

# Böbrek Hasarı Geri Dönüşümlü Bir Süreç midir?

## Is Kidney Injury a Reversible Process?

Christos CHATZIANTONIOU,<sup>ab</sup>  
Jean-Claude DUSSAULE<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>INSERM U702 ve <sup>b</sup>Universite  
Pierre et Marie Curie,  
Paris, Fransa

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Christos CHATZIANTONIOU, Inserm  
U702, Hopital Tenon,  
4 rue de la Chine, 75020, Paris,  
Fransa  
christos.chatziantoniou@chusa.jussieu.fr

Current Opinion in Nephrology and  
Hypertension  
2008, 17:76–81

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins  
1062-4821

**ÖZET Derlemenin Amacı:** Son deliller deneysel modellerde renal fibrozis progresyonunun geri dönüşümlü bir süreç olduğunu işaret etmektedir. Bu derleme renal hastalığın progresyon ve regresyon mekanizmaları hakkında yeni görüşleri özetlemeyi ve bu yeni delillerin uygulanabilirliğini ve insan nefropatilerine transfer edilebilirliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. **Son bulgular:** Pek çok çalışma renal hastalıktan geri dönmekten ziyade önlemeyi araştırmıştır. Kinin reseptör aktivasyonu ve tirozin kinaz büyüme faktör reseptörlerinin blokerleri ile transforme edici büyüme faktör-betanın sinyal yolağının antagonize edilmesini sağlayan ajanların kullanılması ile ilginç sonuçlar elde edilmiştir. **Özet:** Gelecekteki tedavi proliferasyon, fibrozis ve inflamasyonu eş zamanlı olarak yönetebilecek sistemlere aittir. Bu tarz medyatörlerin inhibitörleri anjiyotensin II blokerleri ile olan klasik terapiye renal fibrozisin geriletilmesi ve renal yetersizliğin iyileştirilmesi için değerli destek sağlayacaklardır.

**Ahahtar Kelimeler:** Anjiyotensin, kronik renal yetmezlik, diskoidin domain reseptörü 1, transforme edici büyüme faktörü-beta, tirozin kinaz büyüme faktör reseptörleri

**ABSTRACT Purpose of review:** Recent evidence indicates that the progression of renal fibrosis is a reversible process in experimental models. This review summarizes the new insights concerning the mechanisms of progression and regression of renal disease and examines this novel evidence in the light of feasibility and transfer to human nephropathies. **Recent findings:** Most of the studies investigated prevention rather than reversal of renal disease. Interesting results have been obtained using agents antagonizing the signaling pathway of transforming growth factor-beta, by blockers of the tyrosine kinase growth factor receptors and by kinin receptor activation. **Summary:** The future for therapy belongs to systems that mediate simultaneously proliferation, fibrosis and inflammation. Inhibitors of this kind of mediator will provide valuable assistance to 'classical' therapy with angiotensin II blockers, in order to achieve regression of renal fibrosis and reversal of renal failure.

**Key Words:** Angiotensin, chronic renal failure, discoidin domain receptor 1, transforming growth factor-beta, tyrosine kinase growth factor receptors

**Türkiye Klinikleri J Nephrol 2008;3(2):91-8**

**D**eneysel modellerden renin-anjiyotensin sistemi (RAS)'nin baskılayıcıları ile tedavi sonrasında kronik böbrek yetersizliğinin açıkça geriletildiğini gösteren etkileyici sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 1).<sup>1,2</sup> Bu sonuçlar yine de renal fonksiyonlardaki azalmanın yavaşladığını gösteren geniş çaplı araştırmalarla çelişmektedir.<sup>3-5</sup> Bunun muhtemel nedeni insanlarda renal hasarın gelişim sürecinin hayvanlardan daha karmaşık bir patolojiye sahip olmasıdır. Böylece fibrozisin gerilemesi ve renal hastalığın

Çalışmaların çoğunda, geriye dönüş renin-angiyotensin sisteminin blokajı ile sağlandı.  
ACE in: ACE inhibisyonu,  
UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon

Model	Tedavi	Hayvan	Kaynak
• Yaşlanma	Ang II antagonizmi	Sıçan	Kidney Int 58:2425, 2000
• NO inhibisyonu	ET-1 antagonizmi	Fare	Hypertension 37:490, 2001
• MWF	ACE in + Ang II antagonizmi	Sıçan	Kidney Int 62:885, 2002
• NO inhibisyonu	Ang II antagonizmi	Sıçan	JASN 14:1132, 2003
• UUO	ACE inhibisyonu	Sıçan	J Nephrol 16:203, 2003
• 5/6 nefrektomi	ACE inhibisyonu	Sıçan	JASN 14:2833, 2003
• anti-GBM	BMP-7 dağılımı	Fare	Nat Med 9:964, 2003
• 5/6 nefrektomi	ACE inhibisyonu	Sıçan	JASN 15:1119, 2004
• Diyabet	ACE inhibisyonu	Sıçan	Diabetes 53:1119, 2004
• 5/6 nefrektomi	Aldosteron inhibisyonu	Sıçan	JASN16:3306, 2005
• UUO	R-UUO	Fare	JASN 16:3623, 2005
• NO inhibisyonu	NO reaktivasyonu	Fare	NDT21:881, 2006
• Dahl	Kallikrein dağılımı	Sıçan	Hum Gene Ther 17:1, 2006

ŞEKİL 1: Renal hasarın neredeyse tamamına yakın düzeldiğini gösteren deneysel çalışmalar.

geriletilmesini sağlamak için anjiyotensin II blokajına ilave olarak tedavideki yeni hedefleri belirlemek gereklidir.

Bu makalede, kronik renal yetersizliği tedavi etmeyi amaçlayan son yıllardaki stratejileri tanımladık. Pek az çalışma renal lezyonların geriye dönüşümüne olanak sağlayan protokoller kullandığından (tedavinin renal lezyonlar oluştuktan sonra başladığı protokoller) biz asıl olarak renal hastalığın gelişiminin önlenmesi için hedefleri belirleyen çalışmaları tartıştık (bu protokollerde tedavi patolojinin indüksiyonu ile birlikte başlar).<sup>6,7\*</sup>

## ANTI-İNFLAMATUVAR AJANLAR

Renal inflamasyonun renal hastalığın başlamasında önemli rol oynadığı bilindiğinden bu zamana kadar pek çok strateji inflamatuvar yanıtı azaltabilecek ajanların etkinliğini test etmiştir. Streptozotosin ile indüklenen diyabetik nefropatinin progresyonu monosit kemoatraktan protein-1 ekspresyonundan yoksun farelerde azalmıştır.<sup>8</sup> Anti inflamatuvar bileşik TAK-603 ün etkileri farelerde kresentik glomerülo nefrit modelinde incelenmiştir. Tedavi hastalığın başlangıcı ile birlikte olduğunda glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis iyileşmiş ve proteinüri anlamlı olarak gerilemiştir; bu olumlu etkinin tedavinin daha ileri bir fazda, glomerüler anormalliklerin oluşmasından sonra uygulanması ile daha zayıf kaldığı gözlenmiştir.<sup>9</sup> Sıklıkla kullanılan bir immünsüpresif

olan rapamisin, unilateral üreteral obstrüksiyon (UUO)'da tübüler dilatasyon, interstisyel volüm ve kollajen depolanması ile ilgili skorları düşürmüştür; bu koruma hastalığın erken dönemlerinde daha belirgindir.<sup>10\*</sup> Benzer sonuçlar aynı deneysel modelde nükleer faktör-kappa B (NFκB) inhibitörü veya curcumin kullanıldığında da elde edilmiştir.<sup>11</sup> Kronik renal yetersizliğin gelişiminin erken dönemlerinde inflamasyonun inhibisyonunun faydalı olabileceği düşünülmektedir ancak uzun dönemdeki etkinliği hâlâ sınırlıdır.

## TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-BETANİN ETKİSİNİ ANTAGONİZE EDENLER

Transforme edici faktör-beta (TGFβ) ekstrasellüler matriks sentezinin majör aktivatörü olarak kabul edilmektedir ve bu nedenle fibrozis aktivatörü olarak anılmaktadır. İlk yapılan stratejiler (TGFβ çöpçü dekorin veya çözünebilir reseptörler kullanımı) insanlarda uygulanamayacak önemli pratik kısıtlamalara sahipti (dekorinin artmış konsantrasyonları anti-TGFβ spesifitesini bozmuş, maliyet ve çözünebilir reseptörlerin dağıtım metodu uzun dönem tedaviyi gerçekçi olmaktan çıkarmıştır).

Son zamanlarda kemik morfojenik protein 7 (BMP7) veya hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi TGFβ'nin profibrotik yolağını antagonize veya inhibe eden ajanlar ile TGFβ'nin fibrojenik etkisinin engellenebileceği düşünülmüştür. İki çalışma diya-

betik nefropatide BMP7'nin etkisini test etmiştir. İlkinde BMP7 ile destekli olarak fosfoenolpirüvat karboksikinas eksprese eden transgenik fareler ile bir yıldan fazla çalışılmıştır. Glomerüler podositler ve proksimal tübülde BMP7 nin transgenik ekspresyonu diyabet süresince nefrin düzeylerinde düşmeye ve podositlerdeki kopmanın azalmasına neden olmuştur. Ayrıca BMP7'nin ekspresyonuna glomerüller fibrozisde, interstisyel kolajen birikimi ve kolajen fibronektin I ekspresyonunda azalma eşlik etmektedir.<sup>12\*</sup> Diğer çalışmada ekzojen BMP7 uygulaması glomerüller hipertrofi, diffüz glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi renal lezyonların gelişiminde azalmayı sağlamıştır.<sup>13\*</sup>

Antifibrotik bir ajan olarak HGF'nin potansiyeli son zamanlarda incelenmiştir.<sup>14\*</sup> İnsan HGF'si ile gen tedavisi (intramüsküler gen elektrotransferi) renal yetersizliği, mortaliteyi ve tübül interstisyel hasarı azaltmış, hücre yenilenmesini indüklemiş, inflamasyonu ve NFκB aktivasyonunu azaltmış, profibrotik belirteçlerin ekspresyonunu düşürmüş ve kronik bir allogreft nefropati modelinde (soğuk saklanan Fischer böbrekleri ile transplantasyon yapılan Lewis sıçanları) geç interstisyel fibrozisi ve glomeruloklerozu önlemiştir. HGF tedavisi renal fibrozis oluşana kadar ertelendiğinde daha da başarılı olmuştur.<sup>15\*</sup> Diğer araştırmacılar sıçanlarda UÜO modelinde TGFβ'nin ALK-5 aracılı Smad3 sinyalizasyon yolağının inhibitörünü (IN-1130) kullanmışlardır. IN-1130 tedavisi ile UÜO nun tipik morfolojik değişiklikleri olan interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, kayıp ve dilatasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibroblast hücre proliferasyonu gibi bulgular anlamlı olarak azalmıştır. Bu korumaya TGFβ, tip I kolajen, pSmad2 ve fibronektinin azalmış düzeyleri eşlik etmiştir.<sup>16\*</sup>

Tranilast, fibroblastlar ve makrofajlar gibi çok çeşitli hücrelerden salınan TGF b'yi inhibe eden antifibrotik bir ajandır. Bir subtotal nefrektomi modelinde tranilast uygulamasının renal hasarı azalttığı gösterilmiştir. İlginç olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörünün eklenmesi ile kreatinin klirensinde düzelleme, proteinüri ve glomerülosklerozda gerileme gözlenmesi, bu böbrek hastalığında RAS'ın blokajına rağmen ilerlemeye devam eden böyle bir ikili tedavi için po-

tansiyeli işaret etmektedir.<sup>17\*</sup> Buna ilaveten, erken diyabetik nefropatili küçük bir hasta grubunda uygulanan bir yıllık tranilast tedavisinin hem üriner tip IV kolajen hem de albüminin ekskresyonunda azalmaya eğilim yarattığı ortaya konulmuştur.<sup>18\*</sup> Katılımcı sayısının küçük olması nedeniyle nefropatiyi tersine döndürmede tranilastın etkinliği hakkında kesin konuşmak için daha çok sayıda hasta ve daha uzun gözlem süresi gerekmektedir.

UÜO modelinde TGFβ'ye karşı olan bir monoklonal antikor (1D11) ve ACE inhibitörü kullanılan kombine bir dual tedavi yapılmaya teşebbüs edildiğinde tezat oluşturan sonuçlar elde edilmiştir. 1D11 veya ACE inhibitörünün tek başına uygulanması fibrozisi, makrofaj infiltrasyonunu, apoptozisi ve TGFβ ekspresyonunu anlamlı derecede azaltmıştır. Kombine tedavi anjiyotensin II ve TGFβ'nin ortak bir yol kullandığını göstererek ilave bir etki sağlamamıştır.<sup>19\*</sup> siRNA stratejisi kullanarak TGFβ'nin ekspresyonunun inhibisyonu kolajen tip I in erken ekspresyonunu önlemiş ve UÜO modelinde fibrotik lezyonların oluşumunu geciktirmiştir, bu bize nefropatinin diğer modellerinde ileri çalışmalarda test edilmesi gereken ilginç bir modern yaklaşım (RNA müdahalesi) sağlamaktadır.<sup>20\*</sup>

## ■ TİROZİN KİNAZ BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİNİN İNHİBİTÖRLERİ

Tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörlerinin anjiyotensin veya endotelin tarafından aktive edilebileceğinin yakın zamanda gösterilmesi bu büyüme faktörlerinin blokerlerinin renal fibrozise karşı kullanılabilirliği ihtimalinin doğmasına neden olmuştur. Bu bakışa göre biz EGF reseptör blokajının hipertansif nefropatide kan basıncından bağımsız olarak renal fibrozis gelişimini önlediğini bulduk.<sup>21\*</sup> Geçtiğimiz yıl, plateletlerden elde edilen büyüme faktörü (PDGF) reseptörünü hedef alan çalışmalardan ilginç sonuçlar elde edildi. Bir PDGF-Rbeta inhibitörü olan imatinib, renini aşırı derecede eksprese eden transgenik bir fare modelinde kan basıncından bağımsız olarak kardiyak fonksiyonlardaki bozulmayı ve renal mikrovasküler hasarı azaltmıştır.<sup>22\*</sup> PDGF-D nötralize edici antikorun glomerülo nefritli bir sıçan modelinde (tek taraflı nefrektomi ve anti Thy-1.1 antikor) erken ya da

geç uygulanması fokal segmental glomerülosklero-  
zu, podosit ve tübülointerstisyel hasarı ve renal in-  
terstisyel matriks birikimini (kolajen tip III ve  
fibronektin) iyileştirmiş, makrofajların kortikal in-  
filtrasyonunu ve proteinüriyi azaltmıştır. Bu sonuç-  
lar renal skar oluşumu patogenezinde PDGF-D'nin  
nedensel rolüne işaret etmekte ve progresif mezan-  
jiyoproliferatif renal hastalıkta yeni terapötik yak-  
laşımları göstermektedir.<sup>23,24</sup>

Yukarıdaki çalışmalardan büyüme faktör re-  
septörlerinin antagonizmasının fibrozise karşı il-  
ginç bir tedavi seçimi olabileceği sonucu ortaya  
çıkılmaktadır. Buna rağmen, büyüme faktör etkisi-  
nin uzun dönemli blokajı ile giden insan çalışma-  
larından elde edilen deneyimler istenmeyen pek  
çok sekonder etkiyi göstermektedir. Renal fibrozi-  
sin yaşam boyu süren bir tedavi gerektirmesinden  
dolayı, kısa periyodlar halinde büyüme faktörü in-  
hibisyonunun geleneksel kronik renoprotektif te-  
davi ile birleştirilmesinin daha gerçekçi olduğu  
sonucu ortaya çıkmaktadır.

## İNTRASELLÜLER SİNYAL YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİ

Pek çok hücre içi sinyal yolağının toksik olmayan  
inhibitörlerinin ortaya çıkması, bunların etkilerinin  
renal yetersizlik gibi patolojilerde denenebilmesine  
olanak sağlamıştır. Böylece, deneysel bir sıçan trans-  
plantasyon modelinde konvansiyonel siklosporin te-  
davisine ek olarak p38MAPK'nin spesifik bir  
inhibitörünün uygulanmasıyla kronik allograft nef-  
ropatisinde p38 mitojen aktive protein kinazın etki-  
si araştırılmıştır. Bu tedavi glomerülosklero-  
zu, arteriyel obliterasyonu, interstisyel fibrozis ve tübü-  
ler atrofiyi azaltarak renal fonksiyonları korumuş ve  
hayatta kalımı uzatarak kronik allograft nefropatisi  
ile savaşta p38MAPK fosforilasyonunu bloke etme-  
nin yeni tedavi hedefi olabileceğini desteklemiştir.<sup>25</sup>  
Buna ilave olarak, p38MAPK inhibisyonu insan re-  
nin ve anjiyotensinojen genlerine yataklık eden çift  
transgenik sıçanlarda anjiyotensin II ile indüklenen  
hedef organ hasarını iyileştirmiştir. Buna rağmen,  
renal fonksiyonlarda çok az koruyucu etki gözlenir-  
ken koruma kardiyak dokuda daha belirgindi.<sup>26</sup>

Protein kinaz C (PKC) proliferasyon, hiper-  
trofi veya apoptozisde rol alan bir diğer önemli

hücre içi sinyal yolağıdır. PKC-beta izoformunun  
ekspresyonundan yoksun fareler diyabetik nefro-  
patiye karşı korunurken PKC-epsilon izoformunun  
ekspresyonundan yoksun farelerin ileri yaşlarında  
renal fibrozis görülmüştür.<sup>27,28</sup> Bu sonuçlar PKC yo-  
lağının oldukça kompleks bir düzenleyici yolak ol-  
duğunu ve bu yolağın inhibitörleri ile tedaviye  
başlamak için daha ileri bilgilere sahip olmak ge-  
rektiğini göstermektedir.

## ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ

Önemli bir profibrogenik ajan olarak aldosteronun  
rolü özellikle miyokardial fibrozis ve kalp yeter-  
sizliğinde iyi bilinmektedir. Daha az bilinenler ise  
bunun renal hastalığın progresyonundaki yeri ve  
renal fibroziste aldosteron blokerlerinin etkinliği-  
dir. Spironolakton uygulaması renal inflamasyonu,  
konnektif doku büyüme faktörü ve kolajen sente-  
zini, üriner protein ve albümin ekskresyonunun  
yanısıra tip II diyabetli fare modelinde glomerü-  
loskleroz gelişimini azaltmaktadır.<sup>29,30</sup> Buna ilave  
olarak spironolakton daha önceden var olan kronik  
siklosporin A nefrotoksitesinde arteriolar kalın-  
laşmayı, apoptozisi ve renal disfonksiyon gelişimi-  
ni ve tübülointerstisyel fibrozisi geriletmiştir.<sup>31</sup>  
Buna rağmen, aldosteron reseptör blokajı kronik  
proteinüri ile indüklenmiş renal hasar modelinde  
(doksorubisin ile indüklenen nefrotoksitesite) renal  
hasarı düzeltmemiştir. Aynı çalışmadaki diğer ger-  
çekler ise ACE inhibisyonunun prefibrotik lezyon-  
ların sayısındaki artışı, interstisyel fibrozisi, fokal  
glomerüloskleroz ve proteinüriyi azalttığı ve aldos-  
teron blokajının ACE inhibitörleri ile kombinasyonunun  
aldosteronun renal hastalık progresy-  
onundaki rolünün sınırlı olduğunu desteklercesine  
ilave fayda sağlamadığı yönündedir.<sup>32</sup>

## KİNİN RESEPTÖRLERİNİN AKTİVASYONU

ACE inhibisyonunun faydalı etkilerinin (en azından  
kısmen) kinin reseptörlerinin aktivasyonundan do-  
layı olduğu düşünülmektedir. Bu fikri doğrularcası-  
na, TGRen2 sıçan modelinde bir B2 reseptörünün  
antagonize edilmesi, ACE inhibitörünün glomerü-  
ler, perivasküler ve tübülointerstisyel fibrozis üstün-  
deki faydalı etkilerini yok etmiştir.<sup>33</sup> Daha net  
deliller gentamisin ile indüklenen bir nefrotoksitesite

modelinde insan doku kallikrein gen naklinin renal fonksiyonu arttırdığı ve monosit/makrofaj infiltrasyonunu, monosit kemoatraktan peptid-1 ekspresyonunu ve renal hücre apoptozisini azalttığını gösteren bir çalışmadan gelmiştir.<sup>34</sup> Benzer şekilde insan doku kallikrein gen naklinin veya kinin infüzyonunun Dah1 tuz duyarlı sıçanlarda renal hasarı düzelttiği gösterilmiştir. Her iki yaklaşım da renal yapı ve fonksiyonu iyileştirmiş ve bu kan basıncı üzerinde belirgin bir etki yapmadan kolajen birikiminin azalması, interstisyel monosit/makrofaj birikiminin, tübüler hücre apoptozisinin azalması, glomerüler skleroz, tübüler dilatasyon, lüminal protein atık oluşumunun ve proteinürinin gerilemesi ile desteklenmiştir. Öne sürülen mekanizma kinin infüzyonunun kan basıncında azalma yapmadan apoptozisi, inflamasyonu azaltıp oksidatif stres, TGFβ ve MAPK aktivasyonunun süpresyonu ile fibrozisi azaltarak tuzla indüklenen renal hasara karşı direkt olarak koruyucu olduğu yönündedir.<sup>7\*,35\*,36</sup>

## STATİNLER

Son çalışmalar statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak kronik renal yetersizlikte faydalı role sahip olduğunu desteklemektedir. Pek çok statin, insan proksimal tübül epitel hücrelerinin E-kadherin ve sitokeratin 19 gibi epitelyal hücre markerlarının sentezlenmesini sürdürerek ve miyofibroblast fenotipi için marker olan Fn-FDA ekspresyonunu azaltarak epitelyalden mezankimale dönüşünü inhibe etmiştir.<sup>37</sup> Statin tedavisi ayrıca tuz yüklenmiş ve hipertansif inmeye eğilimli sıçanlarda renal hastalığın hipertansif modelinde denenmiştir. Bu hayvanlarda kan basıncı progresif olarak artmış, proteinüri, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, podosit kaybı ve şiddetli fibrozis gelişmiştir. Bu değişikliklere plazminojen/plazmin ve metalloproteaz sistemlerindeki dengesizlik de eşlik etmiştir. Hidrofilik rozuvastatin ile kronik tedavi, morfoloji ve inflamasyonda renoprotektif etkiler göstermiş ve kan basıncından bağımsız olarak plazmin ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesindeki değişiklikleri önlemiştir.<sup>38\*</sup> Ümit verici bu sonuçları daha da irdelemek ve statinlerin etkinliklerini kronik renal yetersizliğin diğer deneysel modellerinde de test etmek ilginç olacaktır.

## EKSTRASELLÜLER MATRİKSİ AZALTAN AJANLAR

Laboratuvarımızdan elde ettiğimiz veriler MMP'lerin aktivasyonunun renal hastalığın nitrik oksit yetersizlikli bir modelinde renal fibrozis gelişimine karşı faydalı role sahip olduğunu göstermiştir.<sup>1</sup> Bizim görüşümüze göre MMP ekspresyonunun artması matriks birikimini sınırlayan kompansatuar mekanizmaları yansıtmaktadır. Buna rağmen diğer araştırmacılar renal proksimal tübülde aktif MMP2 yi aşırı derecede sentezleyen farelerde tübüler atrofi, fibrozis ve renal yetersizlik gözlemlemiştir.<sup>39\*</sup>

Bu belirgin tezatlık kronik renal yetersizliğin genetik bir formu olan Alport sendromunu benzeştiren bir hayvan modelinden elde edilen sonuçlar ile açıklanabilir.<sup>40\*</sup> Proteinüri ve glomerüler yapısal defektlerin oluşmasından önce MMP'lerin enzimatik aktivitesinin farmakolojik olarak inhibisyonu gecikmiş proteinüri ve anlamlı derecede uzamış sağkalım ile ilişkili bir şekilde hastalık progresyonunda anlamlı düzelmeyi sağlamıştır. Bunun aksine MMP'lerin proteinüri indükledikten sonra inhibisyonu yaygın interstisyel fibrozis ve erken ölümle ilişkili bir şekilde hastalığın hızlanmasına yol açmıştır.

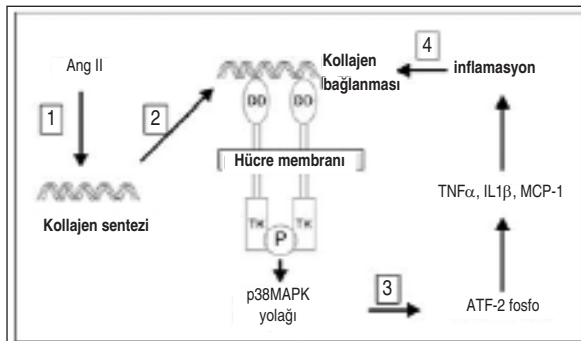
Buradan MMP'lerin aktivasyonunun, kompartmana ve/veya renal hastalığın safhasına bağlı olarak renal fonksiyonlar üzerinde faydalı ya da yıkıcı olabileceği sonucuna varmaktayız. Bu gözlem matriks azaltıcı enzimleri hedef alan ajanların tedavi edici ajanlar olarak, en azından biz bunların böbreğin farklı segmentlerindeki aktivitelerini daha iyi anlayana kadar, kullanılmasındaki problemlerin altını çizmektedir.

## KOLAJEN RESEPTÖRLERİNİN İNHİBİSYONU

Ekstrasellüler matriks ile etkileşen sistemler arasında kolajen reseptörleri gibi hareket edenler diskinin domain reseptörleridir (DDR1). Bu reseptörlerin bazı karakteristik özellikleri vardır, bir kez kolajen bağlandığında büyüme faktör uyumlu reseptörler gibi davranırlar: Dimerize olurlar ve tirozin kinaz fosforile olur ve bu fosforilasyon p38MAPK yolağını stimüle eder.<sup>41</sup> İlave in vitro ça-

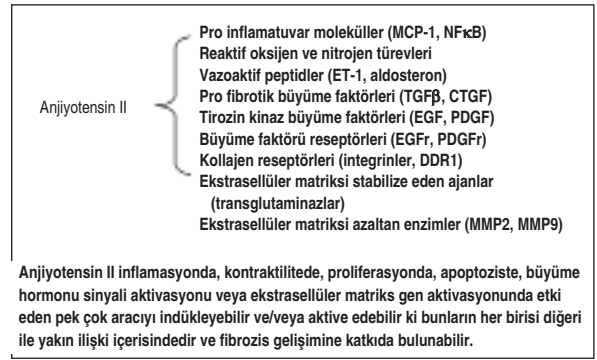
İşmler DDR1'in monositlerin makrofajlara matürasyon ve dönüşümü için gerekli olduğunu ve inflamatuvar cevabı yönettiğini göstermiştir.<sup>42</sup> Biz DDR1 olmayan farelerde hipertansiyon ile indüklenmiş deneysel bir renal hastalık modelinde (anjiyotensin II infüzyonu) renal vasküler ve glomerüler lezyonların gelişimini ve şiddetini test ettik. Yabani tip farelerde hipertansiyon, perivasküler inflamasyon, glomerüler skleroz ve proteinüri gelişti. DDR1 olmayan farelerde kan basıncındaki benzer artışa rağmen glomerüler fibrozis ve inflamasyonun histolojik lezyonları neredeyse yoktu ve proteinüri anlamlı derecede önlenmişti. Yabani tip hayvanlarda renal kortekste lenfositler, makrofajlar ve anormal kollajen I ve IV birikimi için yapılan immün boyama oldukça belirgin DDR1 den yoksun farelerde ihmal edilecek düzeydeydi.<sup>43</sup>

Biz anjiyotensin II'nin kollajen sentezinde aktive olduğunu öne sürüyoruz (Şekil 2). Kollajen bir kez DDR1'in ekstrasellüler kısmına bağlandığında reseptörün intrasellüler kısmı inflamatuvar cevabın indüklenmesine neden olmaktadır. İnflamasyon artmış kollajen sentezi ve bağlanma ile devam etmekte ve bu döngü inflamasyon süresince artmakta ve sonunda fibrozis gelişimine yol açmaktadır. Anjiyotensin II, DDR1 aktivasyonunu başlatmakta ancak bir kez DDR1 aktivasyonu yer-



**ŞEKİL 2:** Renal vasküler yatakta diskoidin domain reseptörü 1 ile anjiyotensin II etkileşiminin mekanizması.

Şekil 2: Renal vasküler yatakta diskoidin domain reseptörü 1 ile anjiyotensin II etkileşiminin mekanizması.



**ŞEKİL 3:** Anjiyotensin II'nin profibrojenik etkisinin araçlarının listesi.

leşince DDR1 ile inflamasyon, kollajen ve fibrozis arasındaki ilişki kendiliğinden, anjiyotensin II'nin daha ileri bir işlevine gerek duymadan devam edip gitmektedir.

## SONUÇ: GELECEKTEKİ YÖNELİMLER

Şekil 1 regresyon için en iyi delillere sahip deneysel çalışmaları özetlemektedir. Çok açıktır ki, çoğu çalışmada, regresyon RAS etkisinin blokajı veya antagonize edilmesi ile sağlanmıştır. Gelecek yıllarda, anjiyotensin II'nin profibrojenik etkisinin (Şekil 3) araçlarının listesi artacak, yeni hedefler test edilecek ve en umut vereni seçilecektir. Tedavi için geleceğin, DDR1 gibi, proliferasyonu, fibrozis ve inflamasyonu eş zamanlı olarak stimüle eden sistemleri inhibe eden ilaçlarda olacağına inanıyoruz. Bu tarz araçların inhibitörleri renal fibrozisin geriletilmesi ve renal yetersizliğin düzeltilmesi için RAS blokerleri ile yapılan klasik tedaviye önemli destek sağlayacaktır. Bu tedavilere olabildiğince erken bir şekilde, renal fonksiyonlar geri dönüşümsüz bir noktaya varmadan önce başlanması önem arz etmektedir. Bu nedenle, renal fonksiyonlardaki değişiklikleri kolayca tespit edebilecek (idrар ve ya plazmada) belirteçlerin araştırılması önemlidir. Bu yaklaşımların kombine edilmesi kronik renal yetersizlik tedavisinde devrim yaratacak ve bu patolojiyi tersine dönüşümlü ve tamamen tedavi olabilir bir hastalık haline getirecektir.

## ONAYLAR

Yazarlar "Institut National de la Sante", "de la Recherche Medicale" ve "Faculte ' de Medecine Pierre et Marie Curie-Paris VI"den finansal destek almışlardır.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar
- özel ilgi uyandıran
  - \*\* önemli ve ilgi uyandıran
- olarak işaretlenmiştir.
- 1 Boffa JJ, Ying L, Placier S, et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1132–1144.
  - 2 Adamczak M, Gross ML, Krtıl J, et al. Reversal of glomerulosclerosis after highdose enalapril treatment in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2833–2842.
  - 3 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.
  - 4 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
  - 5 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878.
  - 6 Placier S, Boffa JJ, Dussaule JC, Chatziantoniou C. Reversal of renal lesions following interruption of nitric oxide synthesis inhibition in transgenic mice. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:881–888.
  - Neden düzeltildikten sonra renal hastalığın gerilediğini gösteren bir çalışma (nitrik oksit sentezinin reaktivasyonu).
  - 7 Bledsoe G, Shen B, Yao Y, et al. Reversal of renal fibrosis, inflammation, and glomerular hypertrophy by kallikrein gene delivery. *Hum Gene Ther* 2006; 17:545–555.
  - \*\* Bu yazı renal hasarı geriye döndürmek için gen dağıtımını tanımlayan ilk çalışmalardan biridir.
  - 8 Chow FY, Nikolic-Patrzson DJ, Ozols E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int* 2006; 69:73–80.
  - 9 Yamahana J, Wada T, Furuichi K, et al. TAK-603, an anti-inflammatory compound, reduces crescentic glomerulonephritis and preserves renal function in WKY rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2736–2744.
  - Renal hasar gelişimine karşı anti romatoid bir ilacın kullanılması
  - 10 Wu MJ, Wen MC, Chiu YT, et al. Rapamycin attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Kidney Int* 2006; 69:2029–2036.
  - Sık kullanılan bir immünsüpresif obstrüktif nefropati gelişimini azaltmıştır.
  - 11 Kuwabara N, Tamada S, Iwai T, et al. Attenuation of renal fibrosis by curcumin in rat obstructive nephropathy. *Urology* 2006; 67:440–446.
  - 12 Wang S, de Caestecker M, Kopp J, et al. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2504–2512.
  - \*\* Renal hasara karşı koruma için BMP7 nin endojen aktivasyon kapasitesini gösteren ilk çalışmalardan biridir.
  - 13 Sugimoto H, Grahovac G, Zeisberg M, Kalhuri R. Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenetic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors. *Diabetes* 2007; 56:1825–1833.
  - BMP7 nin egzogen olarak uygulanmasının terapötik etkinliğini gösteren bir çalışma.
  - 14 Liu Y, Yang J. Hepatocyte growth factor: new arsenal in the fights against renal fibrosis? *Kidney Int* 2006; 70:238–240.
  - Antifibrotik bir ajan olarak HGF nin terapötik potansiyelini gösteren bir çalışma.
  - 15 Herrero-Fresneda I, Torras J, Franquesa M, et al. HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms. *Kidney Int* 2006; 70:265–274.
  - \*\* Hayvanlar: allograft rejeksiyonundan korumak için HGF gen tedavisini kullanan mükemmel bir çalışma.
  - 16 Moon JA, Kim HT, Cho IS, et al. IN-1130, a novel transforming growth factor-beta type I receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70:1234–1243.
  - Antifibrotik bir ajan olarak TGF-beta yolağının yeni bir blokörünün in vivo kullanımı.
  - 17 Kelly DJ, Zhang Y, Cox AJ, Gilbert RE. Combination therapy with tranilast and angiotensin-converting enzyme inhibition provides additional renoprotection in the remnant kidney model. *Kidney Int* 2006; 69:1954–1960.
  - Bu çalışma bazı modellerde TGF beta yolağının blokajının RAS blokajının etkilerine ilave terapötik faydalar sağlayabileceğini göstermektedir.
  - 18 Soma J, Sato K, Saito H, Tsuchiya Y. Effect of tranilast in early-stage diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2795–2799.
  - 19 El Chaar M, Chen J, Seshan SV, et al. Effect of combination therapy with enalapril and the TGF-beta antagonist 1D11 in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F1291–1301.
  - 20 Hwang M, Kim HJ, Noh HJ, et al. TGF-beta1 siRNA suppresses the tubulointerstitial fibrosis in the kidney of ureteral obstruction. *Exp Mol Pathol* 2006; 81:48–54.
  - TGF beta nin etkisini bloke etmek için umut veren modern bir teknik (siRNA).
  - 21 Francois H, Placier S, Flamant M, et al. Prevention of renal vascular and glomerular fibrosis by epidermal growth factor receptor inhibition. *FASEB J* 2004; 18:926–928.
  - 22 Schellings MW, Baumann M, van Leeuwen RE, et al. Imatinib attenuates end-organ damage in hypertensive homozygous TGR(mRen2)27 rats. *Hypertension* 2006; 47:467–474.
  - Renal fibrozisi tedavi etmek için bir PDGF reseptör antagonisti olan anti tümör bir ilacı kullanan ilk çalışmalardan biri.
  - 23 Ostendorf T, Rong S, Boor P, et al. Antagonism of PDGF-D by human antibody CR002 prevents renal scarring in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1054–1062.
  - Renal hastalıkta anti-PDGF bloke eden antikor kullanımının potansiyel koruyucu etkilerini gösteren bir çalışma.
  - 24 Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. PDGF-D inhibition by CR002 ameliorates tubulointerstitial fibrosis following experimental glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1323–1331.
  - Renal hastalıkta anti-PDGF bloke eden antikor kullanımının potansiyel koruyucu etkilerini gösteren bir çalışma.
  - 25 Wada T, Azuma H, Furiuchi K, et al. Reduction in chronic allograft nephropathy by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase. *Am J Nephrol* 2006; 26:319–325.
  - p38MAPK yolağının inhibitörlerini kullanan ilk in vivo çalışmalardan biri.
  - 26 Park JK, Fischer R, Dechend R, et al. p38 mitogen-activated protein kinase inhibition ameliorates angiotensin II-induced target organ damage. *Hypertension* 2007; 49:481–489.
  - 27 Meier M, Park JK, Overhau D, et al. Deletion of protein kinase C-beta isoform in vivo reduces renal hypertrophy but not albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Diabetes* 2007; 56:346–354.
  - 28 Meier M, Menne J, Park JK, et al. Deletion of protein kinase C-epsilon signaling pathway induces glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1190–1198.
  - 29 Han KH, Kang YS, Han SY, et al. Spironolactone ameliorates renal injury and connective tissue growth factor expression in type II diabetic rats. *Kidney Int* 2006; 70:111–120.
  - 30 Han SY, Kim CH, Kim HS, et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1362–1372.
  - Renal hasar gelişimini önlemek için aldosteron blokörlerinin etkisini gösteren bir çalışma.
  - 31 Perez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C, et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F131–139.
  - Bu çalışmada mineralokortikoid reseptör blokajı daha önceden var olan renal hasardaki renoproteksiyona katkıda bulunmuştur.
  - 32 Kramer AB, van der Meulen EF, Hamming I, et al. Effect of combining ACE inhibition with aldosterone blockade on proteinuria and renal damage in experimental nephrosis. *Kidney Int* 2007; 71:417–424.
  - Renal hastalıkta terapötik bir tedavi olarak aldosteron blokajının sınırlarını gösteren bir çalışma.
  - 33 Sceccia TM, Belloni AS, Guidolin D, et al. The renal antifibrotic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition involve bradykinin B2 receptor activation in angiotensin II-dependent hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:1419–1427.
  - 34 Bledsoe G, Crickman S, Mao J, et al. Kallikrein/kinin protects against gentamicin-induced nephrotoxicity by inhibition of inflammation and apoptosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:624–633.
  - 35 Chao J, Li HJ, Yao YY, et al. Kinin infusion prevents renal inflammation, apoptosis, and fibrosis via inhibition of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase activity. *Hypertension* 2007; 49:490–497.
  - \*\* Antifibrotik bir strateji olarak kinin infüzyonunun etkinliğini gösteren bir çalışma

- 36 Chao J, Bledsoe G, Yin H, Chao L. The tissue kallikrein-kinin system protects against cardiovascular and renal diseases and ischemic stroke independently of blood pressure reduction. *Biol Chem* 2006; 387:665–675.
- 37 Patel S, Mason R, Suzuki J, et al. Inhibitory effect of statins on renal epithelial to mesenchymal transition. *Am J Nephrol* 2006; 26:381–387.
- Bu çalışmada statinler epitelyalden mezenşimal dönüşümü bloke etmek için in vitro olarak kullanılmıştır.
- 38 Gianella A, Nobili E, Abbate M, et al. Rosuvastatin treatment prevents progressive kidney inflammation and fibrosis in stroke-prone rats. *Am J Pathol* 2007; 170:1165–1177.
- Hipertansif nefropatide kan basıncından bağımsız olarak renal lezyon gelişimini engellemek için statinlerin gücü. .
- 39 Cheng S, Pollock AS, Mahimkar R, et al. Matrix metalloproteinase 2 and basement membrane integrity: a unifying mechanism for progressive renal injury. *FASEB J* 2006; 20:1898–1900.
- Bu çalışma tübül epitelyumal hücrelerde MMP2 nin spesifik aktivasyonunun epitelyalden mezenşimal dönüşümünün ilerlediğini göstermiştir.
- 40 Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, et al. Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. *PLoS Med* 2006; 3:e100.
- MMP lerin aktivasyonunun renal hastalığın safhasına göre yararlı veya yıkıcı olabileceğini açıkça gösteren ilginç bir araştırma.
- 41 Vogel W, Gish GD, Alves F, Pawson T. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. *Mol Cell* 1997; 1:13–23.
- 42 Matsuyama W, Kamohara H, Galligan C, et al. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages. *FASEB J* 2003; 17:1286–1288.
- 43 Flamant M, Placier S, Rodenas A, et al. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3374–3381.
- İnflamasyon ve fibroziste yer alan sistemlerin blokajının renal hastalık gelişiminden böbreği koruyabileceğini gösteren yeni bir anlayış.