

Endoplazmik Retikulum Stresi ve Hipertansiyon

Endoplasmic Reticulum Stress and Hypertension

Sevtap HAN^a,
Mecit Orhan ULUDAĞ^a,
Emine DEMİREL YILMAZ^b

^aFarmakoloji ABD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
^bTıbbi Farmakoloji ABD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 22 Feb 2019
Accepted: 03 Apr 2019
Available online: 05 Apr 2019

Correspondence:
Sevtap HAN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji ABD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sevtap.han@gazi.edu.tr

ÖZET Hipertansiyon, oldukça sık rastlanan ve toplum sağlığını önemli derecede tehdit eden bir hastalıktır. Bu konuda fazlaca araştırma yapılmış olmasına rağmen, pek çok etkenin yer aldığı hipertansiyon patogenezi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Günümüzde, hipertansiyonda klasik semptomatik tedaviler uygulanmaya devam etmektedir. Bu nedenle, hipertansiyon patogenezinin aydınlatılması, seçici tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Endoplazmik retikulum (ER), hücrel stres erken dönemde algılayarak yanıt oluşturan bir organdır. ER, protein sentezi için kalite kontrol merkezi olarak tanımlanmıştır. Katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler ER’de tutularak degarde edilirken, sadece doğru bir şekilde katlanmış proteinler ER’den çıkmaktadır. ER’nin lümenine katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinlerin birikmesiyle ortaya çıkan durum, endoplazmik retikulum stresi (ERS) olarak adlandırılmaktadır. ER’nin işlev kapasitesini aşan genel protein sentezinin artışı, kalsiyum homeostazı değişimleri, oksidatif stres ve hipoksi gibi bazı patolojiler ERS’ye yol açmaktadır. ERS’nin erken evrelerinde birçok koruyucu ve adaptif yanıt devreye girmektedir. Uzun süreli ERS sonucunda ise hücrede işlev bozuklukları oluşmaktadır. Son zamanlarda, ERS’nin önlenmesi ya da ortadan kaldırılması; hipertansiyon, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olarak öne sürülmüştür. İlk olarak beyindeki ERS’nin kronik hipertansiyonda anahtar rol oynadığını gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda, hayvanlarda farklı deneysel hipertansiyon modellerinde yapılan çalışmalar, ERS’nin hipertansiyon etiopatogenezindeki rolünü ortaya koymuştur. Bu çalışma, kardiyovasküler sistemde ERS’nin hipertansiyon oluşumu ve gelişimine katkılarını ve ERS’ye yönelik tedavi stratejilerini kapsamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon; endoplazmik retikulum stresi

ABSTRACT Hypertension is the most common cardiovascular disease, which is a major threat to public health. Although there has been much research on this subject, the pathogenesis of hypertension, which involves many factors, has not been fully understood. While classic symptomatic treatments continue to be applied, clarification of the pathogenesis of hypertension is important for the development of selective treatment strategies. Endoplasmic reticulum (ER), which responds to cellular stress in an early period, is defined as a quality control center for protein synthesis. Only properly folded proteins are transported from ER while unfolded or misfolded proteins are retained and degraded. Endoplasmic reticulum stress (ERS) is the accumulation of unfolded or misfolded protein in the lumen of the endoplasmic reticulum (ER). It is caused by pathological conditions that overwhelm the functional capacity of the ER, such as an increase in overall protein synthesis, changes in calcium homeostasis, redox imbalance, and hypoxia. Recently, the inhibition or reduction of ERS has been recognized as a potential target for the treatment of cardiovascular diseases, such as hypertension and heart failure. It has been firstly shown that ERS in the brain plays a key role in chronic hypertension. Furthermore, various experimental models have been used to investigate the role of ERS in the pathogenesis of hypertension. This review highlights the role of ERS in the etiopathogenesis of hypertension and the treatment strategies that target ERS.

Keywords: Hypertension; endoplasmic reticulum stress

Dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyen hipertansiyon, sistemik kan basıncının yüksek seyretmesi ile karakterize bir hastalıktır.¹ Pek çok patofizyolojik faktör hipertansiyon oluşumunda rol oynamaktadır. Bunlar arasında; sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, sodyum tutucu hormonların ve vazokonstriktör maddelerin üretiminin art-

ması, diyetle uzun süre yüksek sodyum alımı, potasyum ve kalsiyum alımının yetersizliği, anjiyotensin II ve aldosteron üretimi artışı ile aşırı renin sekresyonu, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör maddelerin eksiklikleri, diyabet; insülin direnci, obezite, vasküler büyüme faktörlerinin aktivitesinde artış, kalp atım hızı, kalbin inotropik özellikleri ve damar direncini etkileyen adrenerjik reseptör değişimleri ve hücrel iyon transportunda değişimler sayılabilir. Ayrıca; damarda endotel işlev bozukluğu, oksidatif stres artışı, vasküler yeniden yapılanma ve damarların uyuncunun azalması hipertansiyon etiopatogenezinde önemli roller oynamalarının yanında; hastalığın gelişimini hızlandırarak, patolojinin ağırlaşmasına neden olurlar.² Öte yandan, oldukça karmaşık bir patogeneze sahip olan hipertansiyonun oluşum ve gelişiminin moleküler mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, hipertansiyon tedavisinde hâlâ klasik semptomatik tedaviler kullanılmaktadır. Günümüzde, etiopatogeneze yönelik seçici tedavilerin geliştirilebilmesi amacıyla, hipertansiyonun moleküler patogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar önceliğini ve önemini korumaktadır.

Bir hücrenin endojen veya ekzojen stresi algılayabilme özelliği, strese karşı hücrel savunma yollarının devreye girmesi ve hücrel homeostazın sağlanması açısından gereklidir. Hücrel savunma yollarındaki düzensizlikler, pek çok hastalık için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Endoplazmik retikulum (ER), hücrel strese karşı erken dönemde yanıt oluşturan ve kendine özgü savunma yolları olan bir organeldir.^{3,4} Hücrenin strese maruziyeti, ER homeostazında bozulmalara ve endoplazmik retikulum stresi (ERS) yanıtının tetiklenmesine neden olur. ERS ilk olarak koruyucu yanıtları aktive eder. Fakat uzun süreli ve yoğun ERS sonucunda hücre bu stresin altından kalkamaz, hücrenin çeşitli işlevlerinde bozulmalar ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir.⁵ Bu durum pek çok hastalığın etiopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kan basıncının düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığını düşündüğümüz hipertansiyonda da hem beyinde santral hem de kalp ve damarlarda ERS'nin ortaya çıktığına dair bulgular ortaya konmuştur.⁶⁻⁸

ENDOPLAZMİK RETİKULUM YAPISI VE İŞLEVLERİ

ER; hücrede protein sentezinin, taşınmasının ve katlanmasının, lipit ve steroid sentezinin, karbonhidrat metabolizmasının ve kalsiyum depolanmasının yapıldığı ana organeldir.⁹

ER'de protein katlanması katlayıcı enzimler (foldazlar), peptidil protil izomerazlar ve bağlayıcı immünoglobulin protein (BiP: GRP78), kalneksin ve kalretikulin gibi pek çok şaperon tarafından kontrol edilir. Şaperonlar ayrıca, proteinlerin taşınmasını ve yıkımını da kontrol ederler. Doğru bir şekilde katlanan proteinler taşıma kompleksleri ile Golgi aparatına taşınarak farklı hücrel kompartümanlara gönderilirler; ER'ye tekrar dönerler veya hücre dışına sekrete edilirler. Katlanmamış, yanlış katlanmış ya da kümelenmiş proteinler, ubikuitinasyon ve ER-bağlantılı protein degradasyonu [endoplasmic-reticulum associated protein degradation (ERAD)] yoluyla yıkılmaları için sitozole tekrar gönderilirler.¹⁰

ER, hücre içinde kalsiyum depolama görevini de yerine getirir. Normal hücre içi sitozolik serbest kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) derişimi ~100 nM, ER lümeni içerisinde ~100-800 μ M ve hücre dışı Ca^{+2} derişimi ise ~2 mM dolaylarındadır.^{11,12} Hücre sitozolünde, hücre dışı ve hücre içi depolardan yaklaşık 10.000 kat düşük düzeyde bulunan Ca^{+2} , hücrenin uyarılması sonucunda yaklaşık 100-200 kat (~10-20 μ M) artar. Hücrelerin hemen hemen tüm işlevleri bu artan Ca^{+2} ile tetiklenir. Hücre içi Ca^{+2} artışı; protein fosforilasyonu/defosforilasyonu, hücre proliferasyonu, hücre bölünmesi ve farklılaşması, gen transkripsiyonu, hücre motilitesi, kasların kasılması ve apoptoz gibi pek çok hücrel işlevin düzenlenmesinde rol alır.¹³ Hücrede Ca^{+2} homeostazını korumak için Ca^{+2} akışının hassas bir şekilde düzenlenmesi gerekir. Ca^{+2} -kanalları, Ca^{+2} -pomparı, Ca^{+2} -değiştiriciler ve Ca^{+2} -bağlayan/tamponlayan proteinlerden oluşan ayrıntılı bir sistem, hücre içi Ca^{+2} dengesinin korunması sağlar.¹⁴

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE YOLAKLARI

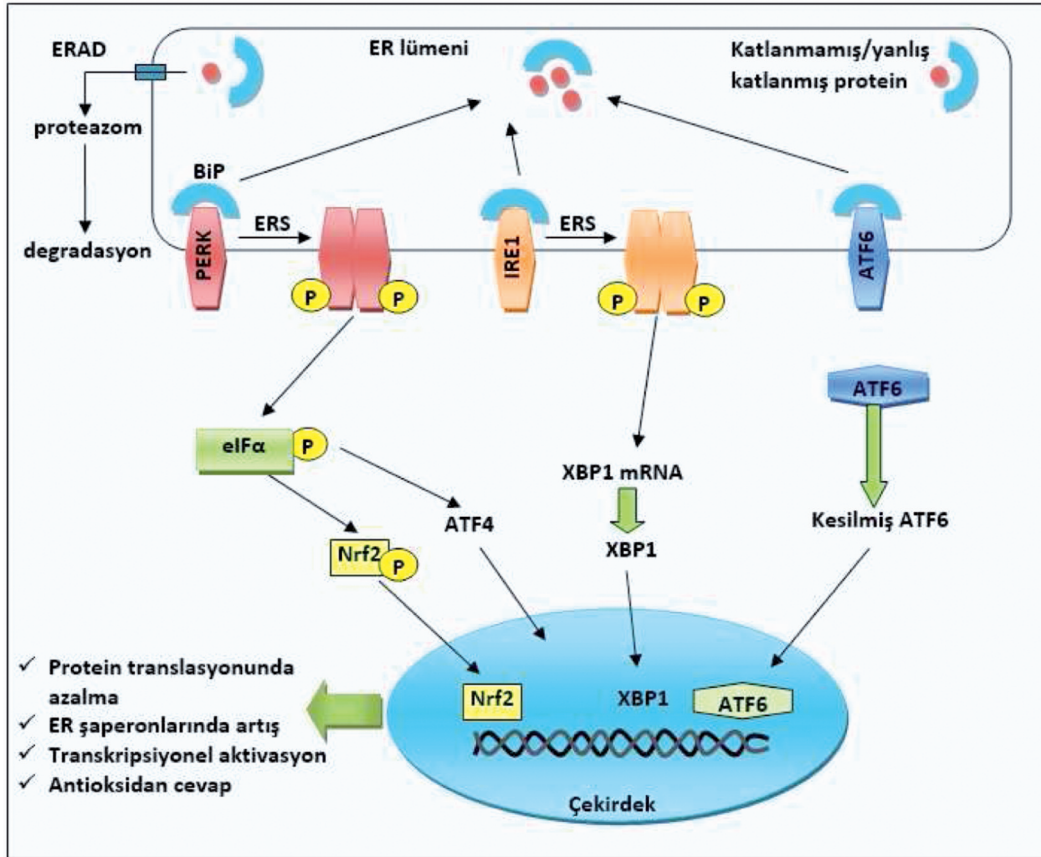
ER'nin hücrel strese karşı hızlı bir şekilde yanıt oluşturma özelliği, hücrede homeostazın devamı

için önemlidir. ER işlev kapasitesini aşan fizyolojik veya patolojik durumlarda, ER lümeninde katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi olur, bu durum ERS olarak adlandırılır.^{3,4}

ER homeostazı bozulduğunda, katlanmamış protein yanıtı [unfolded protein response (UPR)] olarak adlandırılan adaptif ve koruyucu yollar aktif hâle gelir. UPR ilk olarak, ER'deki yükü azaltmaya yönelik stratejileri devreye sokar. Bunlar: i) ER'de katlanmamış/yanlış katlanmış proteinlerin fazla miktarda birikmesi nedeni ile, yeni protein sentezinin inhibe edilmesi, ii) Yanlış katlanmış veya katlanmamış protein yükünü azaltmak için şaperon ekspresyonlarının artırılması ve iii) ERAD sisteminin aktivasyonudur. ERAD sistemi proteazomal degradasyon yoluyla yanlış katlanmış proteinleri ortadan kaldırabilir.^{15,16}

UPR, üç adet ER transmembran reseptör proteini aracılığıyla gerçekleşir. Bunlar: çift sarmal RNA-aktivasyonlu protein kinaz benzeri ER kinaz [protein kinaz RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)], inositol bağımlı kinaz 1 [inositol-requiring enzyme (IRE1)] ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 [activating transcription factor 6 (ATF6)]'dır (Şekil 1).^{17,18} Bu ERS sensörleri luminal, transmembran ve sitoplazmik alanlardan oluşur. Yanlış katlanmış proteinlerin miktarındaki artış, sensörün luminal alanı tarafından algılanır ve farklı sinyallerle sitoplazma ve nükleusa iletilir.¹⁹

PERK, ilk olarak memeli pankreas adacık hücrelerinde tanımlanmıştır.²⁰ Normal durumda PERK, BiP ile bağlı ve böylece inaktif hâde tutulur.²¹ UPR yanıtı tetiklendiğinde, BiP/PERK kompleksi ayrılır ve PERK otofosforilasyon yoluyla kinaz alanını



ŞEKİL 1: Endoplazmik retikulum stresinde aktive olan yollar.

ERAD: ER-bağımlı protein degradasyonu; UPR: Katlanmamış protein yanıtı; IRE1: İnositol bağımlı kinaz; PERK: Çift sarmal RNA-aktivasyonlu protein kinaz benzeri endoplazmik retikulum kinaz; ATF6: Aktive edici transkripsiyon faktörü 6; eIFα: Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2; Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2; XBP1: X-box bağlayıcı protein 1.

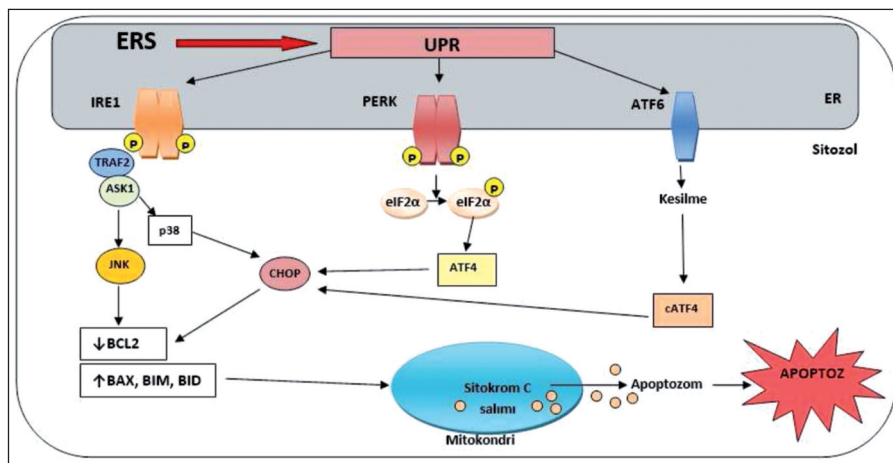
aktifleştirir. Fosforile olmuş PERK, ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2 [eukaryotic translation initiation factor-2 (eIF2 α)]'nin α alt ünitesini fosforilleyerek aktive eder.²² eIF2 \pm aktivasyonu, genel olarak mRNA translasyonunu inhibe eder ve protein sentezini azaltır. Böylece ER'nin iş yükünü azaltır. Ayrıca eIF2 α fosforilasyonu, transkripsiyon faktörü ATF4'ün ekspresyonunu sağlar.^{23,24} Hücre içi homeostaz sağlandıktan sonra aktif PERK defosforile olarak inaktif hâle geçer.

Bir diğer ERS sensörü olan IRE1, bir N-terminal luminal sensör alanı, bir transmembran alanı ve C-terminal sitozolik efektör alanından oluşur.²⁵ Memelilerde iki IRE1 paraloğu (IRE1 α ve IRE1 β) vardır.^{26,27} IRE1 α 'nın aktivasyonu, BiP'den ayrılmasına ve doğrudan katlanmamış proteinlerle etkileşimine bağlıdır. BiP ve IRE1 α ayrılması oligomerizasyonu sağlar iken, katlanmamış proteinlere bağlanma IRE1 α aktivasyonuna neden olur.²⁸ IRE1 α aktif hâle geçtiğinde, ERS sinyali sitoplazmaya iletilir ve çeşitli sinyal yolları aktive olur. IRE1 α , X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1) mRNA'sının kesilmesine ve XBP1 protein ekspresyonuna neden olur. XBP1, ER'de protein sentezlenmesi ve katlanması, ERAD, otofaji, redoks metabolizması, glikozilasyon, lipid biyogenezi ve veziküler trafik ile ilgili genleri düzenleyen güçlü bir transaktivatördür.²⁵ IRE1 \pm ayrıca, TNF reseptör-bağlantılı faktör 2 (TRAF2) üzerinden c-Jun N-

terminal kinazı (JNK) aktive eder. JNK aktivasyonu hücre ölümünde rol oynar. JNK'ye benzer şekilde, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) de TRAF2 aracılığıyla aktive olur.¹⁹

UPR'de üçüncü yolak ise ATF6 yolağıdır. ATF6 genlerin düzenlenmesi ile ilişkili bir protein ailesinin üyesidir. ATF6 α ve ATF6 β olmak üzere iki izoformu vardır. ERS durumunda ATF6, Golgi kompartımanına transloke olur ve iki proteaz enzimi tarafından kesilir. Serin proteaz alanı-1 ATF6'yı luminal alandan keserken, metalloproteaz alanı-2 N-terminal parçasını keser. Hücre çekideğine giren ATF6'nın kesilen N-terminal parçası UPR ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırır.¹⁷

ERS'nin kronik olarak devam ettiği durumlarda, hücresel işlev kaybı ve daha sonra hücre ölümü meydana gelir (Şekil 2).²⁹ IRE1 yolağı, hücrenin yaşaması veya ölümüne karar verilme aşamasında anahtar rol oynar. IRE1 sitoprotektif fonksiyonunun yanında, JNK ve p38 mitojen aktivasyonlu protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna yol açar.³⁰ JNK fosforilasyonu, B-hücre Lenfoma 2 (Bcl2) inhibisyonuna neden olur. Bcl2 protein ailesi, Bcl2-bağlantılı X protein (Bax) gibi pro-apoptotik ve anti-apoptotik (Bcl2 gibi) proteinlerden oluşur ve bu proteinler ERS aracılıklı hücre ölümünde oldukça önemli role sahiptir. Diğer taraftan, p38 MAPK transkripsiyon faktörü C/EBP



ŞEKİL 2: Endoplazmik retikulum stresi aracılı hücre ölümü.

UPR: Katlanmamış protein yanıtı; IRE1: İnositol bağımlı kinaz; PERK: Çift sarmal RNA-aktivasyonlu protein kinaz benzeri endoplazmik retikulum kinaz; ATF6: Aktive edici transkripsiyon faktörü 6; TRAF2: Tümör nekroz faktör reseptörü aracılı faktör 2; ASK1: Apoptoz sinyali düzenleyici kinaz 1; JNK: c-Jun N-terminal kinaz; Bcl2: B-hücre lenfoma 2; Bax: Bcl2-bağlantılı X protein; BIM: Bcl2 benzari protein; BID: BH3-etkileşimli alan ölüm agonisti; CHOP: C/EBP homolog protein; eIF α : Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2; ATF4: Aktive edici transkripsiyon faktörü 4; cATF4: Kesilmiş ATF4.

homolog proteini (CHOP) fosforilleyerek aktive eder. CHOP aktivasyonu gen ekspresyonunu apoptoz lehine değiştirir. Bim ekspresyonunu artırır iken, Bcl2 ekspresyonunu azaltır.^{31,32} Ayrıca, IRE1 endoribonükleaz aktivitesi ile miRNA'ları kesebilir. Bu miRNAlar pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırarak hücre ölümünü kolaylaştırabilirler.³³

ERS durumunda ATF6 kesilerek aktive olduktan sonra, N-terminal parçası hücre çekirdeğine giderek BiP ve CHOP gibi hedef genleri aktive eder. ATF6 ayrıca, XBP1 mRNA transkripsiyonunu da artırır.³⁴ PERK aktivasyonu gerçekleşen eIF2±fosforilasyonu, ATF4 gibi UPR-bağımlı genlerin translasyonuna izin verir. ATF4 ün önemli hedefleri CHOP, "Growth Arrest and DNA Damage-inducible 34" (GADD34) ve ATF3'tür.⁵ PERK, mitokondri-bağımlı ER membranları (MAMs)nda kalsiyum sinyalinin kontrolünde, ayrıca reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] üretimi yoluyla sitokrom C salımı ve apoptozun düzenlenmesinde görev alır.³³

HİPERTANSİYONDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ

ERS ve hipertansiyon ilişkisi, ilk kez Young ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar, beyindeki ERS'nin kronik hipertansiyonda önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir.⁸ Daha sonraki çalışmalarda da, ERS'nin rolü farklı hipertansiyon modellerinde ve farklı dokularda araştırma konusu olmuştur.

Anjiyotensin II ile oluşturulmuş hipertansiyon modelinde, aortta ve mezenterik resistans arterlerde gelişen ERS'nin endotelial NO sentaz (eNOS) fosforilasyonunu ve endotele bağımlı gevşemeleri azalttığı gösterilmiştir.⁷ Endotel hücrelerinde ERS'nin kronik aktivasyonunun oksidatif stres artışına ve inflamasyona sonuç olarak, hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir.³⁵ Tunikamisın ile tetiklenen ERS'nin, p38 MAPK ekspresyonunda ve oksidatif streste artışa ve vasküler endotel işlev bozukluğuna neden olduğu bulunmuştur.³⁶ ERS'nin oksidatif stresin artışına ve NO sentezinde azalmaya yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu öne sürülmüştür.³⁷

Son yıllarda yapılan araştırmalar, hipertansiyonda ERS inhibisyonun yararlı etkilerini ortaya koymaya başlamıştır. Tauroursodeoksikolik asit [tauroursodeoxycholic acid (TUDCA)], 4-fenilbü-tirik asit [phenylbutyric acid (4-PBA)], 3-hidroksi-2-naftoik asit (3-HNA), oleanolik asit, ursolik asit, kuersetin gibi çok sayıda ERS inhibitörü tanımlanmıştır. Bu maddelerden bazıları sadece belirli yolaklar üzerinde inhibitör etki gösterir. Ayrıca, tanımlanan ERS inhibitörlerinin çoğunun derişime bağılı bifazik etkileri olduğu bildirilmiştir.³⁸

Çalışmalarda sıklıkla kullanılan ERS inhibe edici maddelerden biri TUDCA'dır. Urso deoksi kolik asitin taurin konjugatı olan TUDCA, intestinal bakteriler tarafından üretilen sekonder bir safra asitidir. Günümüzde TUDCA, kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. TUDCA'nın ERS'yi inhibe edici etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{39,40} Tunikamisın ile oluşturulan ERS'de TUDCA uygulaması, PERK fosforilasyonunu, eIF2α fosforilasyonunu ve JNK aktivasyonunu önlemektedir.⁴⁰ TUDCA ayrıca, potent bir apoptoz önleyici olarak tanımlanmış, ROS üretimini ve ERS'yi azalttığı bildirilmiştir.⁴¹

Farelerde yapılan bir çalışmada, ERS'nin damarlarda anormal kontraksiyona ve bunun sonucu olarak yüksek kan basıncına neden olduğu ileri sürülmüştür. Yine bu çalışmada, TUDCA ile ERS inhibisyonunun, anormal vasküler kasılmaları düzelttiği ve kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir.⁴² Spontan hipertansif rat (SHR) modelinde, TUDCA veya 4-PBA ile ERS inhibisyonu yüksek sistolik kan basıncını düşürmüş ve aort kasılmasındaki artışı normale çevirmiştir.⁴³ TUDCA ya da 4-PBA uygulamasının, asetilkolin ile uyarılan prostanoit salımı artışını, siklooksijenaz-1 ekspresyonu artışını, sitozolik fosfolipaz A2 ile ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazların fosforilasyonundaki artışı geri çevirdiği bildirilmiştir.⁴³ ERS'nin, vasküler düz kas hücrelerinde proapoptotik ve fibrotik sinyal yolakları aracılığıyla aort sertleşmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. TUDCA ile ERS inhibisyonunun aortta apoptozu, kollajen içeriği artışını ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir.⁴⁴

Anjiyotensin II ile oluşturulan hipertansiyon modelinde, ERS inhibisyonu hipertansiyonu önlemiş, fakat vasküler yeniden yapılanmayı azaltmıştır.⁴⁵

Uzun süreli ERS, sağ ventriküler kardiyomyositlerde apopitoza ve disfonksiyona neden olmuş, ERS inhibisyonu ise sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirmiştir.¹⁰ Anjiyotensin II ile oluşturulmuş hipertansiyonda, TUDCA veya 4-PBA ile ERS inhibisyonu eNOS fosforilasyonunu artırarak, vasküler işlevi iyileştirmiş ve kardiyak hasarı azaltmıştır.⁷

TUDCA ile ERS inhibisyonun, fare aortunda ERS kaynaklı endotel işlev bozukluğunu önlediği bulunmuştur.⁴⁶ Bir diğer çalışmada, 4-PBA ile ERS inhibisyonun, SHR'lerin mezenterik arterlerinde endotel bağımlı gevşemeleri artırdığı gösterilmiştir.⁴⁷ Laboratuvarımızda, DOCA-tuz hipertansif sıçanlarda yaptığımız çalışmada, TUDCA ile ERS inhibisyonunun kan basıncını düşürdüğü ve damar fonksiyonlarında düzelme sağladığı bulunmuştur. Yine bu çalışmada ERS inhibisyonu, damarlarda sarko/ER Ca²⁺-ATPaz 2'nin ve inositol trisfosfat reseptörü 1'in ekspresyon seviyelerini düzenleyerek ER'de kalsiyum homeostazını iyileştirmiş ve antiapoptotik etki göstermiştir.⁶

SONUÇ

Tüm bu çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, ERS'in hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynadığı; hem vasküler hem de kardiyak hasara

yol açtığı görülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarla, ERS inhibisyonunun hipertansiyon üzerindeki olumlu etkisi ortaya konmuş ve etki mekanizmaları aydınlatılmaya başlanmıştır. Bu süreçlerde yer alan mekanizmaların ve sonuçların ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, bilginizi yeni terapötik yaklaşımlara dönüştürme açısından oldukça önemlidir. Hipertansiyonda ERS inhibisyonu; antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri yoluyla kalp ve damar işlevlerinde düzelme ve kan basıncında düşüş sağlamaktadır. Sonuç olarak ERS yolağını hedefleyen terapötik yaklaşımlar, hipertansiyon tedavisi için potansiyel bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 2011;17(11):1402-9. [Crossref] [PubMed]
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139(9):761-76. [Crossref] [PubMed]
- Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(7):519-29. [Crossref] [PubMed]
- Zhao L, Ackerman SL. Endoplasmic reticulum stress in health and disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2006;18(4):444-52. [Crossref] [PubMed]
- Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(12):3460-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Han S, Bal NB, Sadi G, Usanmaz SE, Tuğlu MM, Uludag MO, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress protected DOCA-salt hypertension-induced vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol.* 2018;113:38-46. [Crossref] [PubMed]
- Kassan M, Galán M, Partyka M, Saifudeen Z, Henrion D, Trebak M, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in cardiac damage and vascular endothelial dysfunction in hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(7):1652-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Young CN, Cao X, Guruju MR, Pierce JP, Morgan DA, Wang G, et al. ER stress in the brain subfornical organ mediates angiotensin-dependent hypertension. *J Clin Invest.* 2012;122(11):3960-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(1):79-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature.* 2016;529(7586):326-35. [Crossref] [PubMed]

11. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell*. 2007;131(6):1047-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Samtleben S, Jaepel J, Fecher C, Andreska T, Rehberg M, Blum R. Direct imaging of ER calcium with targeted-esterase induced dye loading (TED). *J Vis Exp*. 2013;(75):e50317. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(7):517-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Krebs J, Agellon LB, Michalak M. Ca(2+) homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: an integrated view of calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(1):114-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Lynch JM, Maillet M, Vanhoutte D, Schloemer A, Sargent MA, Blair NS, et al. A thrombospondin-dependent pathway for a protective ER stress response. *Cell*. 2012;149(6):1257-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Meusser B, Hirsch C, Jarosch E, Sommer T. ERAD: the long road to destruction. *Nat Cell Biol*. 2005;7(8):766-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(4):425-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Naidoo N. ER and aging-protein folding and the ER stress response. *Ageing Res Rev*. 2009;8(3):150-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Bravo R, Parra V, Gatica D, Rodriguez AE, Torrealba N, Paredes F, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;301:215-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Shi YG, Vattem KM, Sood R, An J, Liang J, Stramm L, et al. Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase, PEK, involved in translational control. *Mol Cell Biol*. 1998;18(12): 7499-509. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*. 2000;2(6):326-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Dever TE. Gene-specific regulation by general translation factors. *Cell*. 2002;108(4):545-56. [[Crossref](#)]
23. Harding HP, Novoa I, Zhang YH, Zeng H, Wek R, Schapira M, et al. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell*. 2000;6(5):1099-108. [[Crossref](#)]
24. Cullinan SB, Zhang D, Hannink M, Arvisais E, Kaufman RJ, Diehl JA. Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival. *Mol Cell Biol*. 2003;23(20):7198-209. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 2011;334(6059):1081-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Iwakaki T, Hosoda A, Okuda T, Kamigori Y, Nomura-Furuwatari C, Kimata Y, et al. Translational control by the ER transmembrane kinase/ribonuclease IRE1 under ER stress. *Nat Cell Biol*. 2001;3(2):158-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Tirasophon W, Welihinda AA, Kaufman RJ. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes Dev*. 1998;12(12):1812-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Kimata Y, Ishiwata-Kimata Y, Ito T, Hirata A, Suzuki T, Oikawa D, et al. Two regulatory steps of ER-stress sensor Ire1 involving its cluster formation and interaction with unfolded proteins. *J Cell Biol*. 2007;179(1):75-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(2):89-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Ron D, Hubbard SR. How Ire1 reacts to ER stress. *Cell*. 2008;132(1):24-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, Lee L, Kelly PN, Huntington ND, et al. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell*. 2007;129(7):1337-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Yamaguchi H, Wang HG. CHOP is involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by enhancing DR5 expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2004;279(44): 45495-502. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Dufey E, Sepúlveda D, Rojas-Rivera D, Hetz C. Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 1. an overview. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014;307(7):C582-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Logue SE, Cleary P, Saveljeva S, Samali A. New directions in ER stress-induced cell death. *Apoptosis*. 2013;18(5):537-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Lenna S, Han R, Trojanowska M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction. *IUBMB Life*. 2014;66(8):530-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Galán M, Kassan M, Kadowitz PJ, Trebak M, Belmadani S, Matrougui K. Mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced vascular endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(6):1063-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Lau YS, Mustafa MR, Choy KW, Chan SMH, Potocnik S, Herbert TP, et al. 3',4'-dihydroxyflavonol ameliorates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and endothelial dysfunction in mice. *Sci Rep-Uk*. 2018;8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Sarvani C, Sireesh D, Ramkumar KM. Unraveling the role of ER stress inhibitors in the context of metabolic diseases. *Pharmacol Res*. 2017;119:412-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Chen Y, Liu CP, Xu KF, Mao XD, Lu YB, Fang L, et al. Effect of taurine-conjugated ursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress and apoptosis induced by advanced glycation end products in cultured mouse podocytes. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):1014-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vailancourt E, Smith RO, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science*. 2006;313(5790):1137-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Vang S, Longley K, Steer CJ, Low WC. The unexpected uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases. *Glob Adv Health Med*. 2014;3(3):58-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Liang B, Wang S, Wang Q, Zhang W, Viollet B, Zhu Y, et al. Aberrant endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle increases vascular contractility and blood pressure in mice deficient of AMP-activated protein kinase- α 2 in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(3):595-604. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Spittler KM, Matsumoto T, Webb RC. Suppression of endoplasmic reticulum stress improves endothelium-dependent contractile responses in aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(3):H344-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Spittler KM, Webb RC. Endoplasmic reticulum stress contributes to aortic stiffening via proapoptotic and fibrotic signaling mechanisms. *Hypertension*. 2014;63(3):E40-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Takayanagi T, Kawai T, Forrester SJ, Obama T, Tsuji T, Fukuda Y, et al. Role of epidermal growth factor receptor and endoplasmic reticulum stress in vascular remodeling induced by angiotensin II. *Hypertension*. 2015;65(6): 1349-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Choy KW, Mustafa MR, Lau YS, Liu J, Murugan D, Lau CW, et al. Paeonol protects against endoplasmic reticulum stress-induced endothelial dysfunction via AMPK/PPAR delta signaling pathway. *Biochem Pharmacol*. 2016;116:51-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Carlisle RE, Werner KE, Yum V, Lu C, Tat V, Memon M, et al. Endoplasmic reticulum stress inhibition reduces hypertension through the preservation of resistance blood vessel structure and function. *J Hypertens*. 2016;34(8): 1556-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]