

Hipertansiyonun Moleküler Mekanizmaları ile İlişkili Yeni Görüşler

New Insights Into Molecular Mechanisms of Hypertension: Editorial

Dylan BURGER,^a
Nobuhiro NISHIGAKI,^a
Rhian M. TOUYZ^a

^aKidney Research Centre,
Ottawa Hospital Research
Institute (OHRI), University of
Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Yazışma Adresi/Correspondence:
Rhian M. TOUYZ
OHRI/University of Ottawa, 451
Smyth Road, Ottawa, K1H 8M5,
Ontario, Canada
rtouyz@uottawa.ca

Curr Opin Nephrol Hypertens 2010, 19:160–162

1062-4821 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

Fazla sayıda çok etkili antihipertansif ilaç olmasına rağmen hipertansiyonun tedavisi hâlâ yetersizdir ve prevalansı artmaktadır.^{1*,2*} En son Shattick Konferansı'nda Chobanian,^{3**} bundan “hipertansiyon paradoksu” olarak bahsetmiştir ki burada tedavideki ilerlemelere rağmen hipertansiyonun, artan sayıda hastanın kontrolsüz ve dirençli hipertansiyonu olmasıyla büyük bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği vurgulanmıştır. Artık esansiyel hipertansiyonun ergenlerde ve çocuklarda da teşhis edilmekte olduğu ve tedavi edilmeyen hipertansiyonun yaşam beklentisini yaklaşık olarak 5 yıl kısalttığı gerçeği ile birlikte “hipertansiyon paradoksu” göz önüne alındığında, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili sağlık sonuçlarına yönelik öngörü, ürkütücüdür. Bu ilişkinin nedenleri kısmen, uyum azlığı (maliyet, uygunluk, yaşam boyu tedavi ve tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle) ve hipertansiyonun patogenezinin altında yatan kesin mekanizmaların anlaşılabilmesidir.^{3**,4}

Esansiyel hipertansiyon, kan basıncındaki sebebi bilinmeyen bir yükselme olarak tanımlanır ki bu renal, serebral ve kardiyak olaylara yönelik riski artırmaktadır.^{5**} Page'in hipertansiyonun birçok sistemin düzensizliği ile ilgili bir hastalık olduğunu savunan Mozaik Teorisi önerdiği 1930 yılında bile, yüksek kan basıncının altında yatan süreçlere yönelik bir merak vardı.^{6,7} Artık, fizyolojik dengeyi bozan çok sayıda gen ve çevresel faktörün dahil olduğu hipertansiyon patogenezinin karmaşık olduğu aşikârdır. Yakın geçmişteki tüm genom çalışmaları, kan basıncı ile ilişkili sadece birkaç gen tespit etmiştir.^{8**,9**} Bu genlerin hipertansiyonla tam olarak nasıl ilişkili olduğu daha fazla aydınlatılmayı beklemektedir.

Vasküler düzeyde hipertansiyon; artmış reaktivite, endotelial disfonksiyon, arteriyel yeniden yapılanma, azalmış genişleyebilirlik, artmış sertlik, inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Bu “hipertansiyon vasküler fenotipin” altında, daha önceki bir çalışmada belirtilen, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve artmış oksidatif stres dahil çok sayıda faktör yatmaktadır.¹⁰ Şimdiki sayı, bu temayı geliştirmekte ve hipertansiyonun

yonun kardiyovasküler patobiyolojisinde rol alan bazı yeni kavramlar ve yeni mekanizmalar üzerine odaklanmaktadır.

Orlov ve ark.,¹¹ böbrek ve merkezi sinir sistemindeki çeşitli iyon kanallarının önemini vurgulayarak tuz duyarlılığı fenomenine katılan birincil sensörlerin moleküler kökenlerini ele almışlardır. Hipertansiyonda önemi olan tuz algılaması: öncelikle ekspresyonları esas olarak makula densa hücrelerine sınırlı olan Na⁺-K⁺-Cl⁻ kotransporter (NKCC) izoformları NKCC2B ve NKCC2A tarafından renal tübül sınırlardaki Cl⁻ algılanmasını; subfornikal organlarda eksprese edilen Na⁺ kanallarının yeni bir izoformu olan Na(x) tarafından beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki (Na⁺) algılanmasını; supraoptik ve paraventriküler nükleusların nöronal hücrelerinde eksprese edilen mekanosensitif, nonselektif katyon kanalları (geçici reseptör potansiyeli vanilloid tip 1 kanallar) tarafından BOS'un algılanmasını; ve supraoptik ve paraventriküler nükleusların glial hücrelerindeki hacimle düzenlenen anyon kanalları tarafından osmolaritenin algılanmasını kapsamaktadır. Tuz algılama mekanizmalarındaki bu farklılık, özellikle tuza duyarlı hipertansiyonda olmak üzere tuz yüklenmesinin, yükselmiş kan basıncının uzun süreli düzenlenmesi üzerindeki değişken etkilerini açıklamaktadır.

Özellikle anjiyotensin II ve reaktif oksijen türleri ile ilişkili olmak üzere, multiprotein kompleksler yoluyla düzensiz sinyal iletimi ve etkileşen sinyal yolakları, hipertansiyon ile ilişkili vasküler değişiklikler de suçlanmaktadır.¹²⁻¹⁵ G-protein-kökenli ikinci ulaklar, küçük G-proteinler (Ras, Rho, Rac vs.), protein kinazlar ve protein fosfatazların, vasküler fonksiyon ve yapının düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. Yapısal yeniden yapılanma, oksidatif stres, vasküler inflamasyon ve tonus değişiminde rolü olan birçok hücre sel yanıtı etkiledikleri için, büyüme faktörü reseptörleri, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1 (VEGFR), platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR), epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), insülin-benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) gibi reseptör tirozin kinazlar ve c-Src, janus kinaz/sinyal transdüserleri, transkripsiyonun aktivatörleri (JAK-STAT) ve fosfoinozidid-

3 kinaz (PI3K) gibi reseptör olmayan tirozin kinazlar da hipertansiyondaki vasküler hasarda çok önemli oyuncular olarak görülmektedir. Deneysel kanıtlar, tirozin kinazların bloke edilmesinin hipertansiyondaki kardiyovasküler ve renal hasardan koruyabileceği ve hatta önleyebileceğini düşündürmektedir, buna karşın klinik veriler, VEGFR ve EGFR gibi bazı reseptör tirozin kinazların inhibisyonunun esasen artmış kan basıncına neden olduğunu göstermektedir.^{16,17} Bu tür beklenmeyen bulguların altında, moleküler olayları klinik sonuçlara bağlayan karmaşıklıklar yatmaktadır. Yogi ve ark.,¹⁸ hipertansiyonun patobiyolojisindeki reseptör ve reseptör olmayan tirozin kinazları ve aşağı yönde sinyal yolaklarını ele almışlar ve reseptör tirozin kinaz inhibitörlerinin hipertansiyonu indükledikleri varsayımsal mekanizmalara bir miktar ışık tutmuşlardır.

Mikropartiküller, hücre aktivasyonu, hasar ve/veya apoptozise yanıt olarak çeşitli hücre tiplerinin (plateletler, lökositler, endotelial hücreler) plazma membranından dökülen submikron veziküllerdir. Mikropartiküller sağlıklı bireylerin plazmasında bulunur ve miktarları, hipertansiyon, ateroskleroz ve kronik böbrek hastalığı gibi hastalık durumlarında artar.¹⁹ Mikropartiküller sadece endotelial ve vasküler disfonksiyonun ortaya çıkan bir belirtecini oluşturmazlar, aynı zamanda inflamasyon, vasküler hasar, anjiyogenez ve trombozda önemli bir biyolojik rol oynadığının artan oranda farkına varılmaktadır. İn vivo oluşumlarına neden olan mekanizmalar hâlâ belli değildir fakat, sitokinler ve apoptotik uyarı ve aynı zamanda kayma gerilmesi (shear stress) önemli olabilir. Boulanger,²⁰ mikropartiküllerin oluşum ve salınım mekanizmaları, biyolojik işlevleri ve kardiyovasküler hastalıkları üzerindeki rolleri üzerine yeni bakış açıları geliştirmiştir.

Damarlar, hücreler ve hücre dışı matriksten oluşan dinamik yapılardır ve birbirleriyle olan karmaşık etkileşim damar bütünlüğünü idame ettirir. Hipertansiyonda arterler, yapısal değişiklikler ve inflamasyon ile karakterize yeniden yapılanmaya uğrarlar.²¹⁻²³ Yeniden yapılanmanın, vasküler düz kas hücrelerinin yeniden düzenlenmesi, hücre dışı matriks birikimindeki değişiklikler, elastil lif yorgunluğu ve hızlanmış elastin yıkımı ile ilişkili

olduğu uzun süredir bilinmektedir. Son zamanlardaki kanıtlar, vasküler bütünlüğün idamesinde önemli olan düz kas hücrelerinin sarmal organizasyonu ile endotelial hücrelerin altta sıralanan paterni arasındaki ve düz kas hücreleri ile adventisya arasındaki yakın ilişkinin ayrıca hipertansif yeniden yapılanmada da değişmiş olabileceğini göstermektedir. Briones ve ark.²⁴ hücre dışı matriksin vasküler yeniden yapılanmadaki rolü ile ilişkili güncel kavramları ele almaktadır.

Hipertansiyonda damarlar, yapısal değişikliklerle birlikte, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, inflamatuvar hücrelerin toplanması ve büyüme faktörleriyle sitokinlerin artmış üretimi ve sonucunda vasküler hücre fonksiyonu üzerine olan etkilerle ispat edilmiş inflamasyon özellikleri de sergilerler. Sitokinler makrofajlar, T hücreleri, monositler ve benzer şekilde plateletler, endotelial hücreler ve damar düz kas hücreleri tarafından üretilir ve spesifik reseptörleri aracılığıyla, oksidatif stres, hücre adezyonu, permeabilite ve apoptozda rol alan bir inflamatuvar yanıtı neden olan JAK-STAT, nükleer faktör (NF)-KB ve Smad sinyal yollarını aktive ederler.

Son zamanlardaki veriler, hipertansiyonda adaptif immün sistemin inflamasyona katıldığını göstermektedir.^{25,26} Deneysel modellerde, T hücreleri anjiyotensin II ile indüklenen hipertansiyonda ve sodyum ile hacim yüklenmesine yanıtta çok önemli bir rol oynamaktadır. Hipertansif uyarı efektör T hücrelerinin, vazokonstriksiyon, vasküler yeniden yapılanma ve inflamasyonu uyaran sitokinleri salgıladıkları, özellikle perivasküler yağ olmak üzere viseral yağ dokusunu invaze etmelerini tetiklemektedir. Effektör T hücreleri ayrıca böbrekte de toplanır ve hipertansiyondaki renal disfonksiyona katkıda bulunur. Her ne kadar T hücreleri, immün sistem ve kan basıncı düzenlenmesi arasındaki ilişki, Schiffrin²⁷ tarafından da belirtildiği gibi ilginç olsa da, klinik hipertansiyondaki önemi, hâlâ doğrulanmayı beklemektedir.

Artan miktarda kanıtlar hipertansiyonun, özellikle metabolik rahatsızlıklar bağlamında olmak üzere artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunan şişmanlık ve obezite ile ilişkili olduğunu

göstermektedir. Klasik biçimde basit bir yağ deposu olarak düşünülen adipoz doku artık, sadece vücut içindeki enerji homeostazının düzenlenmesine katılmakla kalmayıp, aynı zamanda inflamatuvar sistem ve damar duvarı ile de etkileşen karmaşık bir organ olarak görülmektedir.^{28,29} Bu etkileşim, adipositler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi ve vasküler sistem arasında bağ oluşturulmasını içermektedir. Lokal bir renin-anjiyotensin sistemi olan adipoz doku, fizyolojik durumlarda adiponektin ve adiposit kökenli relaksin faktör (ADRF; henüz tespit edilmemiş) gibi birçok koruyucu adipoz faktörler ve patolojik durumlarda leptin, rezistin, visfatin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-(IL)-6, IL-17 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi zararlı adipositokinler üreten aktif bir endokrin ve parakrin organ olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyonda, viseral ve perivasküler adipoz doku inflame ve disfonksiyoneldir ve de koruyucu faktörlerin üretimi azalırken zararlı adipositokinler artar. Disfonksiyonel perivasküler yağın vasküler nitrik oksit ile süperoksit üretimi arasında dengesizliğe yol açabilmesi gerçeği ile birlikte bu süreçler, hipertansiyonla ilişkili vasküler patolojide bir rol oynayabilir. Bu etkileşimde önemli olan, Yannikouris ve ark.³⁰ tarafından vurgulanan bir konu olan adipoz doku renin-anjiyotensin sistemidir.

Diğer risk faktörlerinin olmaması durumunda bile, yaşlanma kendi başına ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve miyokard infarktüsü ve inmenin morbidite ve mortalitesini artırır.^{31,32} Bununla birlikte hipertansiyon varlığında, vasküler hastalık riskinin klinik sonuçlarına neden olan vasküler yaşlanma [erken vasküler yaşlanma (EVA) sendromu] hızlanır.³³⁻³⁶ EVA, yaşlılarda artmış kardiyovasküler hastalık yüküne katkıda bulunan arteriyel sertleşme, vasküler inflamasyon ve endotelial disfonksiyon ile karakterizedir. EVA'nın altında yatan moleküler mekanizmalar hakkındaki bilginin artması, hipertansiyon ve yaş ile ilişkili kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıkların daha iyi önlenmesine, teşhisine ve tedavisine dönüşecektir. Wang ve ark.³⁷ arteriyel yaşlanmanın altında yatan bazı hücrel ve moleküler mekanizmalara yeni bakış açıları geliştirmekte ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine katkıda bulunur.

vasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olarak arteriyel yaşlanmayı azaltabilecek girişimlerle hedef alınacak yeni varsayımsal adaylara yönelik potansiyeli ele almaktadırlar.

Bu sayıda vurgulananlar, hipertansiyonun mekanizmaları ile ilgili birçok yeni kavramdan sadece birkaçıdır. Genetik ve moleküler süreçlerin daha fazla aydınlatılması ve hipertansiyonun patofizyo-

lojisindeki yeni oyuncuların tespit edilmesi, hastalığın karmaşıklığının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Bu tür süreçlerin daha fazla bilinmesi ve anlaşılması, ümit ederiz ki “hipertansiyon paradoksunu” düzelterek olan hipertansiyonun daha iyi tedavi edilmesi açısından gelişmiş tedaviler adına yeni hedeflerin tespit edilmesini kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

- Derlemenin yıllık periyodu içerisinde yayınlanan özel ilgi çeken yazılar şu şekilde vurgulanmıştır.
- özel ilgi çeken
 - ** çok fazla ilgi çeken
- 1 Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371:1513–1518.
 - Hipertansiyonun potansiyel sorunlarını küresel düzeyde vurgulayan mükemmel bir çalışma.
 - 2 Perkovic V, Huxley R, Wu Y, et al. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension* 2007; 50:991–994.
 - Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere odaklanarak hipertansiyon ile ilgili evrensel sorunların bir güncellemesi.
 - 3 Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:878–887.
 - ** Etkin antihipertansif ilaçların mevcudiyetine rağmen hipertansiyonun kötü kontrol edilmesinin nedenleri hakkında mükemmel bir eleştirisi.
 - 4 Chobanian AV. Impact of nonadherence to antihypertensive therapy. *Circulation* 2009; 120:1558–1560.
 - 5 Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370:591–603.
 - ** Hipertansiyonun patofizyolojisi hakkında mükemmel bir derleme.
 - 6 Dustan HP. Irvine Page lecture. Legacies of Irvine H. Page. *J Hypertens Suppl* 1990; 8:S29–34.
 - 7 Page IH. The mosaic theory of arterial hypertension: its interpretation. *Perspect Biol Med* 1967; 10:325–333.
 - 8 Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009; 41:677–687.
 - ** İnsanlardaki hipertansiyon ve kan basıncı ile ilişkili genlerin bir güncellemesi.
 - 9 Newton-Cheh G, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009;41:666–676.
 - ** İnsanlardaki hipertansiyon ve kan basıncı ile ilişkili genlerin bir güncellemesi.
 - 10 Sedek M, Hebert RL, Kennedy CR, et al. Molecular mechanisms of hypertension: role of Nox family NADPH oxidases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:122–127.
 - 11 Orlov SN, Tremblay J, Hamet P. NKCC1 and hypertension: a novel therapeutic target involved in the regulation of vascular tone and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:163–168.
 - 12 Ushio-Fukai M. Vascular signaling through G protein-coupled receptors: new concepts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:153–159.
 - 13 Shirai H, Autieri M, Eguchi S. Small GTP-binding proteins and mitogenactivated protein kinases as promising therapeutic targets of vascular remodeling. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:111–115.
 - 14 Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res* 2006; 71:247–258.
 - 15 Touyz RM. Recent advances in intracellular signalling in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:165–174.
 - 16 Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, et al. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *Oncologist* 2009; 14:378–390.
 - 17 Bhargava P. VEGF kinase inhibitors: how do they cause hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297:R1–5.
 - ** VEGFR inhibitörleri ve hipertansiyon hakkında mükemmel ve kapsamlı bir genel açıklama.
 - 18 Yogi A, O Connor SE, Callera GE, Touyz RM. Receptor and non-receptor tyrosine kinases in vascular biology of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:169–176.
 - 19 Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfosso F, et al. Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence. *J Cell Mol Med* 2009; 13:454–471.
 - 20 Boulanger C. Microparticles, vascular function and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:177–180.
 - 21 Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28:505–506.
 - 22 McGrath JC, Deighan C, Briones AM, et al. New aspects of vascular remodelling: the involvement of all vascular cell types. *Exp Physiol* 2005; 90:469–475.
 - 23 Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:152–158.
 - 24 Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:187–194.
 - 25 Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204:2449–2460.
 - 26 Geara AS, Azzi J, Jurewicz M, Abdi R. The renin-angiotensin system: an old, newly discovered player in immunoregulation. *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23:151–158.
 - 27 Schiffrin EL. T lymphocytes: a role in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:181–186.
 - 28 Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, et al. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009; 53:577–584.
 - 29 Bays HE. ‘Sick fat,’ metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med* 2009;122 (Suppl 1):S26–S37.
 - 30 Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:195–200.

- 31 Shi Y, Camici GG, Lu² scher TF. Cardiovascular determinants of life span. *Pflugers Arch* 2009 [Epub ahead of print].
- 32 Vlek AL, Visseren FL, Kappelle LJ, et al., The SMART Study Group. Blood pressure and progression of cerebral atrophy in patients with vascular disease. *Am J Hypertens* 2009; 22:1183–1189.
- 33 Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens* 2008; 26:1049–1057.
- 34 Li M, Fukagawa NK. Age-related changes in redox signaling and VSMC function. *Antioxid Redox Signal* 2009 [Epub ahead of print].
- 35 Kondo T, Hirose M, Kageyama K. Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16:532–538.
- 36 Nakano-Kurimoto R, Ikeda K, Uraoka M, et al. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297:H1673–H1684.
- 37 Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial pathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:201–207.

BOŞ