

Anjiotensin dönüştürücü enzim ve I/D polimorfizmi

Sebahat Turgut

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Denizli
Pamukkale Üniversitesi Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi (PAMGEN), Denizli

Özet

Renin-anjiotensin sisteminin kardiovasküler hastalıkların patogenezinde rolü bulunmaktadır ve kalp yetmezliği ile hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri kardiovasküler sistemde ADE'nin önemli rolünü vurgulamaktadır. Bu yazı ile ADE ve I/D polimorfizmi bilgileri derlenmiştir. ADE, anjiotensin I'ı kuvvetli bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'ye dönüştürür ve bradikininin etkinliğini azaltır. ADE geni insan 17.kromozomunda intron 16'da üç genotip olarak eksprese olur. Bu genotipler "insertion" ve "deletion" olarak isimlendirilen I ve D alelleridir. D aleli, koroner kalp hastalığı ve ventriküler hipertrofi gibi birçok patolojik durumun gelişme riskinde artışla ilişkilidir. D alelli homozigot kişiler birçok kardiyak durumda kötü bir prognoza sahiptir. I aleli ise sporcularda dayanıklılık performanslarında artış ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ADE I/D polimorfizmi, kardiovasküler hastalıklar

Abstract

Angiotensin Converting Enzyme and I/D Polymorphism

The renin-angiotensin system plays a role in the pathogenesis of cardiovascular diseases and the efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of hypertension and heart failure emphasize the prominent role of ACE in the cardiovascular system. This review aims to discuss angiotensin converting enzyme and I/D polymorphism. ACE converts angiotensin I to the potent vasoconstrictor angiotensin II and that degrades bradykinin. ACE gene is located on human chromosome 17 expressing three genotypes within the intron 16 of the related gene structure. These genotypes are classified as I and D alleles which are termed as insertion and deletion, respectively. The D allele has been associated with an increased risk of developing several pathological processes, such as coronary heart disease and ventricular hypertrophy. Several cardiac conditions appear to have a worse prognosis in subjects homozygous for the D allele, whereas the I allele has been associated with enhanced endurance performance in sportsmen.

Key words: Angiotensin converting enzyme, ACE I/D polymorphism, cardiovascular diseases

Giriş

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE), bilindiği gibi renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde önemli bir enzimdir ve ADE inhibitörleri klinikte tedavi amaçlı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı yapılan son araştırmalar çerçevesinde ADE'nin fizyolojik ve patofizyolojik çeşitli durumlar ile ilişkisini vurgulamaktır.

Renin Anjiotensin Sisteminde ADE'nin Rolü

Su ve tuz kaybı olduğunda veya sempatik aktivasyon durumunda böbreğin juxtaglomerular aparatustan renin salınımı meydana gelir. Bu da karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin I' e dönüştürür. Anjiotensin I ise birçok damarın endotelinde bulunan, pulmoner damarlarda ise yüksek konsantrasyonlarda

varolan ADE ile anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II ise adrenal korteksten aldosteron sekresyonunu uyarır ve kuvvetli bir vazokonstriktördür. Aldosteron ise sodyum iyonunun retansiyonuna yol açmaktadır. Anjiotensin II'de aminopeptidaz A (Anjiotensinaz) ile anjiotensin III'e dönüştürülür. Anjiotensin III'de aldosteronun adrenal üretiminde güçlü bir stimülatördür. Tüm memeli dokularının endotel hücreleri luminal yüzlerinde ADE eksprese eder ve çözülür formda sekrete ederler. Akciğer ile beyin mikrovasküler ve kapiller hücreleri ADE'den zengindir. Ayrıca barsak, koroid pleksus ve böbrek tübül hücreleri de ADE'den zengindir. Erkek üreme sisteminde de seminifer ve epididimal tübüllerde ADE bulunmuş ve sperme sekrete olduğu saptanmıştır (1).

ADE anjiotensin I'ı anjiotensin II'ye dönüştürmesinden başka endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan bradikinin degradasyonunu

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Sebahat Turgut
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD
20070, Denizli
Tel: 258.2134030/1367 Fax: 258.2132874
E-mail: sturgut@pamukkale.edu.tr

sağlayan ve bunun sonucu olarak vazoaaktif peptit metabolizmasında önemli olan, aktif merkezinde çinko bulunan metallopeptidaz bir enzimdir (2). Bilindiği gibi bradikinin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatörlerin endotelden salınmasını inhibe eder (3). ADE, vazodilatatör bradikinin inaktivasyonunda primer rolü oynadığı için ve bu olayın kan basıncı ile elektrolit homeostazisindeki önemi nedeniyle ADE inhibisyonunun hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki başarısından bahsedilir. Tüm bunların neticesinde ADE kardiovasküler sistemin ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli role sahiptir.

ADE I/D Polimorfizmi

ADE vasküler endotelial hücreler tarafından sentezlenir ve klas I integral ektoenzim olarak plasma membranına eksprese edilir (4). ADE gen ekspresyonu hala büyük ölçüde bilinmemekte birlikte doku spesifik olabileceği düşünülmektedir (1). ADE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır (5). Bunların arasında en çok çalışılanı ADE insertion/deletion (I/D) polimorfizmidir. ADE geni 17. kromozomda lokalizedir ve genin intron 16'sında 287 baz çiftlik bir kısmının tekrarlanmasıyla bu polimorfizm meydana gelir (1, 6, 7). Bu polimorfizmde ADE D/D ve I/I homozigot, ADE I/D ise heterozigottur (8). ADE genindeki bu "insertion" ADE ekspresyonunu azaltır, böylece II homozigotlara göre DD homozigotlar %65, ID heterozigotlar ise %31 daha fazla ADE'ye sahiptir (6).

I alellilerde gözlenen düşük ADE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artması ve anjiotensin II üretimindeki azalma, endotele bağlı artmış vazodilatasyon sebebiyle ADE genotipinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır (9).

ADE I/D Polimorfizminin Hastalıklar ile İlişkisi

ADE I/D polimorfizmi ile koroner kalp hastalığı, ventriküler hipertrofi, miyokard infarktüsü, koroner anjioplasti sonrası restenoz, kardiyomiyopati ve ani kardiyak ölüm gibi birçok patolojik durumun gelişimi arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (10, 11-15). Türk toplumunda da koroner arter hastalığı ile D aleli arasında bir ilişki olabileceği saptanmıştır (16). DD genotipli kişilerde sol ventrikül sistolik performansının azalmasında, ilerleyici sol ventrikül dilatasyonunda, kalp yetmezliğindeki hastaların mortalitesinde II genotipli kişilere göre bir artış olduğu bildirilmektedir (17-19). Bununla birlikte bariz etnik farklılıklar bulunmaktadır (20).

ADE D alelli kişilerde plazma ADE aktivitesinin, ADE I alelli kişilere göre daha yüksek olduğu yapılan araştırmalarla bildirilmiştir (14, 21). Türk toplumunda yapılan bir araştırmada pozitif aile hikayesi olan ciddi hipertansiyonlu hastalarda DD genotipinin predispozan bir faktör olduğu ve ADE I/D polimorfizminin hipertansiyon üzerine bağımsız faktörlerden biri olarak etki edebileceği sonucuna varılmıştır (22). Erkeklerde ADE genotipi ile diastolik kan basıncı arasında bir ilişki bulunduğunu bildiren çalışmaların (23) yanında, ADE genotipi ile kan basıncı arasında bir ilişki bulunmadığını bildiren araştırmalarda bulunmaktadır (24). Türk toplumunda yapılan başka bir araştırmada ise Tip II diyabetik hastalarda hipertansiyon ile ADE I/D polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmamıştır (25). ADE D alelinin akut beyin iskemisi (26), sarkoidoz (27) olgularında bir rolü olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır. Ayrıca ADE genotipine göre damar duvarında yapısal değişiklikler olduğu da bildirilmektedir (28, 29). Serum ADE aktivitesi ile miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığı arasında da bir ilişki bulunduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (30, 31). ADE DD genotipli hemodiyaliz hastalarının hemodiyaliz için yüksek risk taşıdığı da başka bir çalışmanın sonucu olarak bildirilmektedir (32).

ADE I/D Polimorfizmi ve İlaçlar

Renin-anjiotensin sistemi ile ilişkili ilaçlar hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Hipertansiyon ile ADE I/D polimorfizmi arasındaki ilişki açık değildir. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde sıklıkla kullanılan ADE inhibitörleri anjiotensin II seviyelerini azaltarak ve bradikinin seviyelerini artırarak etkilerini gösterirler. DD genotipli hipertansif kişilerde renin-anjiotensin sistemi çok daha aktiftir ve bunun sonucu olarak örneğin özellikle damar duvarında anjiotensin II üretimi artmış olmalıdır (33).

Egzersizde ADE I/D Polimorfizmi

Egzersiz esnasında diastolik kan basıncı ve ADE polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmıştır. Maksimal yüklenme ile DD genotipli kişilerde diastolik kan basıncı 93 mm Hg iken II genotipli kişilerde 82, ID genotipli kişilerde 85 olarak ölçülmüştür. Böylece ADE polimorfizminin fiziksel strese kardiovasküler sistemin cevabındaki farklılığın genetik temelindeki bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (34). Fiziksel egzersizde meydana gelen sol ventrikül kütle değişiklikleri ile ADE polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır (35). II genotipli kişilere göre DD genotipli kişilerde egzersizle bariz olarak diastolik

kan basıncının daha fazla arttığı saptanmıştır (34). Bu sonuç D alelli bireylerde fiziksel stres altında anjiotensin II aktivitesinin daha fazla arttığını göstermektedir (34). Oysa istirahat durumunda polimorfizm ile kan basıncı arasında bir ilişki saptanmamıştır (36)

Dayanıklılık sporlarında fiziksel performans fiziksel, biyomekaniksel, fizyolojik ve psikolojik gibi birçok faktörle ilişkilidir (37). Sporcularda performansa etki eden çevresel ve davranışsal faktörler gibi birçok etmen olmasına rağmen, genetik predispozisyonda önemli bir parametredir (38). Dayanıklılık egzersizi yapan sporcularla sedanter kişiler arasında I alel sıklığının artması ile performans artışı arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (14, 38, 39). Araştırmalar ADE I alelinin fiziksel egzersizde artmış kas etkinliği (40) ve artmış anabolik aktivite (39) ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Yapılan bir araştırmada uygulanmış olan bir genel fiziksel egzersiz programı sonrası ADE I alel polimorfizimli kişilerde tekrarlayan biceps fleksiyon sürelerinin diğer kişilere göre arttığı saptanmıştır (41). Avustralyalı milli kürekçilerde yapılan bir araştırmada, bu kişilerde I alelinin toplumun çok üstünde olduğu görülmüştür (38). Ayrıca yapılan bir araştırmada D/D genotipli kişilerde, I/I (Bu kişilerde plazma ADE seviyeleri daha düşük bulunmuştur) ve I/D genotipli kişilere göre kronik fiziksel egzersiz sonrası sol ventrikül kütle artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (35). ADE D alelli kişilerde plazma ADE aktivitesinin, ADE I alelli kişilere göre daha yüksek olduğu da yapılan araştırmalarla bildirilmiştir (14, 21). Bisiklet, uzun mesafe koşucusu ve hentbolculardan oluşan 60 kişilik İspanyol bir grupta yapılan araştırmada, kontrol grubuna göre ADE I alelinin sporcu grubunda yüksek olduğu bulunmuştur (14).

Diğer taraftan Taylor et al. (42) ve Rankinen et al. (37) gibi araştırmacılar ADE genotipi ile egzersiz arasında bir ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir. Nazarov et al. (43) da Rus sporcularda yaptığı araştırmada böyle bir ilişki saptamadığını bildirmiştir. Bu farklı görüşler nedeniyle bir çok araştırmacı farklı ırk ve etnik gruplara mensup sporcular üzerinde değişik egzersiz tiplerinde bu tür çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (37, 42). Bizim yaptığımız bir araştırmada 160 kişilik bir grupta Türk sporcu ve sedanterler arasında ADE I/D polimorfizmi yönünden anlamlı bir fark saptadık (44). Bizim bulgularımızda ADE I/D polimorfizmi ve atletik performans arasında ilişki bulunduğunu söyleyen

Sonuç

Tüm bunlardan çıkan sonuç bir genetik gösterge olarak D aleli veya bir fenotipik gösterge olarak plazma ADE seviyesi kalp hastalıklarında ki risk faktörlerinden biri olarak dikkate alınmalıdır. Bu konuda özellikle ADE I/D polimorfizmi ile kalp hastalıklarında meydana gelen patolojiler arasındaki bağın açıklanmasını sağlayacak ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Gelecekte bu ilişkilerin açığa çıkması ile kalp hastalıklarındaki risk faktörlerinden olan kolesterol, sigara vb. yanına kişinin ADE D aleli olması da eklenecektir.

Kaynaklar

1. Baudin B. New aspect on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 256-65.
2. Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud S, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme, I: biochemistry and structure of the gene. *J Hypertens* 1993; 11: 471-6.
3. Pelc LR, Gross GJ, Warltier DC. Mechanisms of coronary vasodilatation produced by bradykinin. *Circulation* 1991; 83: 2048-56.
4. Baudin B, Berard M, Carrier JL, Legrand Y, Drouet L. Vascular origin determines angiotensin I-converting expression in endothelial cells. *Endothelium* 1997; 5: 73-84.
5. Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet* 1999; 22: 59-62.
6. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
7. Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, Epstein N, Quyyumi AA. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1579-86.
8. Villard E, Soubrier F. Molecular biology and genetics of the angiotensin I-converting enzyme: potential implications in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 999-1007.
9. Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999; 33: 1164-8.
10. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.

11. Marian AJ, Yu Q, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085-6.
12. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997; 93: 391-400.
13. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375-9.
14. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82: 117-120.
15. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484-92.
16. Akar N, Aras O, Omürlü K, Cin S. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1998; 58: 491-5.
17. Candy GP, Skudicky D, Mueller U. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 740-4.
18. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-5.
19. Andersson B, Blange I, Sylven. Angiotensin-type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 363-9.
20. Barley J, Blackwood A, Carter ND. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertension* 1994; 12: 955-7.
21. Foy CA, Rice GI, Ossey-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin converting enzyme (ADE) gene polymorphisms in patients characterized by coronary angiography. *Hum Genet* 1997; 100: 420-5.
22. Bedir A, Arik N, Adam B, Kılınç K, Gümüş T, Güner E. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension, *American Journal of Hypertension* 1999; 12: 1038-43.
23. O'Donnell CJ, Lindpainter K, Larson MG, Ordovas JM, Myers RH, Levy D. The ACE deletion insertion polymorphism and hypertension: an association in the Framingham Heart Study (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (suppl A): 84A.
24. Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure. *J Hypertens* 1993; 11: 345-8.
25. Araz M, Aynacıoğlu S, Aktaran S, Alaşehirli B, Okan V. Association between polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and hypertension in Turkish type II diabetic patients, *Acta Medica* 2001; 44: 29-32.
26. Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre X, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke. *J Hypertens.* 1998; 16: 37-44.
27. Schurmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B, Dieringer T, Wurm K, Schlaak M, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and familial occurrence of sarcoidosis. *J Intern Med* 2001; 249: 77-83.
28. Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 1994; 23: 258-68.
29. Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy. In vivo gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest* 1994; 94: 978-84.
30. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 669-76.
31. Payne MN, Mc Donald F, Murray RG, Barlett WA. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening (letter). *Circulation* 1994; 90: 2566.
32. Nomura H, Koni I, Michishita Y, Morise T, Takeda R. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in haemodialysis patients. *Lancet* 1994; 343: 482.
33. Baudin B. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 853-6.
34. Friedl W, Krempler F, Sandhofer F, Paulweber B. Insertion-deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure during ergometry in normal males. *Clin Genet* 1996; 50: 541-4.
35. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi AM, Hemingway H, et al. Association of Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-7.
36. Lachurié ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Ménard J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating

renin-angiotensin-aldeosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 1995; 91: 2933-42.

37. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1571-5.
38. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al. Elite endurance athletes and the ADE I allele. The role of genesis in athletic performance. *Hum Genet* 1998; 103: 48-50.
39. Montgomery HE, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 1999; 353: 541-5.
40. Williams AG, Rayson MP, Jubbs M, World M, Woods DR, Hayward M, et al. The ADE gene and muscle performance. *Nature* 2000; 403: 614.
41. Montgomery HE, Marshall RM, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221-2.
42. Taylor RR, Mamotte CDS, Fallon K, Bockxmeer FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1035-7.
43. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 797-801.
44. Turgut G, Turgut S, Genç O, Atalay A, Atalay EÖ. The Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism In Turkish Athletes And Sedentary Controls. *Acta Medica* 2004; 47: 133-6.