

PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRLERİ VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ İNHİBİTÖRLERİ

Oya Daut KADAİFCI^a, Özden VURAL^b, Kadir KAYMAK^c

ÖZET

Plazminojen ve plazmin, aktivatörleri ve inhibitörleri ile birlikte, fibrinolitik enzim sistemini oluştururlar. Fizyolojik fibrinoliz, dolaşımda ve tromboz bölgesinde, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörlerinin hem miktarı, hem de aktiviteleri ile kontrol edilmektedir. Normal insan plazmasında iki farklı plazminojen aktivatörü (t-PA ve u-PA) ve inhibitörleri (PAI-1, PAI-2 ve Proteaz neksin 1) tanımlanmıştır; ancak halâ bu enzimlere ait yeterli veriler yoktur.

Anahtar Kelimeler: Plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü.

SUMMARY

PLASMINOGEN ACTIVATORS AND PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITORS

Plasminogen and plasmin, together with activators and inhibitors of the process, comprise the fibrinolytic enzyme system. Physiologic fibrinolysis is controlled by both the quantities and activities of plasminogen activators and their inhibitors in the circulation and at the site of thrombosis. In normal human plasma two distinct plasminogen activators (t-PA and u-PA) and their inhibitors (PAI-1, PAI-2 and Protease nexin 1) have been identified, but still available data on these enzymes are lacking.

Key Words: Plasminogen activators, plasminogen activator inhibitors.

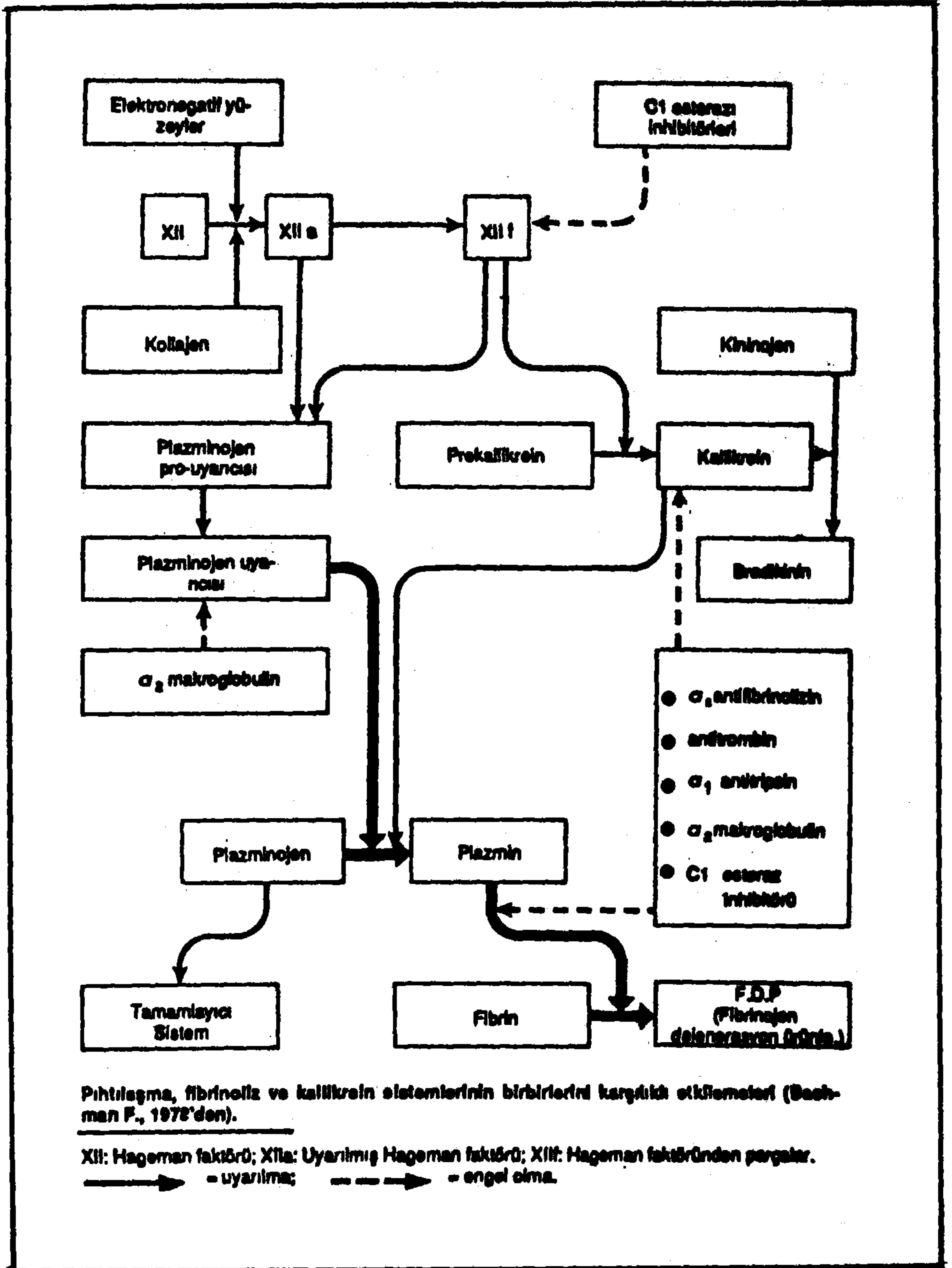
GİRİŞ

Normal hemostaz gelişimi sırasında organizmada oluşan fibrinin eritilmesi, fibrinolitik sistem (plazminojen-plazmin sistemi) tarafından sağlanır (1) (Şekil 1). Fibrinolitik enzim sisteminin temeli plazminojenden plazminin oluşmasıdır; ilk basamakta molekülün -NH₂ terminalinden molekül ağırlığı 7000 olan peptid ve proteazlar ayrılır, ikinci basa-

a T.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Uzm. Dr.

b T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Prof. Dr.

c T.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Doç. Dr.



Şekil 1. Fibrinolitik Sistem (Plazminojen-Plazmin Sistemi).

makta molekülün merkezindeki arginil-valin bağı ayrılır (2, 3, 4). Bu reaksiyonları gerçekleştiren ajanlara plazminojen aktivatörleri denir. Plazminojen aktivatörleri (PA) ve plazminojen aktivatörü inhibitörleri (PAI), fibrinolizi kontrol eden serin proteazlardır (5, 6). Fibrinolitik sistem aktive olunca, aynı anda spesifik ve nonspesifik plazminojen aktivatörü inhibitörlerinin de düzeyleri artarak plazminojen aktivatörlerini ya yıkıma uğratırlar ya da aktif bölgelerini inhibe ederler (3), böylece fibrinoliz olayı regüle edilir.

Plazminojen Aktivatörleri

Plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine çeviren, fibrinoliz, hücre göçü, doku harabiyeti ve tümör hücresi yayılımı gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan heterojen bir madde grubudur; biyokimyasal özellikleri tam olarak belirlenememiş olan bu pretolitik enzimler hem normal, hem de tümör kaynaklı çok çeşitli hücrelerden salgılanmaktadır (7, 8, 9, 10). İlk olarak Todd (1959) ve Warren (1963), dolaşımdaki bu enzimlerin kaynağının vasküler endotelial bölgelere lokalize olabileceğini belirtmişlerdir (11).

Hücrelerin lizozomlarında ve damar endotelinde yoğunlaşmış olan plazminojen aktivatörleri normalde plazmada eser miktarda bulunmaktadır. Bu aktivatörlerin, endotelden kaynaklanıp dolaşıma girdikleri ve burada geçici bir süre kalıp karaciğer tarafından hızla uzaklaştırıldıklarına dair kanıtlar vardır (8).

Plazminojen aktivatörlerinin sentez ve salınımını düzenleyen faktörlerin büyük ölçüde bilinmemesine rağmen, eikosanoidler, vazoaaktif aminler, trombin, endotoksin, tiroid hormonu ve insülinin bu düzenlemede yer alabilecekleri bildirilmiştir (12). Hayvan deneylerinden elde edilen bilgiler, plazminojen aktivatörü salınımında vazoaaktif değişikliklerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (11).

Bugüne kadar iki tip plazminojen aktivatörü saptanmıştır: doku tipi (t-PA) ve ürokinaz tip (u-PA) (7, 13, 14, 15, 16). Her ikisi de birer serin proteaz olan bu moleküller, farklı kromozomlarda yerleşmiş farklı genlerin ürünleridir (17, 18). Moleküler ağırlıkları, immünolojik reaktiviteleri, amino asit dizileri ve fonksiyonları yönünden de birbirlerinden ayrılırlar (7, 17, 19).

t-PA, trombolizisde yer alır ve başlıca fizyolojik rolü damarları fibrin birikiminden korumaktır (5,14,20,21). t-PA'nın başta damar duvarı

endoteli olmak üzere, lökositler ve trombositlerden de salındığı gösterilmiştir (8, 22) ve kanda t-PA artışının fibrinolitik aktiviteyi artırdığı, bu artışın ise sadece fibrin varlığında gerçekleştiği saptanmıştır (5, 23, 24, 25); zira t-PA plazminojeni fibrin varlığında aktive etmektedir (26).

Grimaudo ve ark. t-PA aktivitesinde diüurnal bir ritmin bulunduğunu ve öğleden sonraları bu aktivitenin arttığını bildirmişlerdir (13). PGE₁'in de, t-PA'nın fibrinolitik etkinliğini artırdığı (27) ve bazı over ve uterus kanserlerinde kan t-PA düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (28).

u-PA'nın iki türü bulunmaktadır: doğal şekli olan yüksek moleküler ağırlıklı u-PA veya UK-2 (54 kD) ve bu yüksek moleküler ağırlıklı u-PA'dan bir proteoliz sonucu oluşan düşük moleküler ağırlıklı u-PA veya UK-1 (32 kD) (26).

u-PA, fibrin olmaksızın plazminojeni doğrudan aktive etmektedir ve çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlardaki doku harabiyeti sırasında ekstrasellüler matriks proteinlerinin yıkımında anahtar bir enzim olduğu ileri sürülmektedir (7, 26); ancak u-PA'nın kesin etkilerine dair mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (14).

Ürokinaz idrardan izole edilmiş bir plazminojen aktivatörüdür ve arginil-lizin bağı kırar; böbrekte sentezlendiğine dair bazı kanıtlar vardır (2, 3, 8).

Plazminojen aktivatörü yapımındaki anomalilerin bazı deneysel ve insandaki kanser tipleriyle ilişkisi olduğu, ürokinazın malign dokularda da yapıldığı ileri sürülmektedir (14, 29). Tümör içindeki transforme olmuş epitel hücrelerinin özellikle ürokinaz salgıladıkları düşünülmektedir (14). Hansen ve ark. bazı tümör hücre tiplerinde u-PA reseptörünü tanımlamışlardır (15). Kolon kanseri ve kolon poliplerinde u-PA aktivitesinin arttığı ve yüksek moleküler ağırlıklı u-PA'nın reseptöre bağlanmasının hücre profilerasyonunu artırdığı gözlenmiştir (16).

Bu iki spesifik plazminojen aktivatörünün dolaşımdaki aktivitelerinin, dolaşımdaki plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyleri ve aktiviteleri ile henüz tam olarak tanımlanmamış bir plazma faktörü olan plazminojen aktivatör-bağlayıcı protein ile kontrol edildiği kabul edilmektedir (12).

Plazminojen Aktivatörü İnhibitörleri

Plazmada bulunan alfa-2-makroglobülin, alfa-1-antitripsin, inter-alfa-tripsin inhibitörleri, ATIII-Heparin kompleksi ve C1 esteraaz inhibitörü gibi proteinlerin plazmin üzerinde kuvvetli inhibitör etkileri vardır; ancak bunlar spesifik değildir (2). Spesifik plazminojen aktivatörü inhibitörleri, plazminojen aktivatörlerinin aktivitesini kontrol eden ve genetik ve immünolojik olarak üç farklı tipe ayrılabilen serin proteaz inhibitörleridir (6, 10, 19). Bunlar; PAI-1, PAI-2 ve proteaz neksindir (6).

PAI-1, 54.000 molekül ağırlığında, geni 7. kromozoma yerleşmiş olan, hem u-PA hem de t-PA'nın hızlı etkili bir inhibitörüdür (17, 25). İlk olarak endotelden salgılandığı belirlenen PAI-1'e endotelial tip inhibitör de denmektedir (3, 10). Endotelden başka, monositler, trombositler, hepatositler, düz kas hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde de yapıldığı gösterilmiştir (10, 12, 27, 30). Glukokortikoidler, trombin, bakteriyel endotoksin, TGF- β , TNF- γ ve IL-1 bazı hücre tiplerinde PAI-1 sentezini artırmaktadır (17, 30). PAI-1'in dolaşımdaki düzeyi düşüktür ve gün boyunca değişiklikler gösterir (13, 30).

Koagülasyon ve fibrinolizdeki rolünün yanısıra, PAI-1 bir akut faz reaktan proteini olarak da fonksiyon görür. Cerrahi bir girişim, myokard infarktüsü ve ağır bir travmadan sonra PAI-1 aktivitesi hızla artar (31).

PAI-1'in ekstrasellüler matriks kompartımanında da bulunduğu gösterilmiş ve doku onarımı, hücre proliferasyonu, fertilizasyon gibi olaylarda bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür (31, 32). Stabil ve anstabil anginalı hastalarda, hiperlipoproteinemide, gebelikte PAI-1 aktivitesinin arttığı saptanmıştır (33).

İlk olarak Kawano ve ark. tarafından plasentadan salgılandığı bulunan PAI-2'ye plasental tip PAI de denmektedir; daha sonraları monosit ve makrofajlardan da sentezlendiği saptanmıştır (6, 31, 34).

PAI-2, u-PA'yı spesifik bir şekilde, hızlı ve irreversibl olarak inhibe eder (31). PAI-2'nin kesin biyolojik fonksiyonlarının bilinmemesine rağmen, monositlerde, plasentada ve gebe kadınların plazmasında bulunması; PAI-2'nin doğumda plasenta ve uterus arasındaki bağ dokusu değişiklikleri ve kronik inflamasyon gibi yeniden şekillenme olayları sırasındaki lokal, hücre aracılı proteolizisin kontrolünde yer alabileceğini düşündürmektedir (6, 31).

Baker ve ark. da, PAI-2 geninin kanser supresör geni olabileceğini ileri sürdükleri çalışmalarınıyla PAI-2 konusundaki araştırmaların genişletilmesine katkıda bulunmuşlardır (6).

Proteaz neksin 1, fibroblast kültüründen saflaştırılmıştır ve tripsin, trombin, t-PA ve plazminle 1:1 kompleksler oluşturarak reaksiyon verir. Proteaz neksin 1, fibroblastlardan, kalp kası hücrelerinden ve böbrek epitel hücrelerinden salgılanır, plazminojen aktivatörlerini inhibe eder (6).

Proteaz neksin 1'e ait konsantrasyon, etki süresi, bunları düzenleyen faktörler gibi veriler henüz tam olarak belirlenememiştir.

KAYNAKLAR

1. Pekçelen Y.: *Hemostaz Bozuklukları*. Ed. Büyüköztürk K.: İç Hastalıkları, 1.1 Basım, İstanbul, Bayda A.Ş., s.564, 1992.
2. Vural Ö., Gökmen L., Okçu N., Süerdem M.: *Fibrinoliz*. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni 16 (1): 47-58, 1984.
3. Goffney P.J., Ulutin Ş., *Fibrinolysis.: Current Fundamental and Clinical Concepts*. Academic Press, London, New York, pp: 10-27, 1978.
4. Williams J.W., Beutler E., Erslev A.J., Lichtman A.L.: *Hematology: Third Ed.*, McGraw-Hill Book Company, New York, pp: 1266-1273, 1983.
5. Röcker L., Taenzei M., Drygaz W.K., Lill H., Heyduck B., Altenkirch H.U.: *Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system*. Eur J Appl Physiol 60: 478-481, 1990.
6. Baker M.S., Bleakley P., Woodrow G.C., Doe W.F.: *Inhibition of cancer cell urokinase plasminogen activator by its specific inhibitor PAI-2 and subsequent effects on extracellular matrix degradation*. Cancer Res 50: 4667-4684, 1990.
7. Hansen J.G., Bach F., Larsen M.P.: *Tissue-type plasminogen activator in plasma from breast cancer patients determined by enzyme linked immunosorbent assay*. Br J Cancer 61: 412-414, 1990.
8. Wintrobe M.M., Lee G.R., Boggs D.R., Bithell T.C., Foerster J., Athens J.W.: *Clinical Hematology*. 7th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, pp: 422-433, 1974.
9. Sandberg H., Tsitouris G., DeLeon A.C., Bellet S.: *Studies of inhibition of the plasmin-plasminogen fibrinolytic enzyme system in patients with myocardial infarction*. Am J Cardiol 5: 666-673, 1960.

10. Oliver L.J., Keeton M., Wilson E.L.: Regulation and secretion of plasminogen activators and their inhibitors in a human leukemic cell line (K562). *Blood* 74 (4): 1321-1328, 1989.
11. Cash D.J., Woodfield D.G., Allan A.G.E.: Adrenergic mechanisms in the systemic plasminogen activator response to adrenaline in man. *Br J Haematol* 18: 487-495, 1970.
12. Levin I.R., Harpel P.C., Harpel J.G., Recht P.A.: Inhibition of tissue plasminogen activator activity by aspirin in vivo and its relationship to levels of tissue plasminogen activator antigen, plasminogen activator inhibitor and their complexes. *Blood* 74 (5): 1635-1643, 1989.
13. Grimaudo V., Hauert J., Bachmann F., Kruithof E.K.O.: Diurnal variation of the fibrinolytic system. *Thromb Haemost* 59(3): 495-499, 1988.
14. Gelister J.S.K., Mahmoud M., Lewin M.R., Gaffney P.J., Boulos P.B.: Plasminogen activators in human colorectal neoplasia. *Br Med J* 293: 728-731, 1986.
15. Hansen S.H., Behrendt N, Dano K., Kristensen P.: Localization of urokinase-type plasminogen activator receptor on U937 cells: phorbol ester PMA induces heterogeneity. *Exp Cell Res* 187: 255-262, 1990.
16. Duffy M.J.O., Grady P., Dewaney D.O'Siorain L., Fennely J.J., Lijnen H.: Urokinase: plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. *Cancer* 62: 531-533, 1988.
17. Kristensen P., Pyke C., Lund L.R., Andreasen P.A., Dano K.: Plasminogen activator inhibitor type-1 in Lewis lung carcinoma. *Histochemistry* 93: 559-566, 1990.
18. Hauert J., Niccoloso G., Schleuning W.D., Bachmann F., Schapira M.: Plasminogen activators in dextran sulfate-activated euglobulin fractions: a molecular analysis of factor XII- and prekallikrein- dependent fibrinolysis. *Blood* 73 (4): 994-999, 1989.
19. Sitrin R.G., Gyetko M.R., Kole K.L., McKeever P., Varani J.: Expression of heterogeneous profiles of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors by human glioma lines. *Cancer Res* 50: 4957-4961, 1990.
20. Sawyer W.D., Fletcher A.P., Alkjaersig N., Sherry S.: Studies on the thrombolytic activity of human plasma. *J Clin Invest* 39: 426-434, 1960.
21. Springgs D.J., Stassen J.M., Hashioto Y., Collen D.: Thrombolytic properties of human tissue-type plasminogen activator, single-chain urokinase-type plasminogen activator and synergistic combinations in venous thrombosis models in dogs and rabbits. *Blood* 73 (5): 1207-1213, 1989.
22. Hansen J.B., Wilsgard L., Olsen J.O., Osterud B.: Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb Haemost* 64 (3): 385-389, 1990.
23. El-Sayed M.S.: Exercise intensity-related responses of fibronolytic activity and vasopressin in man. *Med Sci Sports Exerc* 22(4): 494-500, 1990.

24. Bourey R.E., Santoro S.A.: *Interactions of exercise, coagulation, platelets and fibrinolysis. Med Sci Sports Exerc* 20(5): 439-446, 1988.
25. Hamsten A., Walldius C., Szamosi A., Blomback M., Faire U., Dahlen G.: *Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet* 2: 3-9, 1987.
26. Venuat A.M., Soria C., Soria J., Krief P., Mirshahi M., He L.: *High frequency of plasminogen activator secretion by malignant human lymphoid cell lines of T-cell type origin. Cancer* 62: 1952-1957, 1988.
27. Vaughan D.E., Plavin S.R., Schafer A.I., Loscalzo J.: *PGE₁ accelerates thrombolysis by tissue plasminogen activator. Blood* 73(5): 1213-1218, 1989.
28. Saito K., Nagashima M., Iwata M., Hamada H., Sumiyoshi K., Takada Y.: *The concentration of tissue plasminogen activator and urokinase in plasma and tissue plasminogen activator and urokinase in plasma and tissues of patients with ovarian and uterine tumors. Thromb Res* 58: 355-366, 1990.
29. Donati M.B., Poggi A.: *Malignancy and haemostasis. Br J Haematol* 44: 173-182, 1980.
30. Colucci M., Triggiani R., Cavallo L.G., Semeraro N.: *Thrombin infusion in endotoxin-treated rabbits reduces the plasma levels of plasminogen activator inhibitor: evidence for a protein-C-mediated mechanism. Blood* 74(6): 1976-1982, 1989.
31. Sprengers E.D., Kluft C.: *Plasminogen activator inhibitors. Blood* 69 (2): 381-387, 1987.
32. Preissner K.T., Holzhüter S., Justus C., Berghaus G.M.: *Identification and partial characterization of platelet vitronectin: evidence for complex formation with platelet-derived plasminogen activator inhibitor-1. Blood* 74(6): 1989-1997, 1989.
33. Zahavi M., Zahavi J.: *Thrombin and plasminogen activator inhibitor. Blood* 76(4): 853-855, 1990.
34. Schwartz B.S., Bradshaw J.D.: *Differential regulation of tissue factor and plasminogen activator inhibitor by human mononuclear cells. Blood* 74(5): 1644-1650, 1989.