VASKÜLER KALSİFİKASYON İLE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yazar Suat Çakina

Gönderim Tarihi: 19-Eyl-2023 03:17PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2170546946
Dosya adı: LER_KALS_F_KASYON_LE_OKS_DAT_F_STRES_ARASINDAK_L_K__ser_ven.doc (1.05M)
Kelime sayısı: 4340
Karakter sayısı: 30157

VASKÜLER KALSİFİKASYON İLE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

Suat ÇAKINA[1]

[1] Doç. Dr.,Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve/veya diabetes mellitusta önemli mortalite ile yakından ilişkili olan vasküler kalsifikasyon (VK), arter duvarında hidroksiapatit minerallerinin anormal birikimi ile karakterizedir. Oksidatif stresin (OS) VC'nin başlangıcı ve ilerlemesi üzerindeki etkisi iyi tanımlanmamıştır. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazlar, ksantin oksidazlar, miyeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit sentazlar (NOSs), süperoksit dismutaz (SOD) ve paraoksonazlar (PONs) reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini etkileyen ilgili faktörlerdir. Ayrıca, aşırı ROS kaynaklı OS, fosfat dengesi, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler) farklılaşması, inflamasyon, DNA hasarı ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla VC'yi teşvik eden kritik bir aracı olarak ortaya çıkmıştır. OS, VC'nin önemli bir düzenleyicisi olduğundan, antioksidanlar yeni tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir (Hu et al., 2021).

Kardiyovasküler yapılarda masif kalsiyum-fosfat birikiminin neden olduğu yaygın bir ektopik kalsifikasyon şekli olan vasküler kalsifikasyon (VK), kronik böbrek hastalığı (KBH), hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus ile ilişkili kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir. VC'nin bir zamanlar pasif bir süreç olduğuna inanılmasına rağmen, artık VC'nin dolaşımdaki kalsifikasyon inhibitörlerine, genetik faktörlere, hormonlara ve benzerlerine yanıt olarak bir dizi hücresel sinyal yolunun dahil olduğu, tersine çevrilebilir ve yüksek düzeyde düzenlenmiş bir patofizyolojik süreç olduğu kabul edilmektedir (Hu et al., 2021; Kooman, Kotanko, Schols, Shiels, & Stenvinkel, 2014).

Oksidatif stres (OS) nükleik asitler, lipidler, proteinler ve karbonhidratlarda oksidatif hasara yol açabilir ve bu da yerel antioksidan kapasiteyi aşan reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminden kaynaklanır. Oksidan üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik, üretim ve dağılımdan kaynaklanan eksik antioksidan kapasitesinden veya endojen kaynaklardan veya çevresel stres faktörlerinden üretilen ROS miktarındaki artıştan kaynaklanabilir. Artan kanıtlar, endojen antioksidan savunma etkinliğinin azalması, yüksek ROS üretimi veya her ikisinin de diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonların ilerlemesi ve gelişmesi için kritik olan başlıca mekanizmalar olduğunu göstermektedir. ROS dengesi karmaşık bir mekanizma tarafından kontrol edilir; uygun şekilde düzenlenmezse, aşırı ROS DNA, lipidler ve proteinlerde oksidatif hasara neden olabilir (Jeong & King, 2011; Liu, Lu, & Huang, 2010; Yamada et al., 2012).

2. OKSİDATİF STRES İLE VASKÜLER KALSİFİKASYON ARASINDAKİ YAKIN İLİŞKİ

VC multifaktöriyel bir hastalıktır ve aşırı OS, diyalize bağlı son dönem böbrek hastalıkları, diabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi birçok kronik hastalıkta önemli bir olay olan VC patogenezinde rol oynamaktadır (Hu et al., 2021; Kooman et al., 2014; Shioi, Ikari, & thrombosis, 2018).

OS'nin KBH patolojisinin bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir. KBH hastalarında hastalığın ilerlemesiyle birlikte kandaki OS biyobelirteçlerinde artışlar gözlenmiştir. KBH'li sıçanların aortlarında şu unsurlar bulunmuştur: yüksek mitokondriyal ROS üretimi, kalsiyum birikimi ve vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler), kasılma belirteç ekspresyonunun (örn. düz kas proteini 22α (SM22α) ve kalponin) azaldığı ve osteojenik belirteç ekspresyonunun (örn. runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) ve kolajen I) artışı osteoblast benzeri hücrelere fenotipik geçişinin artması. Ayrıca, resveratrol, tempol ve Mn(III)tetrakis (1-metil-4-piridil), porfirin pentaklorür (MnTMpyP) gibi antioksidanlar, VC'nin ilerlemesini baskıladıkları için KBH'li sıçanlarda potansiyel koruyucu etkilere sahiptir (Modaresi, Nafar, & Sahraei, 2015). Antioksidanların VC'ye karşı faydalı etkiler göstermesinin altında yatan mekanizmalar, Runx2 ve osteokalsin ekspresyonunun baskılanması ve sıçan aortundaki net OS seviyesinin azaltılması ile

ilgilidir. Güçlü bir mitokondri hedefleyici antioksidan olan mitokinonun, OS'yi baskılayarak ve Keap1/Nrf2 yolağını aktive ederek VSMC'lerin apoptozunu azaltarak VC'yi hafiflettiği gösterilmiştir; bu da KBH hastalarında VC'ye karşı koruma sağlamak için kullanılabilir. Ayrıca, sıçan modellerinde yapılan daha yeni bir çalışma, KBH ve DM birlikteliğinin, her bir hastalığın ayrı ayrı predispozan etkisine kıyasla daha yüksek OS, osteoblast farklılaşması ile ilgili belirteçlerin ekspresyonu ve aortların kalsifikasyonu için predispozan bir faktör olarak hareket ettiğini göstermiştir; sıçan modelleri antioksidan apocynin ile tedavi edildiğinde VC derecesi önemli ölçüde azalmıştır (Dounousi et al., 2006; Hu et al., 2021).

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonu salgılama ve/veya kullanma yeteneğinin bozulması sonucu ortaya çıkan, yüksek kan glikoz seviyeleri ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabette gözlenen hiperglisemi, muhtemelen kemik matriks proteinlerinin yukarı regülasyonu nedeniyle VC'de sinerjik etkiler yaratabilir. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) ve bunların AGE reseptörlerinin (RAGE) VSMC'lerin fenotipik olarak osteoblast benzeri hücrelere dönüşmesini teşvik ettiği ve NADPH oksidaz (NOX)-1 aracılı OS'yi artırarak diyabetle ilişkili VC'yi indüklediği öne sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına önemli ölçüde katkıda bulunan hiperkolesterolemi, serumda total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yükselmesi ile karakterize edilir (Kay, Simpson, & Stewart, 2016). Deneysel hiperkolesterolemili sıçanlarda süperoksit dismutazın vasküler aktivitesinin azaldığı ve damar kalsiyum birikiminin arttığı gözlenirken, antioksidan E vitamininin zararlı hiperkolesterolemik etkileri bloke ettiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, oksitlenmiş LDL (ox- LDL) birikimi VSMC'lerde hızlanan kalsiyum birikimi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca ox-LDL'nin VSMC'lerde osteoblast benzeri hücrelere doğru fenotipik değişiklikleri tetiklediği ortaya çıkmıştır. Bu kanıtlar, ox-LDL'nin OS kaynaklı hasar üzerine hiperkolesterolemi ile ilişkili VC'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Dounousi et al., 2006; Modaresi et al., 2015; Shioi et al., 2018).

3. VASKÜLER KALSİFİKASYONA BAĞLI OKSİDATİF STRESTE ROL OYNAYAN ANA FAKTÖRLER

3.1. ROS üretim sistemi

3.1.1. NOX

NOX'lar, plazma membranı boyunca elektron transferi ve NADPH'den serbest radikal süperoksit üretimi için kritik olan ve VC patogenezine katkıda bulunabilecek yedi membrana bağlı enzim grubunu (NOX1- 5 ve dual oksidaz (DUOX)1/2) oluşturur. Damar duvarındaki süperoksit anyonlarının en önemli kaynağı olarak kabul edilen vasküler NOX, transmembran alt birimi p22-phox (phox fagosit oksidazda rol oynar), sitozolik düzenleyici alt birimi (p40-phox ve p47-phox/NOX düzenleyici (NOXO)1), aktivatör alt birimi (p67-phox/NOX aktivatörü (NOXA)2, NOXA1 ve p40-phox) ve küçük bir G-proteini olan Rac'tan oluşur. NOX1-3 tarafından süperoksit üretimi büyük ölçüde aktif Rac GTPazların varlığına bağlıdır ve NOX4 aktivasyonu, ROS'un yapısal üretimi için sadece p22-phox'un katılımını gerektirirken, NOX5 ve DUOX1/2 kalsiyum ve fonksiyonel EF hand motiflerine bağlı olarak intramoleküler olarak aktive edilir (Bedard & Krause, 2007). Klinik aterosklerozu olmayan yetişkin erkeklerden oluşan bir popülasyonda, fagositik NOX aracılı süperoksit üretimi, yaş, cinsiyet ve diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri dahil olmak üzere birçok önemli karıştırıcı değişkene göre ayarlandıktan sonra bağımsız olarak koroner arter kalsifikasyonu (CAC) ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, NOX alt birimlerinin ifadesi p22-phox ve p47-phox, KBH'li sıçanlarda kalsifiye VSMC'lerde artmıştır. NOX alt birimleri NOX2, NOX4, p22-phox ve protein disülfit izomeraz insan kalsifiye odaklarında bol miktarda ifade edilmiştir. Özellikle, NOX1'in VSMC'lerde üretilen hücre içi ROS'un ana kaynağı olduğu, çünkü NOX izoformları arasında NOX1'in VSMC'lerde baskın olduğu öne sürülmüştür (Gao, Zhou, & Hong,

2012). Kanıtlar, erken evre KBH'li sıçanların arterlerinde NOX1 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını ve buna belirgin şekilde yüksek kalsiyum birikimi ve OS'nin eşlik ettiğini göstermektedir; bunun aksine, osteojenik belirteçlerin OS ile indüklenen artmış ekspresyonu VSMC'lerde NOX1 inhibitörü tarafından ortadan kaldırılmıştır (Rastogi, Geng, Li, & Ding, 2017).

Hidrojen peroksit (H2O2), hücresel oksidatif sinyalizasyonun önemli bir aracı olarak kabul edilmektedir. Hücrelerdeki H2O2 seviyesi, fizyolojik koşullar altında süperoksit anyonlarının parçalanması yoluyla NOX ve SOD dahil olmak üzere bir dizi enzim tarafından korunur; ancak bu süreç patolojik durumlarda daha da kötüleşebilir. Vasküler hücrelerden üretilen H2O2'nin aterosklerotik lezyonlarda OS'ye önemli bir katkıda bulunduğu gösterilmiştir ve Yüksek ROS üretiminin (özellikle H2O2) ağırlıklı olarak kalsifiye odakların çevresinde olduğu tespit edilmiştir (Satoh, Godo, Saito, Enkhjargal, & Shimokawa, 2014; Sumimoto, 2008).

3.1.2. Ksantin oksidaz

Çeşitli hücre tiplerinde (örn. endotel hücreleri ve VSMC'ler) ve plazmada bulunan ksantin oksidazların, süperoksit anyonları ve H2O2 üreterek OS aracılı çeşitli hastalıkların ilerlemesine katıldığı gösterilmiştir. Ksantin oksidazlar, elektron alıcısı olarak moleküler oksijen gerektiren bir süreç olan hipoksantinin ksantine oksidasyonunu, atomik veya moleküler orbitalde eşleşmemiş bir elektron içeren ROS üretimi ile birlikte katalize eder. Ksantin oksidazların hücre içi OS'yi artırabildiği ve VSMC'lerin osteoblastik farklılaşmasını geliştirebildiği, ksantin oksidazların etkilerinin ise Trolox ve pirolidin-ditiyokarbamat gibi antioksidanlarla yapılan tedavilerle engellenebildiği keşfedilmiştir. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün insanlarda OS yükünü azaltarak fayda sağladığı öne sürülmüştür. OS'yi azaltmak için spesifik tedavilerde uygulanan rasyonel bir terapötik seçenektir (George & Struthers, 2009; Liu et al., 2010; Radi, Rubbo, Bush, & Freeman, 1997).

3.1.3. Myeloperoksidaz

Aktive monositler tarafından salgılanan miyeloperoksidaz (MPO), proinflamatuar ve pro-oksidatif aktivitelere sahip bir heme proteinidir. MPO, H2O2 ve klorür substratlarından hipoklorit üretimini teşvik eder ve MPO ekspresyon seviyelerinin CAC, akış aracılı dilatasyon, karotis plağı ve karotis intima-media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini öne sürer. Yüksek MPO seviyeleri, bozulmuş endotel hücre fonksiyonu ile ilişkili olan oksidanların üretiminin artmasına yol açmıştır. MPO'nun tripeptid inhibitörü olarak bilinen N-asetil-lisiltirosilsistein-amid'in (KYC) aort duvarında MPO'ya bağlı vasküler OS'yi azalttığı gösterilmiştir (L. Y. Cao et al., 2013; Klebanoff, 2005; Zhang et al., 2013).

3.1.4. Nitrik oksit sentetaz

Nitrik oksit sentaz (NOS) ailesinin üç üyesi endotelyal NOS (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve nöronal NOS (nNOS) olarak tanımlanmıştır. Artmış eNOS ifadesi, 3′ ,5′ -siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF- β) sinyal yolu aracılığıyla VSMC'lerin osteoblastik farklılaşmasını inhibe edebilir. Ayrıca, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK)/eNOS/nitrik oksit (NO) sinyal yolunun kritik bir mekanizmasının, tip 2 diyabetli hastaları tedavi etmek ve in vitro VSMC kalsifikasyonunu önlemek için kullanılan bir ilaç olan metforminin etkisine aracılık ettiği de bildirilmiştir (Kanno, Into, Lowenstein, & Matsushita, 2008; Luo, Lei, Qin, & Xia, 2014). Buna karşılık, iNOS konstitütif olarak ifade edilmez ancak VSMC'lerde inflamatuar uyaranlarla yüksek oranda indüklenebilir ve antioksidan bir flavonoid olan kuersetin, iNOS/p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla OS kaynaklı VC'de koruyucu bir rol oynar. Ayrıca, artan iNOS ifadesinin ve NO üretiminin osteoblastların farklılaşması sırasında çekirdek bağlayıcı faktör alfa-1 (Cbfa-1) ve Cbfa-1'e bağlı

matris metalloproteinaz (MMP)-13 üretimini indüklediği bulunmuştur. Ek olarak, iNOS-nakavt farelerde aort dokularında MMP-9 ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Kalsifiye arteriyel duvarda bulunan MMP-9'un artmış ekspresyonunun VC'yi düzenlemek için teşvik edici etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Dolayısıyla, iNOS'un damar duvarı yeniden şekillenmesinin hücre dışı matrisini düzenleyerek VC'nin ilerlemesinde bir uyarıcı olduğu düşünülmektedir (X. Cao et al., 2013; Soskić et al., 2011).

3.2. ROS eliminasyon sistemi

3.2.1. Süperoksit dismutaz

Metal iyonlarına bağlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), O2'nin parçalanması sonucu H2O2 üreterek antioksidan savunma sisteminde önemli bir rol oynar. İnsanlarda SOD ailesi şu üç üyeden oluşur: sitozolik Cu/ZnSOD (SOD1), mitokondriyal MnSOD (SOD2) ve ekstraselüler Cu/ZnSOD (SOD3). Önemli antioksidanlar olarak SOD1 ve SOD2, kronik böbrek yetmezliğine neden olan sıçan aortlarında Pi-indüklü kalsiyum birikimini ve ROS üretimini azaltabilir. Diabetes mellituslu sıçanlarda AGE ile indüklenen VC'de, baskılanmış aktivitesi ve SOD1 ekspresyonu gözlendi, ancak bunlar SOD1'deki değişiklikler AGE reseptörlerinin bloke edilmesiyle tersine çevrilebilir. Dahası, bir SOD taklitçisi AGE kaynaklı ROS üretimini büyük ölçüde bastırmıştır (Griess, Tom, Domann, & Teoh-Fitzgerald, 2017; Jung et al., 2019). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda femoral arterin kalsifikasyonunda rol oynayan en önemli antioksidan mekanizmanın SOD1 değil SOD2 olduğu keşfedilmiştir. Başlangıçta ıstakozdan izole edilen bir karotenoid türevi olan astaksantin, günümüzde su ürünleri yetiştiriciliği, ilaç, kozmetik ve nutrasötik endüstrileri gibi çeşitli endüstrilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Astaksantin, antidiyabetik, immünomodülatör, antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser ve ultraviyole (UV) hasarına karşı koruyucu etkiler de dahil olmak üzere çeşitli yararlı biyolojik etkilere sahiptir. Astaksantinin, yüksek Pi ile muamele edilmiş VSMC'lerde kalsifikasyonun erken aşamalarında SOD2'yi teşvik ederek ROS üretimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir, bu da astaksantinin VC'nin potansiyel bir tedavisi olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sadece birkaç çalışma SOD3'ün VC'nin ilerlemesi üzerindeki etkisini aydınlatmıştır (Griess et al., 2017; Hu et al., 2021; Jung et al., 2019).

3.2.2. Paraoksonazlar

Paraoksonaz (PON), ROS'u temizleyerek LDL oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonunun neden olduğu oksidatif hücre hasarına karşı koruyucu etkileri olan PON1, PON2 ve PON3'ten oluşan bir protein ailesini oluşturmaktadır. PON1 ve PON3'ün aktiviteleri, her ikisinin de anti-inflamatuar işlevlere sahip HDL ile ilişkili antioksidan enzimler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, diyabet hastalarının plazmasındaki PON1 ve PON3'ün HDL'ye bağlanmasının KAK ile güçlü ve negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hu et al., 2021; Yilmaz et al., 2013).

4. VASKÜLER KALSİFİKASYONDA OKSİDATİF STRESİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

4.1. Fosfat dengesi

Serum inorganik fosfat (Pi) seviyesinin 2 mM/L'yi aştığı bir durum olan hiperfosfatemi, vasküler hastalıklarda ölümde önemli bir artış ve KBH hastalarında VC gelişimi ve derecesi ile yakından ilişkilidir. Normal koşullar altında serum fosfat seviyesi, diyetle alınan Pi'nin ince bağırsakta emilimini, böbrekte atılımını ve hücre içi depolarla dengelenmesini düzenleyen karmaşık mekanizmalar aracılığıyla fizyolojik bir aralıkta tutulur. Fosfatın VSMC'lere girişi iki tip III sodyum bağımlı fosfat kotransporter tarafından düzenlenir: fosfat taşıyıcı (Pit)-1 ve Pit-2. Yüksek düzeyde

fosfat ile muamele edilen Pit-1 eksikliği olan hücrelerde osteojenik belirteçlerin ekspresyonunun azaldığı, kalsifikasyon düzeylerinin düştüğü ve fosfat alımının azaldığı gözlenmiştir (McGovern et al., 2013; Shao et al., 2019).

Anormal derecede yüksek fosfat seviyelerinin VSMC'lerde doza ve zamana bağlı bir şekilde kalsifikasyonu indüklediği gösterilmiştir. VSMC'lerde hücre içi fosfat alımı ve kalsifikasyon, yüksek fosfat seviyelerinin varlığında hızlanmıştır. Bu, osteojenik sinyal ekspresyonunda (osteopontin ve Runx2/Cbfa1) artış ve VSMC'nin osteokondrojenik benzeri bir fenotip edinme değişimlerini içeren bir süreçti. Bir başka çalışmada, hücresel Ca2+ alımındaki artışın yüksek Pi-indüklü hücre içi OS ve VSMC kalsifikasyonu için kritik olduğu bulunmuştur (Block & Port, 2000; Hu et al., 2021).

H2O2'nin, protein kinaz B (AKT) sinyalizasyonuna bağlı bir şekilde osteojenik transkripsiyon markeri Runx2'nin ekspresyonunu düzenleyerek fare VSMC'lerinin Pi-indüklü kalsifikasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. H2O2'nin kalsifikasyonu hızlandırdığı ve düz kas hücrelerinin moleküler imzasını inhibe ettiği ve osteojenik genlerin ekspresyonunu indüklediği öne sürülmüştür. Runx2 eksikliği olan hücrelerde, H2O2 tarafından indüklenen kalsifikasyon engellenmiştir, bu da H2O2'nin bozucu etkilerinin Runx2'ye bağlı olduğunu göstermektedir. Kalsiyum birikimi, kültür ortamı H2O2 ile desteklendiğinde Pi-indüklenmiş kalsifikasyon hücre modellerinde zamana bağlı bir şekilde önemli ölçüde artmıştır (Hu et al., 2021; Tsao et al., 2014).

Fosfat dengesi hormonal modülatörleri olan fosfatoninler, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ile kofaktörü klotho ve D3 vitamini. Plazma FGF-23 düzeyleri vasküler sertlik, vasküler kalsifikasyon ve bozulmuş vasküler gevşeme ile ilişkiliydi. Buna ek olarak, esas olarak vaskülatürde eksprese edilen FGF-23'ün NO'ya bağlı vazodilatasyonu azalttığı ve OS'yi desteklediği öne sürülmüştür. Fibulin-3, apurinik/apirimidinik endonükleaz 1 (APE1)/redoks faktörü-1 (Ref-1) ve Kelch benzeri eritroid hücre kaynaklı protein ile CNC homolojisi (ECH) ilişkili protein 1 (KEAP1)/NF-E2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2)/P62 sinyali dahil olmak üzere diğer bazı moleküller OS'yi baskılayarak fosfat kaynaklı VC ile ilişkilendirilmiştir (Lee et al., 2017; Luong et al., 2018).

Önceki bir çalışma, mitokondriyal ROS ile indüklenen nükleer faktör-κB (NF-κB) sinyal aktivasyonunun, kronik böbrek yetmezliği olan sıçanlarda hiperfosfatemi ile indüklenen VC ve yüksek Pi ile indüklenen VSMC (sığır aortlarından türetilen birincil hücreler) kalsifikasyonunda merkezi rol oynadığını gösteren ek ipuçları sağlamıştır. Fosfat donörü β-gliserofosfat (BGP), NF-κB yolunun aktivasyonu yoluyla mitokondriyal ROS üretimini indükler (DeBerardinis, Lum, Hatzivassiliou, & Thompson, 2008; Wei, Enaka, & Muragaki, 2019). Bu, κB kinaz alt birimi β (IKKβ) inhibitörlerinin fosforilasyonunun artmasına, nükleer faktör κB α (IκBα) degradasyonuna ve p65'in nükleer translokasyonuna neden olur. Bununla birlikte, diğer kanıtlar Pi-indüklü VSMC (sıçan aort A7r5 hücre hattı) kalsifikasyonunda vasküler NOX'a bağlı ROS üretiminin kritik bir rol oynadığını, ancak mitokondriyal ROS'un rol oynamadığını göstermiştir. Bu sonuçlardaki tutarsızlık tam olarak açıklanamamıştır; ancak olası bir neden farklı hücre tiplerindeki farklı metabolik özelliklerle ilgili olabilir. Sıçan aortik A7r5 hücre hattı, aerobik glikoliz veya Warburg etkisi olarak adlandırılan düşük mitokondriyal oksidasyon kapasitesi ve yüksek glikoliz oranlarından oluşan tümör benzeri bir metabolik fenotip sergilemektedir. Buna karşılık, sığır primer VSMC'leri glikozu trikarboksilik asit döngüsü yoluyla metabolize eder ve mitokondriyal oksidasyon yoluyla daha yüksek oksijen kullanımı sergiler (DeBerardinis et al., 2008; Sutra et al., 2008; Wei et al., 2019).

4.2. DNA hasarı

DNA hasar yanıtı (DDR), stres faktörlerine yanıt olarak histon varyantı H2AX ve mayotik rekombinasyon 11 homolog 1 (MRE11)-ATP-bağlayıcı kaset-ATPaz (RAD50)-fosfopeptit-bağlayıcı Nijmegen kırılma sendromu proteini 1 (NBS1) (MRN kompleksi) dahil olmak üzere çeşitli sensör proteinlerinin aktivasyonunu kolaylaştıran bir dizi aktif sinyal yolu aracılığıyla gerçekleştirilir. Histon varyantı H2AX'ın Ser-139'daki fosforlanmış formu, DNA çift iplikçik kırılmalarının (DSB'ler) varlığını gösterme özelliğinden dolayı DDR'de merkezi bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır. DNA hasarının "altın standart" belirteci olarak tanımlanan γH2AX, DSB'ler üzerine histon H2AX karboksi terminus fosforilasyonu ile hızla üretilir (Turinetto & Giachino, 2015). γH2AX birikimi ve pro-kalsifikasyon faktörleri ALP, Runx2 ve p53 bağlayıcı proteinin aktivasyonu, VSMC'ler replikatif yaşlanmaya uğramadan önce gözlenmiş ve DNA hasarı ile VC arasında bir korelasyon olduğunu ima etmiştir. Ayrıca, VSMC'lerin osteojenik farklılaşmasının ve kalsifikasyonunun artması kalıcı DNA hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, diyabeti olmayan hastalarınkiyle karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda kalsifiye popliteal damarların artmış DNA hasarı belirteçleri sergilediğini doğrulamıştır. Diyabetik kalsifiye arterlerin bulunduğu bölgelerde p21 gibi yaşlanma belirteçlerinin ifadesinin önemli ölçüde artması da artan DNA hasarının kalsifikasyon gelişimiyle ilişkili olduğuna dair güçlü bir gösterge sağlamıştır. Buna karşılık, kalsifikasyon, yaşlanma, glikoz metabolizması ve uzun ömür üzerinde bazı etkileri olan bir histon deasetilaz olan Sirtuin 1 (SIRT1), DNA hasarını iyileştirerek diyabetli hastalarda VC'ye karşı koruma sağlamıştır (Hu et al., 2021; Turinetto & Giachino, 2015).

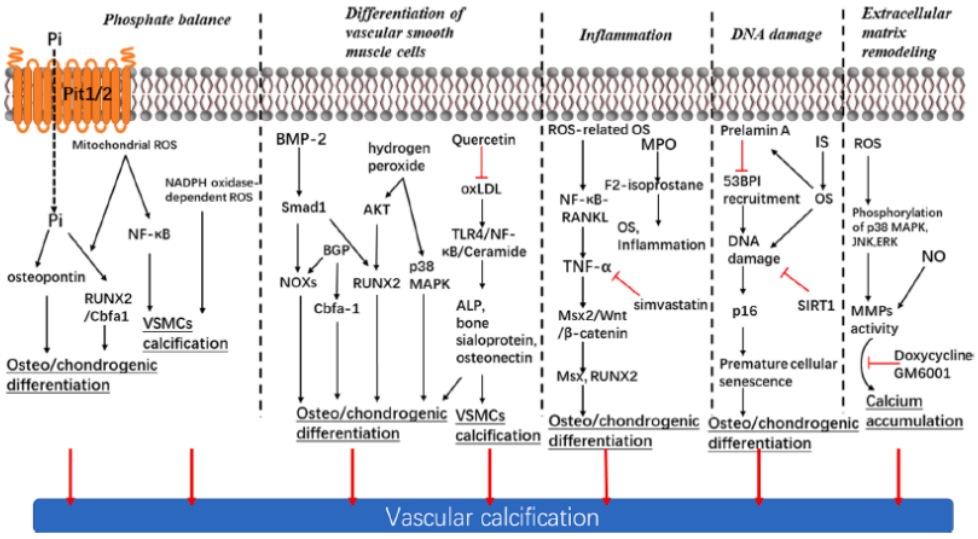
OS ile DNA hasarı arasında da pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Koroner arter hastalarında, antioksidan savunma kapasitesi ile ROS üretimi arasındaki dengenin bozulması DNA hasarını artırabilir. Yüksek ROS üretimi sadece lipid ve protein peroksidasyonunu indüklemekle kalmaz, aynı zamanda DNA kırılmaları ve nokta mutasyonları gibi DNA'da oksidatif hasarı uyarır ve telomer bütünlüğünü tehlikeye atar (Rawat, Bortolussi, Gazzin, Tiribelli, & Muro, 2018).

Nükleer lamina ailesi, nükleer zarfın altında yatan ara filament proteinlerinden, yani lamin A, C, B1 ve B2'den oluşur. Nükleer lamina ailesi transkripsiyon, DNA hasarı onarımı ve nükleer bütünlükte rol oynar. Lamin A'nın öncü proteini olan Prelamin A, proteolitik bölünme ve farnesilasyonu içeren işleme metaloproteinaz enzimi FACE1 / Zmpste24 aracılı posttranslasyonel modifikasyonlar yoluyla lamin A'yı üretir (Burke & Ellenberg, 2002; Hu et al., 2021). Prelamin A, DNA'nın hasar gördüğü bölgeye p53 bağlayıcı protein 1 (53BP1) alımını geciktirerek DNA hasarı onarımına müdahale eder. Bu nedenle, onarılamaz hücresel hasarın meydana geldiği bir domino etkisini zorlar ve hücreler sonunda p16'ya bağlı yollarla erken hücresel yaşlanmaya uğrar ve sonuçta VSMC'lerin osteojenik farklılaşmasına neden olur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, indoksil sülfat (IS) ile tedavi edilen hipertansif sıçanlardan elde edilen aortik kesitlerin kalsifiye alanlarında prelamin A ve osteoblasta özgü proteinlerin yüksek ekspresyonu gözlenmiştir. Ayrıca, VSMC'lerde bir DNA hasarı belirteci olan yüksek 8-hidroksi-2′-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri ile yansıtılan artmış OS gözlenmiştir. Tüm bu sonuçlar, OS kaynaklı DNA hasarının VC progresyonunda hayati bir mekanizma olabileceği görüşünü desteklemektedir (Burke & Ellenberg, 2002; Muteliefu et al., 2012).

5. SONUÇ

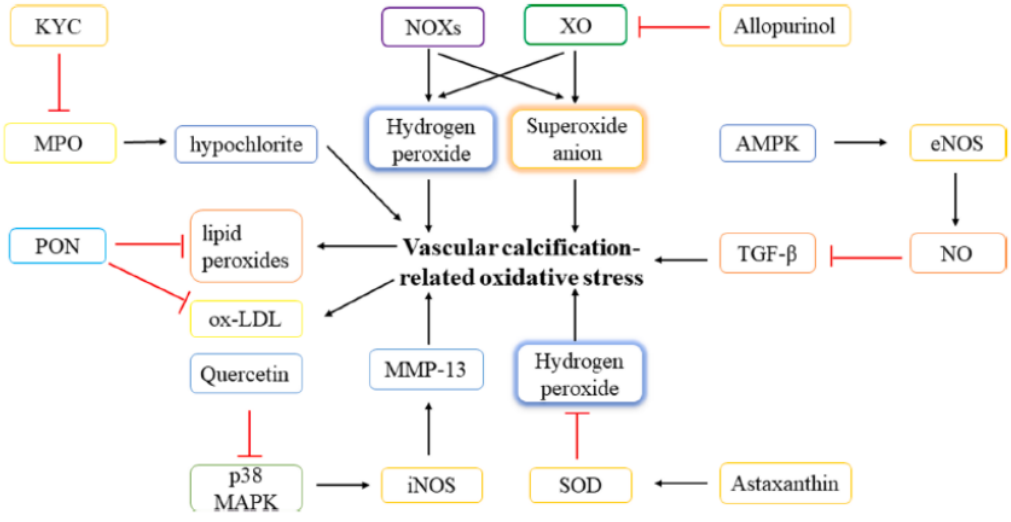
OS'nin VC ile nasıl etkileşime girdiğinin aydınlatılması, VC ve VC ile ilişkili hastalıkların patogenezi ve yönetimi konusunda kritik bilgiler sunar (Şekil 1.) (Hu et al., 2021).

Şekil 1: OS, VC riskini temel olarak aşağıdaki mekanizmalar yoluyla artırır (Hu et al., 2021)



Bu derleme, VC ve OS arasındaki ilişkiyi aydınlatmak ve antioksidanların VC ve VC ile ilişkili hastalıkların tedavisindeki iyileştirici rolünü vurgulamak için OS'nin VC başlangıcını ve ilerlemesini nasıl etkilediğine dair bazı önemli mekanizmalara ve ROS üretimi ve ortadan kaldırılmasında yer alan bazı faktörlere odaklanmaktadır (Şekil 2.) (Hu et al., 2021).

Şekil 2: OS'yi indükleyen ve ortadan kaldıran birçok faktör VC patogenezi ve progresyonu ile ilişkilidir (Hu et al., 2021).



OS'nin VC oluşumu ve gelişimindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, temel düzenleyici mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına artan bir önem verilebilir. VC'nin ilerlemesinde kilit bir mekanizma olan hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi, VC'nin gelişimini geciktirmeyi ve klinik sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler için bir hedef olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, hücre dışı matris yeniden şekillenmesi ve OS hala tam olarak anlaşılamamıştır ve OS koşulları altında VC indüksiyon mekanizmalarının nasıl değiştiğini araştırmak hastalık tedavisi için avantajlıdır. Dahası, çabalar aynı zamanda kolayca bulunabilen OS kaynaklı VC belirteçlerini keşfetmeye odaklanmıştır. klinik uygulamada tespit edilmiştir. Birçok hastalıkta yer alan patolojik bir süreç olarak hastalıklar, hastaya özgü hastalık durumlarında VC gelişimi çok anlamlı bir çalışma konusudur çünkü yeni antioksidanlar arayışı VC gelişiminde OS'ye karşı mücadele devam eden bir süreçtir.

KAYNAKLAR

Bedard, K., & Krause, K. H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. Physiol Rev, 87(1), 245-313. doi:10.1152/physrev.00044.2005

Block, G. A., & Port, F. K. (2000). Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. American Journal of Kidney Diseases, 35(6), 1226-1237. doi:https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70064-3

Burke, B., & Ellenberg, J. (2002). Remodelling the walls of the nucleus. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 3(7), 487-497. doi:10.1038/nrm860

Cao, L. Y., Soler, D. C., Debanne, S. M., Grozdev, I., Rodriguez, M. E., Feig, R. L., Korman, N. J. (2013). Psoriasis and cardiovascular risk factors: increased serum myeloperoxidase and corresponding immunocellular overexpression by Cd11b(+) CD68(+) macrophages in skin lesions. Am J Transl Res, 6(1), 16-27.

Cao, X., Li, H., Tao, H., Wu, N., Yu, L., Zhang, D., Zhu, Q. (2013). Metformin Inhibits Vascular Calcification in Female Rat Aortic Smooth Muscle Cells via the AMPK-eNOS-NO Pathway. Endocrinology, 154(10), 3680-3689. doi:10.1210/en.2013-1002

DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., & Thompson, C. B. (2008). The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. Cell Metabolism, 7(1), 11-20. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002

Dounousi, E., Papavasiliou, E., Makedou, A., Ioannou, K., Katopodis, K. P., Tselepis, A., Tsakiris, D. (2006). Oxidative Stress Is Progressively Enhanced With Advancing Stages of CKD. American Journal of Kidney Diseases, 48(5), 752-760. doi:https:// doi.org/ 10.1053/ j.ajkd. 2006.08.015

Gao, H.-M., Zhou, H., & Hong, J.-S. (2012). NADPH oxidases: novel therapeutic targets for neurodegenerative diseases. Trends in Pharmacological Sciences, 33(6), 295-303. doi:https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.008

George, J., & Struthers, A. D. (2009). Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. Vasc Health Risk Manag, 5(1), 265-272. doi:10.2147/vhrm.s4265

Griess, B., Tom, E., Domann, F., & Teoh-Fitzgerald, M. (2017). Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. Free Radical Biology and Medicine, 112, 464-479. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.013

Hu, C.-T., Shao, Y.-D., Liu, Y.-Z., Xiao, X., Cheng, Z.-B., Qu, S.-L., Zhang, C. (2021). Oxidative stress in vascular calcification. Clinica Chimica Acta, 519, 101-110. doi:https://doi.org /10.1016/j.cca.2021.04.012

Jeong, I. K., & King, G. L. (2011). New perspectives on diabetic vascular complications: the loss of endogenous protective factors induced by hyperglycemia. Diabetes Metab J, 35(1), 8-11. doi:10.4093/dmj.2011.35.1.8

Jung, C.-H., Kim, E. M., Song, J.-Y., Park, J. K., Um, H.-D. J. E., & Medicine, M. (2019). Mitochondrial superoxide dismutase 2 mediates γ-irradiation-induced cancer cell invasion. 51(2), 1-10.

Kanno, Y., Into, T., Lowenstein, C. J., & Matsushita, K. (2008). Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF-β signalling. Cardiovascular Research, 77(1), 221-230. doi:10.1093/cvr/cvm049

Kay, A. M., Simpson, C. L., & Stewart, J. A. (2016). The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. Journal of Diabetes Research, 2016. doi:10.1155/2016/6809703

Klebanoff, S. J. (2005). Myeloperoxidase: friend and foe. J Leukoc Biol, 77(5), 598-625. doi:10.1189/jlb.1204697

Kooman, J. P., Kotanko, P., Schols, A. M. W. J., Shiels, P. G., & Stenvinkel, P. (2014). Chronic kidney disease and premature ageing. Nature Reviews Nephrology, 10(12), 732-742. doi:10.1038/nrneph.2014.185

Lee, K. M., Lee, E. O., Lee, Y. R., Joo, H. K., Park, M. S., Kim, C.-S., Jeon, B. H. J. I. j. o. m. s. (2017). APE1/Ref-1 inhibits phosphate-induced calcification and osteoblastic phenotype changes in vascular smooth muscle cells. 18(10), 2053.

Liu, H., Lu, Q., & Huang, K. (2010). Selenium suppressed hydrogen peroxide-induced vascular smooth muscle cells calcification through inhibiting oxidative stress and ERK activation. J Cell Biochem, 111(6), 1556-1564. doi:10.1002/jcb.22887

Luo, S., Lei, H., Qin, H., & Xia, Y. (2014). Molecular Mechanisms of Endothelial NO Synthase Uncoupling. Current Pharmaceutical Design, 20(22), 3548-3553. doi:http://dx.doi.org/10.2174/13816128113196660746

Luong, Trang T. D., Schelski, N., Boehme, B., Makridakis, M., Vlahou, A., Lang, F., Voelkl, J. (2018). Fibulin-3 Attenuates Phosphate-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Inhibition of Oxidative Stress. Cellular Physiology and Biochemistry, 46(4), 1305-1316. doi:10.1159/000489144

McGovern, A. P., de Lusignan, S., van Vlymen, J., Liyanage, H., Tomson, C. R., Gallagher, H., Jones, S. J. P. o. (2013). Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. 8(9), e74996.

Modaresi, A., Nafar, M., & Sahraei, Z. (2015). Oxidative stress in chronic kidney disease. Iranian Journal of Kidney Diseases, 9(3), 165-179.

Muteliefu, G., Shimizu, H., Enomoto, A., Nishijima, F., Takahashi, M., & Niwa, T. (2012). Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell senescence with upregulation of p53, p21, and prelamin A through oxidative stress. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 303(2), C126-C134. doi:10.1152/ajpcell.00329.2011

Radi, R., Rubbo, H., Bush, K., & Freeman, B. A. (1997). Xanthine Oxidase Binding to Glycosaminoglycans: Kinetics and Superoxide Dismutase Interactions of Immobilized Xanthine Oxidase–Heparin Complexes. Archives of Biochemistry and Biophysics, 339(1), 125-135. doi:https://doi.org/10.1006/abbi.1996.9844

Rastogi, R., Geng, X., Li, F., & Ding, Y. (2017). NOX activation by subunit interaction and underlying mechanisms in disease. Frontiers in Cellular Neuroscience, 10. doi:10.3389/fncel.2016.00301

Rawat, V., Bortolussi, G., Gazzin, S., Tiribelli, C., & Muro, A. F. (2018). Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018. doi:10.1155/2018/1801243

Satoh, K., Godo, S., Saito, H., Enkhjargal, B., & Shimokawa, H. (2014). Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species—With a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A—. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 73, 50-56. doi:https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.12.022

Shao, B., Zelnick, L. R., Wimberger, J., Himmelfarb, J., Brunzell, J., Davidson, W. S., Heinecke, J. W. (2019). Albuminuria, the High-Density Lipoprotein Proteome, and Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 39(7), 1483-1491. doi:10.1161/atvbaha.119.312556

Shioi, A., Ikari, Y. J. J. o. a., & thrombosis. (2018). Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. 25(4), 294-303.

Soskić, S. S., Dobutović, B. D., Sudar, E. M., Obradović, M. M., Nikolić, D. M., Djordjevic, J. D., . . . Isenović, E. R. (2011). Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure. Open Cardiovasc Med J, 5, 153-163. doi:10.2174/1874192401105010153

Sumimoto, H. (2008). Structure, regulation and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species (FEBS Journal (2008) 275, (3249-3277)). The FEBS journal, 275, 3249-3277. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06488.x

Sutra, T., Morena, M., Bargnoux, A.-S., Caporiccio, B., Canaud, B., & Cristol, J.-P. (2008). Superoxide production: A procalcifying cell signalling event in osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells exposed to calcification media. Free Radical Research, 42(9), 789-797. doi:10.1080/10715760802400766

Tsao, C. W., Pencina, K. M., Massaro, J. M., Benjamin, E. J., Levy, D., Vasan, R. S., Mitchell, G. F. (2014). Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 34(11), 2495-2500. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303916

Turinetto, V., & Giachino, C. (2015). Multiple facets of histone variant H2AX: a DNA double-strand-break marker with several biological functions. Nucleic Acids Research, 43(5), 2489-2498. doi:10.1093/nar/gkv061

Wei, R., Enaka, M., & Muragaki, Y. (2019). Activation of KEAP1/NRF2/P62 signaling alleviates high phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells by suppressing reactive oxygen species production. Scientific Reports, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-46824-2

Yamada, S., Taniguchi, M., Tokumoto, M., Toyonaga, J., Fujisaki, K., Suehiro, T., Kitazono, T. (2012). The antioxidant tempol ameliorates arterial medial calcification in uremic rats: Important role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Journal of Bone and Mineral Research, 27(2), 474-485. doi:https:// doi.org /10.1002/jbmr.539

Yilmaz, N., Simsek, N., Aydin, O., Yardan, E., Aslan, S., Eren, E., Buyukbas, S. (2013). Decreased paraoxonase 1, arylesterase enzyme activity, and enhanced oxidative stress in patients with mitral and aortic valve insufficiency. Clinical Laboratory, 59(5-6), 597-604. doi:10. 7754/ Clin.Lab.2012.120629

Zhang, H., Xu, H., Weihrauch, D., Jones, D. W., Jing, X., Shi, Y., Pritchard, K. A. (2013). Inhibition of myeloperoxidase decreases vascular oxidative stress and increases vasodilatation in sickle cell disease mice1[S]. Journal of Lipid Research, 54(11), 3009-3015. doi:https://doi.org/10.1194/jlr.M038281

VASKÜLER KALSİFİKASYON İLE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%4	%3	%3	%0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	iksadyayinevi.com İnternet Kaynağı	%1
3	Chu-Ting Hu, Yi-Duo Shao, Yi-Zhang Liu, Xuan Xiao, Zhe-Bin Cheng, Shun-Lin Qu, Liang Huang, Chi Zhang. "Oxidative stress in vascular calcification", Clinica Chimica Acta, 2021 Yayın	%1
4	dspace.uevora.pt İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	incras.ru İnternet Kaynağı	<%1
7	Elias D.F. Zachariae, Lili Hu, Steen Vang Petersen. "Extracellular superoxide dismutase	<%1

(SOD3): An antioxidant or prooxidant in the extracellular space?", Elsevier BV, 2020
Yayın

8	Yee Voan Teo, Miriam Capri, Cristina Morsiani, Grazia Pizza, Ana Maria Caetano Faria, Claudio Franceschi, Nicola Neretti. "Cell-free DNA as a biomarker of aging", Aging Cell, 2018 Yayın	<%1
9	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
10	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
11	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde
Eşleşmeleri çıkar Kapat