

ADRENOMEDULLİN: YENİ BİR DÜZENLEYİCİ PEPTİD

Dr. Süleyman KALMAN (*)

Gülhane Tıp Dergisi 44 (4) : 472-474 (2002)

ÖZET

Adrenomedullin (ADM), 52 aminoasitten oluşan yüzük yapısında ve ilk defa insan feokromositoma hücrelerinden izole edilmiş bir peptiddir. ADM vazodilatör ve natriüretik etkilerini haberci siklik adenosin 3'-5'-monofosfat (cAMP), nitrik oksit ve böbrek prostoglandin sistemi üzerinden yapar. ADM immunreaktivitesi ve geni kalp-damar sistemi, akciğerler, böbrekler, sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi ve endokrin sistemler başta olmak üzere organizmada birçok dokuya yayılmıştır. ADM aynı zamanda damar endotelinden ve düz kas hücrelerinden de sentez ve sekrete edilmektedir. Son dönemde ADM'nin sıvı-elektrolit dengesi ile kardiyovasküler sistem ve nefroloji alanındaki düzenleyici etkileri kanıtlanmakla birlikte farklı fizyolojik ve fizyopatolojik koşullardaki önemi- ni belirlemek açısından ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler : Adrenomedullin, Proadrenomedullin, Kalsitonin Gen İlişkili Peptid.

SUMMARY

Adrenomedullin: A New Regulator Peptide

Adrenomedullin (ADM), a 52-amino acid ringed-structure peptide with C-terminal amidation, which was originally (first) isolated from human pheochromocytoma. ADM mediates vasodilatory and natriuretic properties through the second messenger cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP), nitric oxide and the renal prostaglandin system. ADM immunoreactivity and its gene are widely distributed in cardiovascular, pulmonary, renal, gastrointestinal, cerebral and endocrine tissues. ADM is also synthesized and secreted from vascular endothelial and smooth muscle cells. Current evidence suggests that ADM plays an important role in fluid and electrolyte homeostasis and cardiorenal regulation, however further investigations are required to address the importance of ADM under various physiological and pathophysiological conditions.

Key Words : Adrenomedullin, Proadrenomedullin, Calsitonin Gene Related Peptide.

Reprint Request : Dr. Süleyman KALMAN, GATA ocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD ocuk Nefrolojisi BD, 06018 Etlik-ANKARA

Kabul Tarihi : 09.07.2002

GİRİş

Yeni bir düzenleyici peptid olarak Adrenomedullin (ADM), bazı peptidlerin trombosit cAMP düzeylerine etkisi araştırılırken feokromositoma hücrelerinden elde edilmiştir. Adrenal medul- ladan türediği için adrenomedullin denilen bu peptid hakkında ilk makale 1993 yılında sadece onun belirlenmesi ile ilgili değil aynı zamanda vazodilatör etkisini de tanımlayacak biçimde dolaşımdaki ADM'yi ölçmek suretiyle yayımlanmıştır. Sonraki yıllarda birçok klinik durumda ADM düzeyleri ölçülmüş, ilk ADM reseptörleri tanımlanmış ve endokrinoloji başta olmak üzere tıbbın bir çok alanında araştırmalar yapılmıştır (1,2,3).

Adrenomedullinin yapısı ve sentezi: İnsan ADM'i 52 aminoasitten oluşan ve 16 ve 21. bölümlerinde tek bir disülfid köprüsü ile bağlanan ve karboksi terminalinde aminlenmiş tirozin içeren bir peptiddir. **Kalsitonin gen ilişkili peptid** (CGRP) ile benzerlik göstermesi nedeniyle kalsitonin, CGRP, amilin peptid ailesine eklenmiştir. ADM büyükçe bir öncül molekülün bir parçası olarak sentezlenir, 185 aminoasitten oluşan bu yapıya **proadrenomedullin** (PAMP) denilir. Gen lokusu 11. kromozomda yerleşmiştir ve bir çok dokuda saptanmıştır. Adrenal medulla, kardiyak ventrikül, böbrekler ve akciğerler bunlardan ilk tanımlananlarıdır. Böylece bu peptidin nitrik oksit (NO) ve endotelin ile birlikte vasküler endotel hücrelerinin salgısal bir ürünü olduğu kabul edilmektedir (1,2).

Dolaşımdaki adrenomedullin: Yüksek frekanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile gösterilen immunoreaktif ADM'nin insan plazmasındaki gerçek ADM düzeyini gösterdiği kabul edilmektedir. Böylece, plazma ADM düzeylerinin 1-10 pikomol (pM) arasında olduğu, cinsiyet ve yaş farkından etkilenmediği kabul edilmiştir (4). Ancak Hata ve arkadaşları (5) normal aralığın çok üzerinde ADM değerleri saptamışlardır (13.7±6.7 ve 61.2±7.9 pM). Sonuç olarak plazma ADM düzeyleri için henüz belirlenmiş kesin bir referans değeri yoktur (6).

Hastalıklarda dolaşımdaki ADM düzeyleri: ADM düzeyleri birçok farklı hastalık durumunda llmştir. Esansiyel hipertansiyonda plazma ADM düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum yük-

sek plazma ADM düzeylerinin kan basıncını düzenlemedeki önemine işaret etmektedir (7). Sirozda hastalığın şiddeti ile orantılı olarak giderek artan ADM düzeyleri saptanmıştır. Bu hastalıkta renin-angiotensin-aldosteron konsantrasyonları ile ADM arasında pozitif korelasyon saptanırken, glomerüler filtrasyon hızı, kreatininin klerensi ve sodyum ekskresyonu arasında negatif korelasyon bulunmuştur ve ADM'nin hepatik sirozdaki hemodinamik değişikliklerde rol oynadığı ve asit oluşumunda etkili olduğunu düşünülmüştür (8). Septik şokta da ADM düzeylerinde belirgin artış gösterilmiştir. Bu durum ADM'nin septik şokun patofizyolojisinde anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (9). Ayrıca preeklampsili gebelerin amnion sıvılarında ADM konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (5).

Metabolik klerensi ve farklı biyolojik sıvıların da adrenomedullin: Plazma membran enzimlerinden metalloproteinazlar ve aminopeptidaz ADM'yi parçalamaktadır. Periferik plazma dışında idrarda, insan sütünde, beyin-omurilik sıvısında, tükürük, amnion sıvısı, ter ve umbilikal ven kanında ADM saptanmıştır (1-3).

Adrenomedullinin etkileri: ADM ilk tanımlandığında kardiyovasküler etkileri tanımlanmıştı ancak daha sonraki araştırmalar sadece basit bir vazodilatör olmadığını ve ADM'nin hücre büyümesi ve farklılaşmasından hormon sekresyonunun düzenlenmesine ve antibakteriyel etkilere varıncaya dek geniş bir çerçevede etkileri olduğunu göstermiştir

Vasküler etkileri: Rat, koyun ve insanlarda intravenöz ADM infüzyonunun güçlü bir hipotansiyon oluşturduğu, bunu da esasen damarlarda nitrik oksit (NO) üretimi aracılığı ile yaptığı gösterilmiştir. ADM'nin ani ya da sürekli uygulanmaları belirgin derecede total periferik direncin azalması ile birlikte kan basıncında düşme yapmaktadır. Bu durum artmış kalp hızı, kardiyak output ve atım hacmi ile birlikte Hipoksi durumlarında vazodilatör etki NO üretiminden daha çok prostoglandin sentezi aracılığıyla olmaktadır (10).

Büyüme ve gelişmeye etkileri: ADM'nin ilk önce adrenal tümör hücreleri ve sonra da pulmoner tümörlerde gösterilmesi hem tümoral hem de normal hücrelerde otokrin ve parakrin bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Özellikle ratlarda ADM'nin DNA sentezi ve hücre proliferasyonu üzerine etkileri, onun siklik-AMP yoluyla güçlü bir antiproliferatif etkisi olduğunu ortaya koymuştur (11). Yine de, ADM'nin vasküler hücrelerdeki vazodilatör ve büyümeyi inhibe eden etkilerinin endotelin ve angiotensin II'nin vazokonstrüktör/proliferatif etkilerine karşıt olup olmadığının ileri çalışmalarla belirlenmesi gerekmektedir (12).

Endokrin etkileri: ADM'in hipofiz üzerine etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiştir ve ADM ön hipofizde doza bağımlı olarak ACTH salınımını inhibe etmektedir. Adrenal bezde ADM belirgin olarak aldosteron üretimini inhibe etmekte ayrıca medulla hücrelerinden de bol miktarda ve nikotinik reseptör uyarımına yanıt olarak katekolaminlerle birlikte salgılandığı belirlenmiştir. Ratlarda pankreas adacık hücrelerinde insulin sekresyonunu uyarıcı etkileri vardır (1).

Böbrek fizyolojisine etkileri

Renal damarlar üzerine olan etkileri: Damar tonusu düzenleme konusunda potent bir vazodilatör olan ADM, konsantrasyona bağımlı olarak böbrek arterlerinde vazodilatasyon yapmaktadır. Bu etkisi endotelyumu sağlam olan arterlerde daha güçlüdür. Yapılan çalışmalar bunu endotelial hücreler aracılığı ile NO'ya bağımlı olarak yaptığını ortaya koymuştur. Adrenomedullin uygulanması kalp hızı ve arteriyel kan basıncını etkilemeksizin, renal kan akımını, idrar çıkışını, glomerüler filtrasyon hızını, idrar sodyum atılımını doza bağımlı yolla artırır ki bu preglomerüler ve postglomerüler arteriyolar etkisini göstermektedir. ADM'nin renal medulla kanallarında saptanması bu dokularda su için oluşturduğu artmış geçirgenlik ile ilgilidir (13).

Natriüretik etkileri: ADM'in intrarenal infüzyonu belirgin diüretik ve natriüretik yanıtı yol açar. Bu durum artmış GFR ile birlikte azalmış sodyum reabsorpsiyonu yapmaktadır. ADM prostoglandin sentezinin inhibisyonunu tamamen ortadan kaldırarak natriüreti uyarmaktadır. ADM'ye renal yanıt NO sentezinin inhibisyonu ile zayıflatılabilir. Bu durum ADM'nin vazodilatör, diüretik ve natriüretik etkilerinin endogen NO salınım aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir (14).

Mezangiyal hücre proliferasyonuna etkileri: ADM, mezangiyal hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir ve trombosit türevi growth faktör (PDGF) ile uyarılmış mitogen aktive edici protein kinazın (MAPK) aktivasyonunu azaltmaktadır. Bütün bunlar ADM'nin mezangiyal hücre mitogenezini baskıladığını göstermektedir. Mezangiyal hücrelerde endothelin-1'in uyardığı MAPK aktivasyonunu da inhibe eder. Adrenomedullinin mezangiyal hücre supresyonunu, cAMP protein kinaz-A (PKA) yolu ile yaptığı, MAPK inhibisyonu ile birlikte, makrofaj infiltrasyonunu, mezangiyal hücrelerde reaktif oksijen metaboliti üretimini azalttığı saptanmıştır. ADM aynı zamanda mezangiyal hücre biyolojisinde önemli bir yere sahiptir ve mezangiyal hücre kontraksiyonunu düzenleme yeteneğindedir. Böylece araştırmacılar ADM'nin glomerül üzerindeki immuno-enflamatuar zedelen-

meve karşı sitoprotektif otokoid bir ajan olarak görev yaptığını ileri sürmüşlerdir. Proenflamatuar sitokinler olan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) ve İnterlökin-1-beta (IL-1 β)'nın ADM ile mezangiyal hücrelerde etkileşime girdiği böylece lokal hücrelerden ve makrofajlardan serbest radikal oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (15).

Renin salınımı üzerine etkileri: Hayvan deneylerinde intravenöz ADM uygulanması ortalama arteriyel kan basıncında azalma ile sonuçlanmakta ve plazma renin aktivitesi artmaktadır. Jukstaglomerüler hücreler üzerinde ADM'nin renin sekresyonu ve renin gen ekspresyonuna etkileri araştırılmıştır. İzole edilmiş perfüze rat böbreğinde renin salınımı ADM ile doza bağımlı olarak artmıştır. ADM renin sekresyonunun ve renin gen ekspresyonunun otokrin ve/veya parakrin uyarıcı faktörü olarak görev yapmaktadır (16). Öte yandan ADM'nin sürekli infüzyonunun hipotansif etkileriyle birlikte plazma renin aktivitesini düşürdüğü şeklinde de çalışmalar vardır (17).

SONUÇ

Adrenomedullin çok güçlü vazorelaksan etkileri yanında antiproliferatif, natriüretik ve diüretik etkileriyle kalp-damar ve böbrek hastalıkları başta olmak üzere tıbbın birçok alanında yeni araştırma alanları ile patogenezi, tanı ve tedavide yeni ufuklar açması kuvvetle olası bir peptid olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hinson, J.P., Kapas, S., Smith, D.M.: Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*, 21:138-167, 2000.
2. Jougasaki, M., Burnett, Jr J.C.: Adrenomedullin as a regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant* 15: 293-295, 2000.
3. Kapas, S., Martinez, A., Cuttitta, F., Hinson, J.P.: Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal glomerulosa. *J Endocrinol* 156: 477-484, 1998.
4. Cameron, V.A., Fleming, A.M.: Novel sites of adrenomedullin gene expression in mouse and rat tissues. *Endocrinology* 53: 979-985, 1998.

5. Hata, T., Miyazaki, K.: Adrenomedullin in pre-eclampsia. *Lancet* 351: 676-677, 1998.
6. Kangawa, K., Kitamura, K., Minamino, N., et al.: Adrenomedullin: a new hypotensive peptide. *J Hypertens* 14 suppl (5): 105-110, 1996.
7. Kohno, M., Hanehira, T., Kano, H., et al.: Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension* 27: 102-107, 1996.
8. Guevara, M., Gines, P., Jimenez, W., et al.: Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 114: 336-343, 1998.
9. Nishio, K., Akayi, Y., Murao, Y., et al.: Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 25: 953-957, 1997.
10. Eguchi, S., Hirata, Y., Iwasaki, H., et al.: Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 135: 2454, 1994.
11. Martinez, A., Miller, M.J., Unsworth, E.J., et al.: Expression of adrenomedullin in normal human lung and in pulmonary tumors. *Endocrinology* 136: 4099-4105, 1995.
12. Imai, T., Hirata, Y., Iwashina, M., Marumo, F.: Hormonal regulation of rat adrenomedullin gene in vasculature. *Endocrinology* 136: 1544-1548, 1995.
13. Hirata, Y., Hayakawa, H., Suzuki, Y., et al.: Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilatation in the rat kidney. *Hypertension* 25: 790-795, 1995.
14. McGregor, D., Troughton, R.W., Frampton, C., et al.: Hypotensive and natriuretic actions of adrenomedullin in subjects with chronic renal impairment. *Hypertension* 37:1279-1284, 2001.
15. Chini, E., Chini, C.C.S., Bolliger, C., et al.: Cytoprotective effects of adrenomedullin in glomerular cell injury: Central role of cAMP signaling pathway. *Kidney Int* 52: 917-925, 1997.
16. Kita, T., Kitamura, K., Kuwasako, K., Kawamoto, M., Eto, T.: Short-term modulation of the renin-angiotensin system does not alter plasma adrenomedullin concentrations in humans. *J Hypertens* 16: 2057-2062, 1998.
17. Isumi, Y., Shoji, H., Sugo, S., et al.: Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 139: 838-846, 1998.