.

Sistemik Skleroz İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon’da Tek Hücre Transkriptomik Analizi

Dr. Alper Sarı

Sistemik Skleroz İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon’da Tek Hücre Transkriptomik Analizi

Hazırlayan: Dr. Alper Sarı

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner vasküler yatakta ilerleyici yeniden şekillenme ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Sistemik skleroz ilişkili PAH (SSc-PAH) ise idiyopatik PAH’a (IPAH) kıyasla daha kötü prognoz ve tedavi yanıtı ile ilişkilidir. Tuhy ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği güncel bir çalışma, SSc-PAH ve IPAH’ın moleküler düzeydeki benzerlik ve farklılıklarını akciğer dokusunda tek hücreli RNA dizileme yöntemiyle ortaya koyarak hastalığın patobiyolojisine ilişkin yeni bilgiler sunmaktadır.

Pulmoner Hipertansiyon Breakthrough Initiative biyobankasından elde edilen 4 SSc-PAH, 4 IPAH ve 4 donör akciğer örneğinin analizinde, toplam 13.650 hücre değerlendirilmiş ve transkripsiyonel olarak farklı özelliklere sahip 16 hücre kümesi tanımlanmıştır. SSc-PAH olgularında fibroblastların belirgin şekilde arttığı ve toplam hücre popülasyonunun yaklaşık %20’sini oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca dendritik hücre/makrofaj popülasyonlarının IPAH’a göre daha fazla olması, SSc-PAH’da fibrotik ve inflamatuvar süreçlerin daha baskın olduğunu düşündürmektedir.

Farklı gen ekspresyonu analizleri, SSc-PAH’da hemen tüm hücre tiplerinde donörlere göre daha fazla sayıda farklı eksprese edilen gen bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılık özellikle fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde belirgin olup, her iki PAH alt grubunda da en fazla değişimin vasküler endotelyal hücrelerde gerçekleştiği görülmüştür. Bu durum, endotelyal disfonksiyonun PAH patogenezindeki temel rolünü desteklemektedir.

Gen set zenginleştirme analizleri, inflamatuvar yanıtla ilişkili TNF-α, interlökin ve interferon sinyal yollarının yanı sıra, hücresel proliferasyon ve yeniden şekillenme süreçlerinde rol oynayan KRAS, MYC, mTORC1 ve TGF-β yolaklarının aktive olduğunu göstermiştir. Özellikle SSc-PAH’da epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), myogenez, apopitoz, koagülasyon ve kompleman sistemine ait gen imzalarının birçok hücre tipinde IPAH’a kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, SSc-PAH’nın yalnızca vasküler bir hastalık olmadığını; fibrotic ve immünolojik mekanizmaların birlikte rol aldığı çok boyutlu bir süreç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri de alveoler ve hava yolu epitel hücrelerindeki transkriptomik değişikliklerdir. Her iki PAH grubunda MUC5B ve MUC5AC gibi musin genlerinde artmış ekspresyon saptanmış, bu değişikliklerin bozulmuş mukosiliyer klirens ve epitel hasarı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca hücreler arası iletişim analizleri, SSc-PAH’da makrofajlar, düz kas hücreleri ve epitelyal hücrelerden endotelyal hücrelere yönelik sinyal iletiminin daha yoğun olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, SSc-PAH’nın IPAH’dan farklı moleküler özelliklere sahip olduğunu ve özellikle fibroblast aktivasyonu, epitel-endotel etkileşimi ve immün aracılı sinyal ağlarının hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Tek hücreli transkriptomik yaklaşımlar, bu heterojen biyolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak SSc-PAH için hassas tıp temelli, hücreye özgü yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesine önemli katkı sunabilir.

PH Gündem

*Görselin hazırlanmasında yapay zeka destekli görselleştirme araçlarından yararlanılmış; bilimsel içerik, kavramsal tasarım ve nihai doğrulama yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.