

# Kardiyak Mast Hücreleri

## Cardiac Mast Cells

Dr. Ahmet AKGÜL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği,  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ahmet AKGÜL  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA

**M**ast hücreleri (MH) ilk olarak alerjiye cevap olarak dokuda çoğalan inflamatuvar hücreler olarak bilinmesine rağmen son yıllarda artan çalışmalarda doku homeostazisinde, remodelinginde ve onarımında etkili hücreler olduğu gözlenmiştir. Kalp dokusunda bulunmasıyla miyopatik kalplerde hem tanım hem de tedavinin değişmesine neden olmaktadır.

Paul Ehrlich, 1878 de anilin boyası ile metakromatik boyanan hücrelerin fagositoz yaptıklarını ve sitoplazmalarındaki belirgin granüllerin, fagositoz sonucu oluştuğunu düşünmüş ve bu yüzden hücrelere Almanca 'tıka basa yemiş' veya 'iyi beslenmiş' anlamına gelen *mastzellen* adını vermiştir.<sup>1</sup> O dönem bu hücrelerin yapısı ayrıntısı ile inlenmeden bırakılmış, fakat bu gün o şişko hücrelerin (mast hücreleri) içerdikleri çok sayıdaki mediyatörlerin doğal ve kazanılmış immunitite, enfeksiyonlar, alerji, bazı kardiyovasküler nörolojik hastalıkların yanı sıra, yara iyileşmesi, fibrozis, angiogenesis ve otoimmün hastalıklarda da rol aldığı düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Birkaç yıl öncesinde, mast hücresi (MH) nin organ spesifitesi ile ilgili çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalarda mast hücre derivelerinin akciğer, deri, gastrointestinal mukoza ve uterusunda olduğu tespit edilmiş, Sperr ve ark., triptaz ve kimaz içeren kardiyak mast hücrelerin özellikle atrial appendikse lokalize olduğunu belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Bu hücrelerin de içerdikleri granüllere göre 2 subtipi mevcuttur: Yalnızca triptaz içerenler (MH<sub>T</sub>) ve hem triptaz hem de kimaz içerenler (MHTK).<sup>4</sup>

Kardiyak mast hücrelerinin bu lokalizasyonu ile ilgili birçok düşünce olmakla beraber özellikle, son zamanlarda atrial dokudaki MH'nin potansiyel endokrin fonksiyonuna odaklanılmıştır. Özellikle de MH-triptazın atrial natriuretic faktör (ANF) olan ilişkisi irdelenmektedir.<sup>5</sup>

Holtz ve ark. ise yaptıkları çalışmada, mast hücresinin anjiotensin/anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) sistemi ve endotelinin regülasyonunda rol aldığını belirlemişlerdir.<sup>6</sup> Ayrıca kardiyak transplantasyon sonrası greft rejeksiyonu olan vakalarda fibroz olan dokularda kardiyak mast hücre sayısında artış görülmüştür.<sup>7</sup>

Murray ve ark., endotelin-1'in kardiyak mast hücrelerini sekresyonunu arttırdığını ve miyokardiyal remodelinge yanıt olarak mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olduğunu ileri sürülmüştür.<sup>8</sup>

Kronik ventrikül volüm yüklenmesi miyokard remodelingini (ventrikül duvar kalınlığının incelmeye ve dilatasyonu gibi) indüklemekte, extraselüler matrikste (ECM) azalmaya neden olmaktadır. Matrix metaloproteinaz (MMPs)'in ECM in azalmasındaki rolü; MMPs'in aktivasyonunda mast hücreleri aktif rol oynamaktadır.<sup>9</sup>

Fraccarollo ve ark.,<sup>10</sup> hayvanlarda ET-1 reseptör blokajı ile MMP aktivasyonunu engelemişler ve böylece ventrikül dilatasyonunu durdurmuşlardır. Bu hipoteze göre, ET-1 nonkardiyak mast hücrelerinde degranülasyona neden olmaktadır.

Brown ve ark.,<sup>11</sup> aortokaval fistül oluşturarak kronik volüm overload yaratarak ET-1 seviyesinde artışına bağlı olarak mast hücre degranülasyonu, miyokard ödemi, MMP aktivasyonu, ECM azalması ve sol ventrikülde dilatasyon oluştuğunu göstermişlerdir.

İlk defa Fernex, 1968'de mast hücresi ve endomiyokardiyal fibrozis arasında ki bağlantıyı tarif etmiştir.<sup>12</sup> MH'nin kollojen depolanması ve fibrosiz mekanizması kompleks ve büyük bir bilinmeyen olduğunu belirtmiştir. Mast hücreleri kardiyak fibroblastları stimüle ederek kollajen üretimini artırır aynı zamanda matriks metalloproteinazları aktive ederek kollajen yıkımını daartırmaktadır.<sup>13</sup> Kimaz, matrikse bağlı transforming büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) salgılayarak ve aynı zamanda anjiotensin II'yi artırarak fibroziste etkili olmakta, triptaz ise metalloproteinazları artırmaktadır.

MH'nin neden olduğu kardiyak miyositlerde apoptoz ve non miyozit proliferasyonu nedeniyle kardiyak disfonksiyon gelişir.<sup>14</sup> MH'nin indüklediği miyokardiyal fibroziste önce diyastolik disfonksiyon bozulur. Bu gibi kardiyak değişiklikler anjiotensin II ve endotelin 1 gibi bioaktif peptidlerin neden olduğu düşünülmektedir. Mast cell kimaz endotelin 1 in en büyük aktivatörüdür.<sup>15</sup> Ayrıca kimaz, kardiyak remodeling, matrix metaloproteinaz

aktivasyonuna, fibroblast proliferasyonuna ve IL-1 $\beta$  salgılanmasına neden olmaktadır.

Mast hücrelerinin, miyokardiyal yaralanmada ki rolü ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır fakat çalışmaların bazılarında sonuçları çelişkilidir. Örneğin Parikh ve Singh iskemi ve norepinefrinin rat kalbinde mast hücre degranülasyonunu indüklediğini, Wang ve ark. tavşanlarda iskeminin mast hücrelerinde degranülasyona yol açmadığını belirtmişlerdir.<sup>16,17</sup> Benzer olarak akut doku yaralanmasında ve iskemi veya iskemik reperfüzyona bağlı kardiyak disfonksiyonlar da mast hücrelerinin rolü tam olarak açık değildir.

MH'ne ayrıca koroner arter hastalığı olan hastaların koroner damarların adventisyası ve intima-sında rastlanılmıştır.<sup>18</sup> Histamin %30 hastada koroner arter spazımına neden olarak anstabil anjinaya neden olmaktadır.<sup>19</sup>

Oral antialerjik olarak kullanılan anthranilic acid (Tranilast), mast hücresinden salgılanan kimyasal mediatörleri inhibe ederek antialerjik etki göstermekte ayrıca Kosuga ve ark yaptığı çalışmada tranilast'ın aterektomi sonrası koroner restenozunu engellediğini göstermiştir.<sup>20</sup> Shiota ve ark. ise, carotis arter yaralanmasında neintimal formasyonunu engellediğini belirtmiştir.<sup>21</sup>

Son yıllarda hayli ilgi uyandıran sol ventrikül destek cihazlarının (LVAD) fibrozis ve ventrikül remodelingine olan etkileri araştırılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmalarda LVAD desteğinin ventrikülde mast hücre sayısında anlamlı düşüşe neden olduğu bulunmuştur ve bunun da ventrikül fibrozisi ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmalarda mast hücrelerinin miyopati oluşurken artmakta olduğu ama LVAD desteği sonucu hem sayıca hemde fonksiyonca azalmakta oldukları gösterilmiştir.<sup>22-24</sup>

Sonuç olarak, mast hücre sayısı dilate ve iskemik kardiyomiyopatide artmaktadır.<sup>25</sup> Buna rağmen mast hücreleri ve mediatörlerinin miyopati oluşumunda etkileri tam olarak anlaşılammıştır. Dokuların yıpranması ve fibrozis gelişmesindeki esas hücrelerin mast hücreleri olduğu ve gelecekteki tanım ve tedavilerin bu hücreler esas alınarak yürütüleceğini bu kısa tarihsel gelişim göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bloom GD. A short history of the mast cell. *Acta Otolaryngol* 1984; 414:87-92.
2. Erpek S. Mast Hücreleri. İnönü Univ Tıp Fak Derg 2004;11:109-20.
3. Sperr WR, Bankl HC, Mundigler G, Klappacher G, Grossschmidt K, Agis H, et al. The human cardiac mast cell: localization, isolation, phenotype, and functional characterization. *Blood* 1994;84:3876-84.
4. Irani AM, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 1994;15:303-8.
5. Proctor GB, Chan KM, Garrett JR, Smith RE. Proteinase activities in bovine atrium and the possible role of mast cell tryptase in the processing of atrial natriuretic factor (ANF). *Comp Biochem Physiol B* 1991;99:839-44.
6. Holtz J Pathophysiology of heart failure and the renin-angiotensin-system. *Basic Res Cardiol.* 1993;88 Suppl 1:183-201.
7. Li QY, Raza-Ahmad A, MacAulay MA, Lalonde LD, Rowden G, Trethewey E, et al. The relationship of mast cells and their secreted products to the volume of fibrosis in posttransplant hearts. *Transplantation* 1992; 53:1047-51.
8. Murray DB, Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:2295-9.
9. Wang P, Downey JM, and Cohen MV. Mast cell degranulation does not contribute to ischemic preconditioning in isolated rabbit hearts. *Basic Res Cardiol* 1996;91:458-67.
10. Kennedy RH, Jensen MH, Joseph J Cardiac function in hearts isolated from a rat model deficient in mast cells *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:632-7.
11. Dewald O, Ren G, Duerr GD, Zoerlein M, Klemm C, Gersch C, Tincey S, et al. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am J Pathol.* 2004;164:665-77.
12. Fernex M. The Mast-Cell System: Its Relationship to Atherosclerosis, Fibrosis and Eosinophils. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1968.p.120-45.
13. de Almeida A, Mustin D, Forman MF, Brower GL, Janicki JS, Carver W. Effects of mast cells on the behaviour of isolated heart fibroblasts: modulator of collagen remodeling and gene expression. *J Cell Physiol* 2002;191:51-9.
14. Diez J, Fortuno MA, S Ravassa. Apoptosis in hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:317-25.
15. Hara M, Ono K, Hwang MW Evidence for a Role of Mast Cells in the Evolution to Congestive Heart Failure *J Exp Med* 2002;195: 375-81.
16. Parikh V and Singh M. Possible role of cardiac mast cells in norepinephrine-induced myocardial preconditioning. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21: 269-74.
17. Wang P, Downey JM, and Cohen MV. Mast cell degranulation does not contribute to ischemic preconditioning in isolated rabbit hearts. *Basic Res Cardiol* 1996;91: 458-67.
18. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyper-reactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science* 1984;223:1435-7.
19. Vigorito C, Poto S, Picotti GB, Triggiani M, Marone G. Effect of activation of the H1 receptor on coronary hemodynamics in man. *Circulation* 1986;73:1175-82.
20. Kosuga K, Tamai H, Ueda K, Hsu YS, Ono S, Tanaka S, et al. Effectiveness of tranilast on restenosis after directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1997;134:712-8.
21. Shiota N, Okunishi H, Takai S, Mikoshiba I, Sakonjo H, Shibata N, et al. Tranilast suppresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery. *Circulation* 1999;99:1084-90.
22. Akgul A, Noon GP. Comparison of mast cell properties and myocardial structure in dilated and ischemic hearts under mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 4:637.
23. Akgul A, Youker KA, Noon GP, Loebe M. Quantitative changes in mast cell populations after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 2005;51:275-80.
24. Akgul A, Skrabal CA, Thompson LO, Loebe M, Lafuente JA, Noon GP, et al. Role of mast cells and their mediators in failing myocardium under mechanical ventricular support. *J Heart Lung Transplant* 2004;23: 709-15.
25. Patella V, Marinò I, Arbustini E, Lamparter-Schummert B, Verga L, Adt M, et al. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:971-8.