.

Pulmoner Hipertansiyonda Hücresel Yaşlanma: Senomorfik ve Senoterapötik İlaçlar Vasküler Yaşlanmayı Zarar Vermeden Değiştirebilir Mi?

Dr. Derya Baykız

Pulmoner Hipertansiyonda Hücresel Yaşlanma: Senomorfik ve Senoterapötik İlaçlar Vasküler Yaşlanmayı Zarar Vermeden Değiştirebilir Mi?

Hazırlayan: Dr. Derya Baykız

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler direncin (PVR) progresif artışı ile karakterize mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hücresel yaşlanmanın PH'da vasküler remodelingte önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir.

Hücresel yaşlanma (cellular senescence), geri dönüşümsüz hücre döngüsü durdurulması ve **yaşlanma ile ilişkili salgısal fenotip (SASP)** adı verilen pro-inflamatuar ve doku yeniden şekillendirme faktörlerinin salgılanması ile karakterize edilen hücresel bir durumdur. Yaşlanan hücreler onkogenler, toksik ajanlar, iyonize radyasyon veya telomer kısalması ile indüklenebilir.

Yaşlanan hücrelerde p53/p21 ve p16/pRb yolaklarının aktivasyonu hücre döngüsünün geri dönüşümsüz olarak durdurulmasında rol oynar[1,2]. Yapılan hayvan çalışmalarında hipoksik farelerde, normoksik farelere kıyasla akciğer p21, p53 mRNA ve protein seviyeleri belirgin şekilde artmıştır ve bu artışlar yaşlı farelerde daha belirgindir[3]. Ayrıca, hayvan modellerinden elde edilen pulmoner arter düz kas hücrelerinde, yaşlanan hücre pro-apoptotik bir protein olan Bax'ın azalması ve anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'nin over ekspresyonunu düzenler[1,2,3].

Çoğalmadaki duraklamayla eş zamanlı olarak, yaşlanan hücreler SASP adı verilen interlökin 6 (IL-6), TGF-β, TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörlerinin salınımıyla karakterize edilen bir sekretom kaymasına uğrarlar[4] (Şekil-1). IL-6, β-galaktozidaz aktivitesini, p53 protein ekspresyonunu ve reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerini indükler ve artırır. Son kanıtlar, artan TNFα'nın BMPR2 sinyalini azaltarak pulmoner vasküler yeniden yapılanmayı doğrudan desteklediğini göstermektedir[4]. Yaşlanan endotel hücrelerinde, endotelyal nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ve NO üretimi azalmıştır. Hücresel yaşlanmada kilit rol oynayan NADPH oksidazdır (NOX) ve pulmoner endotel ve düz kas hücrelerinde aşırı eksprese edilerek ROS üretir[3,4] (Şekil-1).

Kısa vadede hücresel yaşlanma doku onarımı, yara iyileşmesi, tümör baskılanması gibi fizyolojik süreçlerde faydalı ve adaptif bir mekanizmadır. Ancak uzun vadede yaşlanmış hücrelerin birikmesi doku homeostazını bozan, kronik inflamasyon ve fibrozisi teşvik eden zararlı bir ortam oluşturur[4,5] (Şekil-1).

Senoterapiyi iki gruba ayırabiliriz: Yaşlanmış hücreleri seçici olarak yok eden **senolitik ilaçlar** ve yaşlanmış hücre ölümüne neden olmadan SASP faktörlerinin salınımını baskılayan, yani yaşlanmış hücrelerin pro-inflamatuar fenotipini azaltan **senomorfik (senostatik) ilaçlar** [4,5] (Şekil-1).

Senoterapötik ilaçlara yanıt hücre tipine ve konsantrasyona bağlıdır. Senoterapötik ilaçlar yaşlanmış hücrelere karşı düşük seçicilik gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir ve bu da potansiyel «hedef dışı» toksisiteye yol açabilir [4,5]. Ayrıca in vivo olarak yaşlanmış hücreleri tanımlamak ve izlemek için sağlam biyobelirteçlerin eksikliği hem araştırmayı hem de klinik uygulamayı zorlaştırmaktadır [4,5].

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde senoterapötik ilaçlarla başarı hastalığın kronik geç evresinde uygulanması ile mümkündür [4,5] (Şekil-1). Erken evrede kontrolsüz hücre proliferasyonunu durdurmak ve doku onarımı için senesense gereklidir. Toksisiteyi sınırlamak için devamlı değil, "vur-kaç" rejimleri gibi geçici, aralıklı dozlama stratejileri önerilmektedir [4,5]. Zararlı yaşlanmış hücre fenotiplerinin spesifik olarak hedeflenmesi gerekmektedir[4,5].

Sonuç olarak hücresel yaşlanma her zaman patolojik değildir; erken evrede doku onarımında koruyucu bir rol oynarken, kronikleştiğinde PAH'ın temel etkenlerinden birini oluşturur. Hücresel fark gözetmeksizin yüksek dozlu ve sürekli senolitik kullanımı toksik etkilere yol açabilirken; geç evrede, geçici ve aralıklı dozlarla ve yaşlanmış hücre fenotipini spesifik olarak hedefleyen tedavi ile PAH tedavisinde başarı mümkündür. Çalışmaların çoğu preklinik hayvan çalışmaları olmakla birlikte hedefe yönelik antikor-ilaç konjugatları, yapay zeka destekli tasarımlar veya dokuya özgü dağıtım sistemleri de dahil olmak üzere yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. Senoterapi, ileri evre PH'ı olan hastalarda yeni bir tedavi yöntemi olarak umut vaat etmektedir.

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

Kaynaklar

1. Roger I, Milara J, Belhadj N, Cortijo J. Senescence Alterations in Pulmonary Hypertension. Cells. 2021 Dec 8;10(12):3456.
2. Saliev T, Singh PB. Targeting Senescence: A Review of Senolytics and Senomorphics in Anti-Aging Interventions. Biomolecules. 2025 Jun 13;15(6):860.
3. Safaie Qamsari E, Stewart DJ. Cellular senescence in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the good, the bad and the uncertain. Front Immunol. 2024 Aug 2;15:1403669.
4. Lemay SE, Kuwabara Y, Bonnet S, Potus F, Provencher S, Adnot S, Boucherat O. Cellular senescence in adult pulmonary hypertension: current state and future challenges. Eur Respir Rev. 2025 Sep 17;34(177):250030.
5. Hirsch, Kellen, et al. "The right time, the right cell: the potential for precision senotherapy in pulmonary arterial hypertension." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2026; 330: 661-669.

PH Gündem

Şekil-1: Pulmoner Hipertansiyonda Hücresel Yaşlanma Mekanizması ve Senoterapötik İlaçlar