sinyal maddeleri ve gelişim faktörlerinin salgılanımı, atherogenezis'de önemli olabilir. Özellikle As'da Mk modifiye lipoprotein (Lp) reseptörlerinde görülen artış, hiperlipidemiye bağlı As patogenezini açıklayabilir ve virütik enfeksiyonlar sonucu gelişen As'da olduğu gibi "enflamatuvar bir yanıt" gibi kabul edilebilir. Ama diğer risk faktörleri (ör. diabet, hipertansiyon, emosyonel stres) ile Mk'ın enflamatuvar yanıtı arasındaki ilişki henüz tam açıklanamamıştır.

SUMMARY

Atherosclerosis Cells: IV. Macrophages

Macrophage (Mc)s are found abundantly in the atherosclerotic lesions. The role of the Mc's in atherogenesis is gradually gaining importance. Some effector functions of Mcs, can explain and support the

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

theory which says that, atherogenesis has an immunological beginning and atherosclerosis (As) is an inflammatory response. The toxic substances, various enzymes, connective tissue components, signal substances and growth factors which are secreted from the Mcs can play significant roles in atherogenesis. Particularly, modified Mc lipoprotein (Lp) receptors which increase in number in As, can explain the pathogenesis of As, secondary to hyperlipidemia. It can be accepted as an inflammatory response as it is seen in the As secondary to virutic infections. However, the correlations of some other atheroslerotic risk factors (e.g. diabetes, hypertension, emotional stress) with the inflammatory response of Mcs have yet to be explained.

GİRİŞ

Makrofaj (Mk) lar enflamatuar reaksiyonlarda çöpçü (toplayıcı) hücreler olarak görev yaparlar. Bunlar organizma için gereksiz, fazla ve zararlı olan maddeleri içlerine alarak yok etmeye ve ortalığı temizlemeye çalışırlar. Çeşitli dokularda, bu amaçla bulunan "mononükleer fagositik sistemler"i oluşturan başlıca hücreler bunlardır^{1,2}.

Atheroskleroz'da İmmünolojik Başlangıç ve Enflamatuar Yanıt:

Bazı araştırmalarda, enflamatuar yanıtla ilgili maddelerin "lökosit tutunmasını" indükleme kapasiteleri araştırılmıştır. Örneğin, U-937 kültür hücreleri ve periferik kan monositlerinin zedelenmiş veya rejeneren olan endotel hücre (EH)'lerine (kültür ortamında) seçici olarak adhezyon yaptıkları gözlenmiştir³. As'da immünolojik başlangıç teorisini destekleyenler, endotelde herhangi bir zedelenme sonucu ya yeni bir antijen sentezlendiğini ya da EH'ne ait sitoskeletal yapıların açığa çıkarak olayın başladığını söylemektedirler⁴. Sitoskeletal yapılar açığa çıktığında eğer "vimentin" polimerize halde ise Ig G bağlar. Bu, hücreiçi kompleman aktivasyonuna yol açar. Kompleman reaksiyonları esnasında yan ürün olarak meydana gelen ve anaflatoksin olarak bilinen C-3a ve C-5a As'u başlatabilecek önemli etkilere sahiptirler. Örneğin düz kas hücre (DKH)'lerinde konsantrasyon ve vasküler permeabilitede artışa yol açarlar. Eğer hiperlipidemi varsa, lipidlerin intertisyuma geçişleri bu durumda kolaylaşarak, artacaktır. Ayrıca C-5a monosit ve granulositlere kemotaktik etkide de bulunur. Ayrıca Mk'larda bugün için en kuvvetli kemotaktik ajan olarak bilinen lökotrien B-4 (LTB-4) adlı madde sentezlenmektedir. LTB-4 araşidonik asit (AA)'ten sentezlenen "lipoksijenez" yoluna ait bir üründür⁵. Damar duvarına gelen bu hücrelerin adhezyonu ile subendotele Mk'ların yerleşimi ve aktivasyonu görülebilir. Mk

aktivasyonu sonucu bu hücrelerden interlökin-1 (İL-1) salgılanımı olur. Özellikle T-lenfositlerinin bir ürünü olan γ -interferon (γ -İFN) Mk'lerden IL-1 salgılanımını artırmaktadır⁶. İL-1 endotelde proliferasyonu indükler, prokoagulant aktiviteyi uyarır ve hücreler arası matriks bileşenlerinin sentezini artırır. T-lenfositlerini aktive ederek lenfokinlerin salgılanımına yol açar. Lenfokinlerin DKH'lerindeki etkileri bugün için tartışmalıdır. Ama eğer DKH'de fenotip değişimine yol açıyorsa, PDGF (platelet-derived growth factor) ve benzeri gelişim faktör (GF)'lerine ilaveten lenfokinin etkisi sinerjik olarak olayı hızlandıracaktır. T-yardımcı lenfosit ve ürünlerinin olaya katılması sonuçta, As olayının kronik enflamatuvar bir yanıt olarak yorumlanmasına yol açmıştır⁷. İlerlemiş As lezyonlarındaki fibröz şapkada % 60 DKH'si, % 20 Mk ve % 20 T-yardımcı lenfosit bulunması da bu görüşü desteklemektedir⁸.

Makrofajlardan Salgılanan Toksik Maddeler:

- a) Tromboksan (Tx)lar: Tx'lar araşidonik asit (AA) ten sentezlenen "Tx sentetaz" ürünleridir. Vazokonstrüktör etki yaparlar ve angina pectoris patogenezi ile ilişkilidirler^{9,10}.
- b) Enzim sekresyonu: Mk'lar tarafından salgılanan "asit lizozomal hidrolazlar, elastaz ve proteoglikanları lizise uğratan diğer enzimler" doku harabiyetine yol açarlar. Bunlar As'un erken döneminde görülen değişiklikleri açıklayabilir.
- c) Toksik oksijen radikalleri ve peroksitler: Mk'larda sentezlenip, salgılanan bu maddeler, komşu hücrelerin zarlarında oksidan etki ile toksik etkide bulunurlar¹¹. Bu maddelerin sentezi, Mk'ların γ -İFN'la uyarısı sonucu çok artmaktadır.

Genelde bu tip maddeler tümör sitotoksitesi ve parazitlere karşı savunma amacıyla Mk'lardan salınmaktadır. Ama As'da, bu toksik maddeler arter duvarındaki sağlam hücrelere de zarar verebilirler. Zaten son yıllarda Mk'lar tarafından sentezlenen bu radikallerin, karsinogenezis'de savunmadan çok promotör olarak rol oynadıkları fikri ağırlık kazanmıştır¹².

Makrofajlar ve Bağ Dokusu Proliferasyonu:

Kronik enflamasyonda rol oynayan Mk'lar, bağ dokusunda proliferasyona yol açarlar. Yara onarımı ile ilgili bir çalışmada, Mk'lar inhibe edilince, fibroblast proliferasyonu ve bağ dokusu oluşumunun belirgin olarak azaldığı ve kültür ortamında aktive olmuş Mk'ların fibroblastlar, DKH ve EH'leri için GF'leri salgıladıkları saptanmıştır¹³⁻¹⁵. Bu GF'lerinin aktivitesi kısmen saflaştırılmıştır. "Yarışmalı bağlanma, antikor tanıma ve Northern analizleri" sonucu, aktive ol-

muş Mk'ların PDGF'ye çok benzer bir mitojen salgıladıkları gösterilmiştir. Bu PDGF-benzeri mitojen, Mk kültür ortamından 1 N asetik asitle jel filtrasyonu yapılarak izole edilebilmektedir¹⁶⁻¹⁸. Özetlersek Mk'lar uygun bir şekilde uyarılıp aktive olduklarında 3 değişik hücreye özgün 3 değişik GF'ü sentezleyip salgılayabilirler. Bunlar: a) PDGF-benzeri GF'ü: DKH'si ve fibroblast gibi bağ dokusu hücreleri için, b) Fibroblast GF'ü: vasküler endotel hücreleri için, c) Epidermal GF'ü : vasküler endotel hücreleri için, c) Epidermal GF'ü (veya epidermal GF-benzeri aktivite veya transformasyon GF-β): epitel hücreleri için sentezlenip salgılanır.

Mk'lar bağ dokusu proliferasyonunu çeşitli GF'leri aracılığıyla artırdıkları gibi kendileri de bazı proteoglikanları sentezleyebilirler. Fibronektin bunlara güzel bir örnektir¹⁹. Ayrıca Mk'lar fibroblastlara yaptıkları direk uyarı ile bu hücrelerde kollajen sentezini de artırır.

Makrofajlar ve Hiperlipidemi:

Monositler, hiperlipidemik ortamda EH'lerine tutunarak, As lezyonlarının başlamasına ilişkin ilk hücreli ilişkileri gerçekleştirirler²⁰⁻²³. Deneysel olarak indüklenen hiperkolesterolemi sonucu, monositlerin demetler halinde endotele yapıştıkları, sonra subendotele geçerek orada yerleşip, Mk haline dönüştükleri saptanmıştır. Aktive olan Mk'lardan çeşitli maddelerin özellikle de GF'lerinin salınımı As'u hızlandırır. Hiperlipidemide bunlara ilaveten Mk'ların modifiye Lp reseptörlerinde artış sonucu, fazla lipidi toplayarak köpük hücrelerine dönüşümleri görülür²⁴⁻²⁶. Mk orijinli köpük hücreleri ise erken atherosklerotik lezyonlar olan "yağlı çizgiler"in başlıca elemanıdır. Bunlar giderek arttıkça, endotele bası ile zedelenmeyi artırır ve As'u hızlandırır^{27,28}.

Modifiye LDL (low density lipoprotein) Reseptörleri Aracılığıyla Doku Harabiyeti:

Asetil-LDL reseptörü Mk'ların içerdiği modifiye LDL reseptörlerinden birisidir²⁴. Bu reseptör modifiye olmuş çeşitli LDL'leri (asetillenmiş LDL, asetoasetillenmiş LDL, maleillenmiş LDL, suksinillenmiş LDL ve malondialdehitile muamele edilmiş LDL), in vitro koşullarda bağlayabildiği gibi bazı maleillenmiş ve asetillenmiş proteinleri de ligand olarak kabul etmektedir²⁹. Bu modifiye proteinler Mk asetil-LDL reseptörüne oturduktan sonra, Mk'dan bazı enzimlerin salınımına yol açarlar. Bunlar "nötral kazeinaz, plazminojen aktivatörü ve sitolitik proteinaz"dır. Bu enzimler direk doku hasarı yapabildikleri gibi, indirek yoldan da γ -İFN'u uyarıp, enflamasyonu uzatabilirler. Organizma bu proteazları α_2 -makroglobulin (α_2 -MG) ile inhibe eder. " α_2 -MG-proteaz" kompleksi oluşun-

ca bunların proteolitik etkileri kaybolmaktadır. α_2 -MG'in As açısından önemi şu olabilir: Artmış bulunan LDL herhangi bir şekilde modifiye edildikten sonra, Mk'da bu reseptörlere oturup hücre içine alınca iki türlü etki doğurur: a) Köpük hücreleri oluşturur, çevrede mekanik bası meydana gelir. b) Proteaz salgılanımı olur ve biyokimyasal olarak çevre dokuda lizis meydana gelir. Her iki etkiye sinerjik olarak doku hasarının artmasına yol açtığı için As hızlanır. Bu olaya karşı koyan α_2 -MG'dir. α_2 -MG, Mk'lardan da salgılanan bir proteindir ve proteazlardan başka PDGF'ye de bağlanabilir. PDGF ile α_2 -MG arasındaki ilişki aktive olmuş Mk'ların toplandığı yerlerde, PDGF aktivitesinin seçici olarak düzenlenmesini sağlar³⁰.

Sonuç olarak özetle şunları söyleyebiliriz: Mk'lar sentezleyip salgıladıkları çeşitli maddeler (enzimler, toksik oksijen radikalleri ve peroksitler, bağ dokusu elemanları, prostaglandin türevleri, kemotaktik maddeler ve GF'leri) ile As'un başlamasına ve ilerlemesine yol açabilirler. Özellikle hiperlipidemide görülen olaylar, virütik enfeksiyonlar sonucu meydana gelen As'a benzediği için, As enflamatuar bir yanıt reaksiyonu olarak düşünülebilir. Ama diğer atherosklerotik risk faktörleri (ör. diabetes, hipertansiyon, emosyonel stres vb.) ile Mk'in enflamatuar yanıtı arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. VAN FURTH, R.: Current view on the mononuclear phagocyte system. *Immunobiology*, 161: 178-85, 1982.
2. NATHAN, C.F., MURRAY, H.W., COHN, Z.A.: Current concepts: the macrophage as an effector cell. *N. Engl. J. Med.*, 303: 622-6, 1980.
3. DICORLETO, P.E., MOTTE, C.A.: Characterization of the adhesion of the human monocytic cell-line U-937 to cultured endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 75: 1153-61, 1985.
4. HANSSON, G.K., BONDJERS, G.: Endothelial dysfunction and injury in atherosclerosis. *Acta. Med. Scand.*, Suppl., 715: 11-7, 1986.
5. RUSSEL, R.: The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N. Engl. J. Med.*, 414: 488-500, 1986.
6. BORASHI, D., CENSINI, S., TAGLIABUE, A.: Interferon-gamma reduces macrophage-suppressive activity by inhibiting prostaglandin E₂ release and inducing interleukin-1 production. *J. Immunol.*, 133: 764-8, 1984.
7. SELJELID, R.: Effector functions of macrophages. *Acta. Med. Scand.* Suppl., 715: 131-8, 1986.

8. JONASSON, L., HOLM, J., SKALLI, O., BONDJERS, G.K.: Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 6: 131-8, 1986.
9. ROGER, T.S., SMITH, E.F., WISE, W.C., HALUSHKA, P.V., COOK, J.A.: Interaction of eicosanoids and macrophages during inflammatory responses. *Surv. Immunol. Res.*, 3: 161-4, 1984.
10. GANZ, P., ALEXANDER, R.W.: New insights into the cellular mechanism of vasospasm. *Am. J. Cardiol.*, 56: 11-5, 1985.
11. NATHAN, C.F., ROOT, R.K.: Hydrogen peroxide release from mouse peritoneal macrophages. *J. Exp. Med.*, 146: 1648-62, 1977.
12. NATHAN, C.F., MURRAY, H.W., WIEBE, M.E., RUBIN, B.Y.: Identification of interferon- γ as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J. Exp. Med.*, 158: 670-89, 1983.
13. LEIBOVICH, S.J., ROSS, R.: The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am. J. Pathol.*, 78: 71-100, 1975.
14. LEIBOVICH, S.J., ROSS, R.: A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am. J. Pathol.*, 84: 501-13, 1976.
15. MARTIN, B.M., GIMBRONE, M.A., UNANUE, E.R., COTRAN, R.S.: Stimulation of nonlymphoid mesenchymal cell proliferation by a macrophage-derived growth factor. *J. Immunol.*, 126: 1510-5, 1981.
16. DOHLMAN, J.G., PAYAN, D.G., GOETZL, E.J.: Generation of a unique fibroblast-activating factor by human monocytes. *Immunology*, 52: 577-84, 1984.
17. BITTERMAN, P.B., RENNARD, S.I., HUNNINGHAKE, G.W., CRYSTAL, R.G.: Human alveolar macrophage growth factor for fibroblasts: regulation and partial characterization. *J. Clin. Invest.*, 70: 806-22, 1982.
18. BAIRD, A., MORMEDE, P., BOHLEN, P.: Immunoreactive fibroblast growth factor in cells of peritoneal exudate suggests its identify with macrophage-derived growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 126: 358-64, 1985.
19. KOLSET, S.O., KJELLEN, L., BELJELID, R., LINDAHL, U.: Changes in glycosaminoglycan biosynthesis during differentiation in vitro of human monocytes. *Biochem. J.*, 210: 661-7, 1983.
20. FAGGIOTTO, A., ROSS, R., HARKER, L.: Studies of hypercholesterol-

- lemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 4: 323-40, 1984.
21. GERRITY, R.G., NAITO, H.K., RICHARDSON, M., SCHWARTZ, C.J.: Dietary induced atherogenesis in swine: morphology of the intima in prelesion stages. *Am. J. Pathol.*, 95: 775-92, 1979.
 22. GERRITY, R.G.: The role of the monocyte in atherogenesis. I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am. J. Pathol.*, 103: 181-90, 1981.
 23. GERRITY, R.G.: The role of the monocyte in atherogenesis. II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.*, 103: 191-200, 1981.
 24. BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L.: Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu. Rev. Biochem.*, 52: 223-61, 1983.
 25. 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.
 26. GÜLER, A.H.: Deneysel yoldan indüklenen atheroskleroz'lularda saptanan bulgular. *SSYB Bursa Dev. Hast. Tıp Bül.*, 6/4: 265-70, 1990.
 27. 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.
 28. FAGGIOTTO, A., ROSS, R.: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis*, 4: 341-56, 1984.
 29. JOHNSON, W.J., PIZZO, S.V., IMBER, M.J., ADAMS, D.O.: Receptors for maleylated proteins regulate secretion of neutral proteases by murine macrophages. *Science*, 218: 574-6, 1982.
 30. HUANG, J.S., HUANG, S.S., DEUEL, T.F.: Specific covalent binding of platelet-derived growth factor to human plasma α_2 -macroglobulin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 81: 342-6, 1984.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görükle 16059 / BURSA