.

Endotel Hedefli MRNA Tedavileri ile PAH’ta BMPR2 Sinyalizasyonunun Restorasyonu

Dr. Dilay Karabulut

Endotel Hedefli MRNA Tedavileri ile PAH’ta BMPR2 Sinyalizasyonunun Restorasyonu

Hazırlayan: Dr. Dilay Karabulut

Giriş:

Vazodilatör bazlı tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) hâlâ progresif ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır; bu da patolojik vasküler yeniden yapılanmayı doğrudan hedef alan ‘’disease-modifying’’ mekanizmaların belirlenmesi ihtiyacını doğurmaktadır.

PAH’ın temel moleküler özelliklerinden biri, kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 (BMPR2) sinyallemesinin baskılanmasıdır. Son yıllarda, BMPR2 sinyal yolunun bozulmasının PAH patogenezindeki merkezi rolü ortaya konmuştur. BMPR2, hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan bir gen ailesinin üyesidir. BMPR2 genindeki germline mutasyonları, ailesel PAH'ın yaklaşık %85'inde ve idiyopatik PAH hastalarının %26'sına kadarında görülmektedir. Mutasyona sahip kişilerin sadece %10 ila %20'sinde PAH gelişmektedir; bu da "ikinci bir etkenin " hastalığı tetiklemede kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. BMPR2 sinyalizasyonundaki bozulma; endotelyal disfonksiyon, vasküler hücre proliferasyonu, inflamasyon ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Amaç:

Bu sunumda, PAH tedavisinde umut verici yeni bir yaklaşım olarak öne çıkan endotelyal hedefli mRNA taşınımı ile BMPR2 sinyalizasyonunun yeniden kazandırılmasına yönelik gen kurtarma stratejilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:

Sunum kapsamında, BMPR2 eksikliğini gidermeyi amaçlayan mRNA temelli tedavilere ilişkin güncel preklinik çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu çalışmalarda, sentetik BMPR2 mRNA’sı lipid nanopartikül sistemleri içerisine yüklenerek pulmoner endotelyal hücrelere hedefli şekilde ulaştırılmıştır. Hücre içerisine alınan mRNA sayesinde fonksiyonel BMPR2 proteininin yeniden sentezlenmesi sağlanmış ve bunun pulmoner vasküler yapı ve fonksiyon üzerindeki etkileri moleküler, histopatolojik ve hemodinamik yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Çalışmalar, endotelyal hedefli BMPR2 mRNA taşınımının pulmoner endotelyal hücrelerde BMPR2 ekspresyonunu başarılı şekilde yeniden oluşturduğunu göstermiştir. BMPR2 sinyalizasyonunun yeniden aktive edilmesi ile endotelyal fonksiyonlarda düzelme, anormal hücresel proliferasyonda azalma ve inflamatuvar yanıtın baskılanması sağlanmıştır. Bunun sonucunda pulmoner vasküler yeniden şekillenmede gerileme, pulmoner vasküler dirençte azalma ve sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca bu etkinin kalıcı genom değişikliği oluşturmadan elde edilmesi, mRNA temelli tedavilerin güvenlik açısından önemli bir avantajını oluşturmaktadır. Hedefli taşıma sistemlerindeki gelişmeler sayesinde tedavinin etkinliği artarken, istenmeyen hedef dışı etkilerin de azaltılabileceği gösterilmiştir.

Sonuç:

BMPR2 sinyalizasyonunun mRNA aracılığıyla yeniden kazandırılması, PAH tedavisinde hastalığın temel moleküler mekanizmasını hedefleyen yenilikçi ve hastalık modifiye edici bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu strateji, yalnızca vazodilatasyon sağlamayı amaçlayan mevcut tedavilerden farklı olarak pulmoner vasküler homeostazın yeniden kurulmasını hedeflemektedir. Endotelyal hedefli mRNA tedavileri, PAH’da yeni bir “gen kurtarma” döneminin başlangıcını temsil etmekte olup, gelecekte hastalığın ilerlemesini durdurma ve hatta vasküler patolojiyi tersine çevirme potansiyeli taşımaktadır. Klinik uygulamaya geçiş için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, mevcut veriler BMPR2 restorasyonunu hedefleyen tedavilerin PAH yönetiminde önemli bir dönüşüm yaratabileceğini göstermektedir.

PH Gündem

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