

Lokal Renin Anjiyotensin Sistemi: Fizyolojik ve Patofizyolojik Etkinliği

Local Renin-Angiotensin System: Physiologic and Pathophysiologic Effects

Kenan TURGUTALP¹, Ahmet Alper KIYKIM¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Mersin

Özet

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), sıvı ve elektrolit dengesine yaptığı etkilerle kan basıncını belirleyen ve koruyan en önemli fizyolojik sistemlerdendir. İlk kez 1898 yılında Tigerstedt ve Bergmann'ın renin molekülünü bulmasından bu yana RAS oldukça geniş bir biçimde çalışılmıştır. Anjiyotensin II (ATII), RAS'ın en fonksiyonel molekülüdür ve birçok biyolojik ve patobiyolojik süreçte etkin rol oynar. Sistemik dolaşımdaki RAS aktivitesinden başka farklı hücre ve dokularda RAS varlığı ve etkinliği de gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ile, intrakrin ya da "hücre içi" RAS olarak da bilinen lokal RAS'ın etkinliği gösterilmiştir. Prorenin/Prorenin reseptör/MAP kinaz aksı, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 ADE2/Anjiyotensin (1-7)/Mas reseptör aksı ve anjiyotensin IV/ATII/insulin-regulated aminopeptidaz gibi süreçler yakın zamanda tanımlanmıştır. Lokal RAS varlığının, bulunduğu doku ya da organda; hücre büyümesi, farklılaşması, çoğalması, apoptozisi, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu, doku inflamasyonu ve fibrogenezdeki fizyolojik ve patofizyolojik rollerine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Lokal RAS'ta renin dışındaki faktörlerin (kimaz, tonin vb.) bu sistemin düzenlenmesinde daha baskın olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, dolaşımdaki RAS üyeleri de, beyin dışındaki dokularda lokal RAS aktivitesine katkıda bulunmaktadır. Otokrin ve parakrin mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla organ spesifik tedavide yeni ufukların açılması muhtemeldir. Bu derleme ile sistemin karmaşıklaşmasına ve bu sistemi etkileyen ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle lokal RAS kavramı ve etkinliğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Renin-anjiotensin sistemi; anjiotensin II; anjiotensin dönüştürücü enzim 2; reseptör

Abstract

Renin-angiotensin system (RAS) is one of the most important physiological systems which determines and protects the blood pressure by its effects on fluid and electrolyte balance. Since the first identification of renin molecule by Tigerstedt and Bergmann in 1898, the renin-angiotensin system (RAS) has been extensively studied. Angiotensin II, the most dominant effector peptide of the RAS, regulates cellular growth in a wide variety of tissues in (patho)biological states. In addition to the circulating (endocrine) RAS, the existence of RAS in various tissues and diverse cells has also been known. Recent studies have provided evidence of a complete, local RAS within cells, described as an 'intracrine' or intracellular system. The prorenin/(Pro)renin receptor (PRR)/MAP kinase axis, the ACE2/Ang (1-7)/Mas receptor axis, and the Ang IV/AT II/insulin-regulated aminopeptidase axis also have recently been discovered. From the concept of local RAS, the effect of RAS on tissue and organ levels regardless from its systemic activity is understood. The evidence for physiological and pathophysiological effects of local RAS activities such as cell growth, differentiation, proliferation, apoptosis, and formation of reactive oxygen products, tissue inflammation and fibrogenesis is gradually accumulated. Local actors other than the renin (chymase, tonin, i.e.) are thought to be more important in the regulation of local RAS. On the other hand, the members of the circulating RAS contribute to the activity of local RAS in tissues with the exception of brain. A better understanding of the autocrine and paracrine mechanisms involved in the local RASs might direct future organ-specific therapy. With this review, it was aimed to attract more attention to local RAS concept and its effects because of the complexity of the system and more widely use of the drugs affecting it.

Key words: Renin-angiotensin system; angiotensin II; angiotensin-converting enzyme 2; receptor

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2011;4(1):1-6

Geliş Tarihi : 26.12.2011

Kabul tarihi : 09.02.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kenan Turgutalp Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, 33079 Mersin

Tel : 0324 337 4300

Faks : 0324 337 4305

E-posta : k.turgutalp@hotmail.com

Giriş

Renin Anjiyotensin Sistemi

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), hemen her homeostatik yapıya doğrudan ya da dolaylı olarak katkıda bulunsun da varlığını en çok hissettirdiği süreç, sıvı ve elektrolit dengesidir. Son yıllarda elde edilen verilerle; hem RAS ailesine yeni moleküller katılmış, hem lokal ve hücrel RAS kavramları ileri sürülmüş, hem de RAS'ın fizyolojik ve patofizyolojik etkinlik profilinin ne kadar geniş olduğu ortaya konulmuştur (1). Bu bağlamda, gerek RAS bloke edici ajanları kullanan hekimlerin, gerekse diğer uzmanlık alanında faaliyet gösteren hekimlerin bu sistemin klinik yansımaları hakkındaki bilgilerini güncellemeleri ve farkındalıklarını arttırmaları gerekmektedir.

Renin, küçük protein yapıları bir enzim olup böbreklerden jukstaglomerular hücrelerden salgılanmaktadır. Renin böbrekleri terk eder kan akımına karışır burada anjiyotensinojeni anjiyotensin I (Ang I)'e çevirir ki bu da akciğer damar endotelindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile hızlıca anjiyotensin II (Ang II)'ye çevrilir. Ang II için anjiyotensin tip 1 (AT₁) reseptörü ve anjiyotensin tip 2 (AT₂) reseptörü isimli birbirinden farklı en az 2 tane reseptör alt tipleri olduğu bilinmektedir. Anjiyotensin tip 3 (AT₃) ve anjiyotensin tip 4 (AT₄) reseptörlerinin varlığını göstermiş olsa da yeterince klonlama çalışmaları yapılmadığı için bu reseptör fonksiyonları hakkında bilgiler kısıtlıdır (1). Ang II; kardiyovasküler, renal, nöronal, endokrin, hepatik sistem üzerindeki fizyolojik etkilerinin hemen hemen tamamını AT₁ reseptörünün stimülasyonu ile gerçekleştirir. AT₁ reseptörü; kalp, böbrek, düz kas hücreleri, beyin, adrenal bez, plateletler, yağ dokusu ve plasentada yerleşmiştir (1). Ang II'nin iyi bilinen renal ve kardiyak etkilerinin hemen hemen tamamında AT₁ reseptörleri sorumlu tutulurken AT₂ reseptörlerinin fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir (1). Bunların haricinde anjiyotensin tip 4 (AT₄) reseptörleri Ang IV olarak bilinen Ang II (3-8)'i bağlar. Beynin işlevlerinden; kognitif, motor ve sensoryal fonksiyonlarda rol alır. Özellikle neokorteks, hipokampus, renal tubuler sodyum reabsorpsiyonunun inhibisyonu ve kardiyak hipertrofi ile ilişkisi gösterilmiştir. Kan damarlarında genişleme yaptığı da bildirilmiştir (1).

Lokal RAS

Lokal RAS kavramından, sistemik dolaşımdaki RAS aktivitesinden bağımsız olarak doku ve organ düzeyinde gözlenen RAS etkinliği anlaşılır. Lokal RAS varlığının, bulunduğu doku ya da organda; hücre büyümesi, farklılaşması, çoğalması, apoptozisi, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu, doku inflamasyonu ve fibrogenezdeki rollerine dair kanıtlar giderek artmaktadır (2,3). Geleneksel olarak, reninin RAS kontrolünde temel kontrol mekanizması olduğu görüşüne rağmen, lokal RAS'ta renin dışındaki faktörlerin bu sistemin aktivitesinde daha baskın olduğu düşünülmektedir. Örneğin aterosklerotik plak komplikasyonlarında, ADE aktivitesi belirleyicidir. Öte yandan, dolaşımdaki RAS üyelerinin dokuya alınması da

lokal RAS aktivitesine katkıda bulunmaktadır. Örneğin, dolaşımdaki renin moleküllü kalp hücrelerinde insülin benzeri büyüme faktörü-mannoz-6-fosfat reseptörlerine bağlanarak hücre içerisine alınmakta ve lokal etkinliğe katkıda bulunmaktadır (2). Böylece hem dolaşımdan dokuya geçen RAS üyeleri hem de lokal üretilen RAS üyeleri, karmaşık bir birliktelik ile lokal RAS aktivitesini belirler (1).

Aşağıda, lokal RAS'ın doku ve organlardaki konum ve etkinliğine değinilmiştir.

Göz ve RAS

İnsanda; renin mRNA'sı, biyolojik aktif ADE, anjiyotensinojen, Ang II ve Ang II'nin AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin gözdeki lokal varlığı kanıtlanmıştır. Dahası, Ang II'nin böbrekte olduğu gibi gözde de dolaşımdakinden birkaç kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (3). Lokal RAS'ın gözdeki en önemli fonksiyonu, kan dolaşımı ve göz içi basıncını düzenlemesidir (3). Renin ve ADE inhibitörleri göz içi basıncını düşürebilir (3). Bununla birlikte, gözdeki lokal RAS varlığı bu denli net iken, deneysel çalışmalarda veya RAS blokajı yapan ilaç kullanan gebelerin çocuklarında göz anormallığı rapor edilmemesi ilginçtir (3).

Diyabetik retinal hastalık patogenezinde, diğer faktörlerin yanısıra lokal RAS aktivitesinin de rolü büyüktür (4). Ang II dokuda; oksidan stres yaratan, damar geçirgenliğini arttıran ve inflamatuvar yanıtı indükleyen bir moleküldür. Ang II bu etkisini; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile gösterir. VEGF, diyabetik retinopatide mikroçevre hasarı ve neovaskülarizasyondan sorumlu tutulan faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda, Ang II'nin; retina, kalp ve böbrek endotelinde VEGF düzeyini ve etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (3,5). ADE inhibitörü tedavisinin lokal VEGF ve VEGF reseptör düzeylerini, Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5) ve eritropoietin gibi diğer patofizyolojik moleküllerin üretimini de olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (5,6). Dahası, ADE-inhibitörü kullanımı ile VEGF aracılı kan-retina bariyerinin yıkımı engellenebilmektedir (7).

Avrupada 15 ayrı merkezde 24 ay boyunca 20-59 yaş arasındaki non hipertansif Tip I diabetes mellituslu hastalarda yürütülen çok merkezli EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) çalışmasında ADE-inhibitörü olan lisinopril kullanımının diyabetik retinopati gelişimini hem azalttığını hem de ilerlemesini yavaşlattığını bildirmişlerdir (8). Bununla birlikte 37-75 yaş arası 1905 hastada yapılmış çok merkezli DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) çalışmasında da bir Ang II reseptör blokörü (ARB) olan kandesartanın diyabetik retinopatide iyileşme yaptığı ortaya konmuştur (9). Karşılaştırmalı bir çalışmada ise, losartan ve enalaprilin diyabetik retinopati

progresyonunu, sırasıyla %70 ve %65 oranında yavaşlattığı belirlenmiştir (10). Bir başka çalışmada, trandolapril alan grupta diyabetik retinopatide belirgin bir regresyon (%48) saptanırken, ADE-inhibitörü almayan ancak benzer kan basıncı kontrolü saptanmış olanlarda bu oranın anlamlı olarak düşük olması (%18), bu etkinliğin kan basıncından bağımsız olduğunu göstermektedir (11).

Pankreas ve RAS

Pankreas adacık hücrelerinde yapılan çalışmalarda; anjiyotensinojen, ADE, Ang II, AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin lokal varlığı gösterilmiştir. Pankreatik RAS'ın fetal gelişimdeki rolü bilinmemektedir. Lokal RAS özelliklerinin, tüm deney hayvanlarında benzer şekilde olmadığı görülmüştür (12). AT₁ reseptörlerinin spesifik olarak adacık β-hücreleri ve endotelde lokalize olduğu, dahası β-hücrelerinde sadece hücre membranında değil hücre içi sitoplazmada da bulunmaktadır (12). Bu yönüyle Ang II'nin β-hücrelerinde otokrin bir fonksiyonu olduğu da söylenebilir (12).

Pankreatik lokal RAS'ın ekzokrin fonksiyonlarla yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bikarbonatın ve sindirim enzimlerinin (amilaz ve lipaz) salgınlamında Ang II ve AT₁ reseptörlerinin öne çıkan bir önemi vardır (13). Pankreasın endokrin fonksiyonu ile lokal RAS etkinliği arasında da ciddi bağlantılar belirlenmiştir. Ang II, pankreatik adacık kanlanmasını azaltır ve yüksek kan glukozuna rağmen insülin salgınlamını engeller (14).

Pankreatik lokal RAS'ın; hipoksi, pankreatit, adacık hücre nakli, hiperlipemisi, pankreas kanseri ve pankreas endokrin tümörleri gibi değişik fizyolojik ya da patofizyolojik durumlarda aktifleştiği belirlenmiştir. Bu yanıtın altında yatan sorunu daha da körüklediği ve kötüleştirdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte lokal RAS aktifleşmesine sistemik RAS'ın ne ölçüde katıldığı bilinmemektedir (13).

Pankreatitle ilişkili inflamasyonda losartan kullanımının; pankreas dokusundaki oksidatif stresi ve inflamatur hasarlanmayı azalttığı, pankreatik mikrosirkülasyonda olumlu değişiklikler sağladığı ve pankreatite bağlı gelişecek akut akciğer hasarını da engelleyebileceği öne sürmüştür. Öte yandan kaptopril ve irbesartan kullanımının pankreas adacık kanlanmasını arttırdığı, insülin salgınlamını düzelttiği ve glukoz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir (15). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, hem ADE-inhibitörlerinin hem de ARB'lerin tip 2 diyabetes mellitus gelişim riskini sırasıyla %25 ve %23 oranında azalttığı gösterilmiştir (16).

Kemik ve RAS

Kemik doku oldukça özelleşmiş bir dokudur. Osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin birçok sitokin ve hormondan etkilendiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda normal kemik büyümesi esnasında RAS komponentlerinin eksprese olduğu gösterilmiştir (17). Ang II reseptörlerinin matür osteoblast ve osteoklastlardaki etkinliği oldukça düşük iken, maturasyon basamaklarında etkin olduğunu düşündürülen bulgular mevcuttur. Ang II; osteokalsin,

alkalen fosfataz ve tip I kollajeni baskılayarak osteoblast maturasyonunu ve mineralizasyon kapasitesini %50'ye kadar azaltabilmektedir. Ang II stimülasyonundan hemen sonra kemik diskleri içine kalsiyum alımının azaltılmaktadır (17).

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda kemik mineral yoğunluğunun (KMY) arttığı ve fraktür riskinin azaldığı öne sürülmüştür (17). Kemik RAS'ının kırık iyileşme sürecine katkısı hakkında çok az şey bilinmektedir. Garcia ve ark (17) kırıktan 2 hafta sonra endokondral kemik iyileşmesi esnasında AT₁, AT₂ reseptörleri ve ADE'nin eksprese olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte perindopril ile tedavi edilen hayvanlarda kırık gelişiminden 2-5 hafta sonra kontrol grubuna göre daha fazla periosteal kallus formasyonunun arttığı buldular (17). RAS'ın iskelet sistemindeki etkinliği netleştirildiğinde; osteoporoz, osteoartrit ve kemik metastazları gibi sorunların çözümüne yardımcı olacağı düşünülmektedir (18).

Kemik İliği ve RAS

Kemik iliği lokal RAS aktivitesinin; hemopoetik hücrelerin farklılaşması, proliferasyonu ve büyümesi üzerinde etkinliği vardır (19). Bu etki intrauterin hayatta başlar. Yapılan çalışmalarda; Ang I, Ang II, ADE, AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin, kemik iliğinin CD4(+), CD11b/c(+), CD45R(+) ve CD90(+) hücrelerinde bulunduğu belirlenmiştir. Renin ise kemik iliğinde CD4(+) hücreler hariç hemen tüm kemik iliği hücre tiplerinde bulunmaktadır. AT₁ reseptörleri insan CD34, CD38 lenfosit ve kemik iliği stromal hücrelerinde bulunmaktadır (19).

Lokal RAS'ın kemik iliği ya da hematolojik öncü hücreleri üzerindeki etkinliğinin AT₁ reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda Ang II'nin eksik olmasının anemiye neden olduğu, Ang II infüzyonu ile de hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (20). Eritroid progenitor stimülasyonunu normal insan eritropoezisinde burst forming unit-erythroid (BFU-E) kolonisi artışına neden olarak yorumlanmaktadır. Ang II'nin eritropoez üzerindeki bu etkisi losartan ile bloke edilir (20). Bu konuda ilginç gözlemlerden biri de böbrek nakli sonrası gelişen posttransplant eritrositoz gelişiminde RAS'ın etkinliği ve RAS blokajı ile bunun tersine döndürülmesidir (21).

Lokal RAS'ın kemik iliğinde, hematolojik neoplastik hastalıkların gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (22). Deneysel modellerde; ADE'nin lösemik kemik iliği içindeki lösemik blast hücrelerde, eritrolösemik hücrelerde (23), ve Hodgkin hastalığının lenf nodundaki makrofajlarda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (24). Ang II, blast formasyonunu arttıran NUP98-HOXA9 (Nucleoprotein98-homeobox protein Hox-A9) artışına neden olmaktadır (24). Lokal kemik iliği RAS'ı lösemik etkisini aynı zamanda JAK (Janus Kinaz)-STAT yolunu değiştirerek de göstermektedir (25). Bu yol trombopoetin, eritropoetin, granülosit-koloni-

stimüle faktör, granülosit-makrofaj stimüle faktörü içeren birçok hematopoetik sitokinlerin aktivitesini göstermek için kullandıkları yoldur (25). Ancak bu verilerin insanlardaki klinik önemi belirsizdir.

Aterosklerotik lezyon içinde saptanan enflamatuar hücrelerin başlıca kemik iliğinden orijin aldığını ve ateroskleroz gelişiminde kemik iliği RAS'ının önemli olduğunu ileri süren araştırmalar vardır (26).

Adipoz Doku ve RAS

Yapılan çalışmalarında insan ve hayvan adipoz dokularında tüm RAS ailesinin var olduğu gösterilmiştir (27). Ang II'nin adipoz doku için önemli bir büyüme faktörü olduğu ve obesitenin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Bunun yanında, insülin duyarlılığını sağlayan birçok adipokinin (adiponektin vb.) sentez ve salınımını baskılayarak, insülin direncine neden olmaktadır (28).

Obez ve hipertansif insanlarda ADE inhibitörleri ve ARB kullanımı ile kilo verilmesinin kolaylaşması, insülin duyarlılığının artışı ve insülin direnç gelişiminde azalma görülmesi bu verileri desteklemektedir (29). Yaşları 20-84 arasında değişen 4728 hastada yapılan CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) çalışmasında; kandesartanın amilodipine göre tip II diabetes oluşumunu daha önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada; RAS blokleri olan kandesartan ile özellikle hipertansiyonlu obez hastalarda yeni başlangıçlı tip II diabetes oluşumunun önemli derecede azaldığı görülmüştür (30). Ancak insanlarda kronik RAS blokajının adipoz doku ile ilgili ortaya koyduğu değişiklikler yeterince çalışılmamıştır.

Beyin ve RAS

Beyinde bulunan RAS komponentleri başlıca; anjiyotensinojen, renin, ADE, Ang I, Ang II, Ang III, Ang IV ile AT₁ ve AT₂ reseptörleridir ve sistemik RAS'tan bağımsızdır (31). Anatomik olarak Ang II ve reseptörleri serebrovasküler endotelial hücrelerde, sirkumventriküler organlarda ve kan beyin bariyerindeki nöronlarda lokalizedir. In situ hibridizasyon çalışmalarında renin reseptörlerinin ve renin mRNA'nın; subfornikal organ (SFO), paraventriküler nükleus, supraoptik nükleus, traktus solitarius nükleusunda (TSN) ve rostral ventrolateral medullada gibi beynin çeşitli bölgelerinde bulunduğu belirlenmiştir. Bu alanlarda; susama, su dengesi ve kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (32). Beyindeki Ang III, Ang II gibi biyolojik etkinliğe sahiptir. Ang III, özellikle hipofiz fizyolojisinde önemli rol oynar ve anti-diüretik hormon (ADH) sekresyonuna neden olur (33).

RAS'ın inflamatuvar yanıtı kötüleştirerek mitokondrial solunum zincirini bozduğu, oksidatif hasar oluşturduğu ve sonuç olarak Alzheimer hastalığı gelişiminde rolü olabileceği belirtilmektedir. Alzheimer hastalığı olan grupta hipokampal ADE aktivitesinde artış olduğu, buna karşılık perindopril ile tedavi edilen grupta hipokampal ADE aktivitesinde azalma olduğu, öğrenme ve hafıza

parametrelerinde düzelme olduğu görülmüştür. Ang II'nin bilinçle ilgili olumsuz etki oluşturması asetilkolin açığa çıkarması ile ilintilidir. ADE inhibitörleri Ang II oluşumunu azaltarak asetilkolinin bilinç fonksiyon bozukluğu yapmasını önler. Bu etki, antihipertansif etkilerinden bağımsızdır (34). Öte yandan bazı ADE inhibitörlerinin (kaptopril ve perindopril gibi) kan basıncı düşürücü etkileri santral RAS blokajı yapımlarından kaynaklanmaktadır (35,36).

Ang IV; hafıza, bilinç gelişi ve duysal ve motor işlevlerin gelişmesinde önemlidir. Son çalışmalarda Ang IV'ün geniş santral fonksiyonlara sahip olduğu, serebral iskemiye karşı koruyucu olduğu, antikonvülzan ve antiepileptik özelliğinin olduğu bildirilmektedir (37). Ang IV'ün bu etkisinin, AT₁ reseptörüne Ang II ile yarışmalı bağlanarak Ang II'nin etkisini bloke etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (37).

Renin reseptörlerinin beyin ve bilinç fonksiyonunun gelişmesinde önemi büyüktür ve bu reseptörlerinin mutasyonu X'e bağlı mental retardasyon ve epilepsi gelişimine neden olur (37). Bu mutasyonlardan dolayı Ang II oluşumunu sağlayan sinyaller bozulur ve mutasyon reseptörleri negatif etki göstererek nöronların farklılaşmasına yol açar. Son çalışmalarda temporal lobe epilepsili hastaların beyinlerinde RAS komponentlerinin arttığı görülmektedir (37). RAS'ın fonksiyonel olarak reseptör antagonistleri veya enzimatik yolla inhibe edilmesi, epileptik nöbetlerin meydana gelme sıklığını ve devamlılığını azaltmaktadır (38).

Meme ve RAS

Angiotensinojen, renin, ADE, AT₁ reseptör gibi RAS üyelerinin hem normal hem de kanserli meme bezi kanalları ve lobüllerindeki epitelyal hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (39). Bu epitelyal doku fibroblast ve myoepitelyal doku tarafından çevrelenmiştir. Bunlar pro-renin ve angiotensinojen mRNA'nın kontrolü altındadır (39).

Kanserli meme dokusunda normal meme dokusuna göre 10 kat daha fazla AT₁ ve AT₂ mRNA reseptör ekspresyonunun olduğu bildirilmiştir. Ang II'nin protein kinaz C, mitogen-activated protein kinase (MAPK) ve JAK II-STAT3 gibi proliferasyonla ilişkili multiple sinyal yollarının aktivasyonuna yol açarak meme kanseri hücre proliferasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Ang II'nin bu etkisinin ARB ile kısmen ortadan kaldırıldığı bilinmektedir (39). Çeşitli hayvan modellerinde ADE inhibitörlerinin, anti-tümör aktivitesinin yanında antianjiyojenik aktivitesinin de olduğu gözlenmiştir (40). Ang II sadece ADE tarafından değil diğer bazı enzimler tarafından da meydana getirildiği için tek başına ADE inhibitörü kullanımı kanser hücreleri üzerindeki Ang II'nin etkisinin bloke edilmesi için yetersiz kalır. Buna karşılık ARB'lerin ADE inhibitörüne göre daha etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (40). ADE

inhibitörlerinin uzun süre kullanımının kanserin büyümesini sınırlayabileceği konusunda soru işaretleri olmasına rağmen genel olarak ARB ve ADE inhibitörlerinin metastaz, tümör büyüklüğü ve anjiyogenezisi azaltılabileceği ileri sürülmektedir (39).

Sonuç olarak, RAS'ın; sanılanın aksine daha geniş, organizmada hemen tüm doku ve organlarda fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Sistemik etkinliği yanı sıra lokal varlığı da birçok fizyolojik ve patofizyolojik sürecin seyrine katkıda bulunmaktadır. Lokal RAS aktivitesinde, beyin dokusu dışındaki dokularda sistemik RAS komponentleri de ihmal edilemez bir etkinliğe sahiptir.

Kaynaklar

- de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52(3):415-72.
- Saris JJ, Derckx FH, Lamers JM, Saxena PR, Schalekamp MA, Danser AH. Cardiomyocytes bind and activate native prorenin: role of soluble mannose 6-phosphate receptors. *Hypertension* 2001;37(2):710-5.
- Vaajanen A, Vapaatalo H. Local ocular renin-angiotensin system-a target for glaucoma therapy? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109(4):217-24.
- Clermont A, Bursell SE, Feener EP. Role of the angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of diabetic retinopathy: effects of blood pressure control and beyond. *J Hypertens Suppl* 2006;24(1):S73-80.
- Kim HW, Kim JL, Lee HK, Hur DY, Yun IH, Kim SD. Enalapril alters expression of key growth factors in experimental diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2009;34(11):976-87.
- El Hasnaoui-Saadani R, Pichon A, Marchant D, Olivier P, Launay T, Quidu P, Beaudry M, Duvallet A, Richalet JP, Favret F. Cerebral adaptations to chronic anemia in a model of erythropoietin-deficient mice exposed to hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296(3):R801-11.
- Kim JH, Kim JH, Yu YS, Cho CS, Kim KW. Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29(3):621-8.
- The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351(9095):28-31.
- Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N; DIRECT Programme Study Group. DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;18: 372(9647):1385-93.
- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51.
- Ruggenti P, Iliev I, Filipponi M, Tadini S, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Cravedi P, Trevisan R, Bossi A, Remuzzi G. Effect of trandolapril on regression of retinopathy in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the benedict trial. *J Ophthalmol* 2010;2010:106384. doi: 10.1155/2010/106384.
- Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007;580(1):31-7.
- Tsang SW, Cheng CHK, Leung PS. The role of the pancreatic renin-angiotensin system in acinar digestive enzyme secretion and in acute pancreatitis. *Regul Pept* 2004;119(3):213-9.
- Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia* 2004;47(2):240-8.
- Huang Z, Jansson L, Sjöholm A. Pancreatic islet blood flow is selectively enhanced by captopril, irbesartan and pravastatin, and suppressed by palmitate. *Biochem Biophys Res Comm* 2006;346(1):26-32.
- Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5):821-6.
- Garcia P, Schwenzer S, Slotta JE, Scheuer C, Tami AE, Holstein JH, Histing T, Burkhardt M, Pohlemann T, Menger MD. Inhibition of angiotensin-converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation – role of a local renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol* 2010;159(8):1672-80.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with betablockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006;24(3): 581-9.
- Haznedaroglu IC, Tuncer S, Gursoy M. A local reninangiotensin system in the bone marrow. *Medical Hypotheses* 1996;46(6):507-10.
- Strawn WB, Richmond RS, Ann TE, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br J Haematol* 2004;126(1):120-6.
- Haznedaroglu IC, Ozturk MA. Towards the understanding of the local hematopoietic bone marrow renin-angiotensin system. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(6):867-80.
- Aksu S, Beyazit Y, Haznedaroglu IC, Kekilli M, Canpinar H, Misirlioğlu M, Uner A, Tuncer S, Sayinalp N, Büyükaşık Y, Goker H, Ozcebe OI. Enhanced expression of the local haematopoietic bone marrow reninangiotensin system in polycythemia rubra vera. *Journal of International Medical Research* 2005;33(6): 661-7.

23. Koca E, Haznedaroglu IC, Acar K, Beyazit Y, Aksu S, Misirlioglu M, Tuncer S, Sayinalp N, Ozcebe OI, Uner A. Reninangiotensin system expression in the K562 human erythroleukaemic cell line. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2007; 8(3):145-7.
24. Koca E, Haznedaroglu IC, Uner A, Sayinalp N, Saglam AE, Goker H, Ozcebe OI. Angiotensin converting enzyme expression of the lymphoma-associated macrophages in the lymph nodes of Hodgkin's disease. *Journal of the National Medical Association* 2007;99(11):1243-7.
25. Haznedaroglu IC, Beyazit Y. Pathobiological aspects of the local bone marrow renin-angiotensin system: a review. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2010;11(4):205-13.
26. Fukuda D, Sata M. Role of bone marrow reninangiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis, *Pharmacology and Therapeutics* 2008;118(2):268-76.
27. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, Sardu C, Gatti C, Camilloni MA, Guerrieri M, Mantero F. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens* 2002;15(5):381-8.
28. Hattori Y, Akimoto K, Gross SS, Hattori S, Kasai K. Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinemia in rats. *Diabetologia* 2011;54(9):2475. doi: 10.1007/s00125-011-2159-8.
29. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23(3):463-73.
30. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial (CASE-J Ex). *Hypertension*. 2008;51(2):393-8.
31. Lavoie JL, Cassell MD, Gross KW, Sigmund CD. Localization of renin expressing cells in the brain, by use of a REN-eGFP transgenic model. *Physiol Genomics* 2004;16(2):240-6.
32. Contrepas A, Walker J, Koulakoff A, Franek KJ, Qadri F, Giaume C, Corvol P, Schwartz CE, Nguyen G. A role of the (pro)renin receptor in neuronal cell differentiation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(2):R250-7.
33. Ardaillou R. Active fragments of Ang II: enzymatic pathways of synthesis and biological effects. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1997;6(1):28-34.
34. Hou De-Ren, Wang Yan, Zhou Lin, Chen Kun, Tian Yi, Song Zhi, Bao J, Yang QD. Altered angiotensin-converting enzyme and its effects on the brain in a rat model of Alzheimer disease. *Chin Med J* 2008;121(22):2320-3.
35. Mao C, Shi L, Xu F, Zhang L, Xu Z. Development of fetal brain renin-angiotensin system and hypertension programmed in fetal origins. *Prog Neurobiol* 2009;87(4):252-63.
36. Ellul J, Archer N, Foy CM, Poppe M, Boothby H, Nicholas H, Brown RG, Lovestone S. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;78(3):233-9.
37. Stragier B, De Bundel D, Sarre S, Smolders I, Vauquelin G, Dupont A, Michotte Y, Vanderheyden P. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Failure Rev* 2008;13(3):321-37.
38. Pereira MG, Becari C, Oliveira JA, Salgado MC, Garcia-Cairasco N, Costa-Neto CM. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Prevents Seizures in A Rat Model of Epilepsy. *Clinical Science* 2010;119(11):477-82.
39. Herr D, Rodewald M, Fraser HM, Hack G, Konrad R, Kreienberg R, Wulff C. Potential role of renin-angiotensin-system for tumor angiogenesis in receptor negative breast cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):418-25.
40. Tahmasebi M, Barker S, Puddefoot JR, Vinson GP. Localisation of renin-angiotensin system (RAS) components in breast. *Br J Cancer* 2006;95(1):67-4.