.

Pulmoner Hipertansiyonda Kalsiyum Sinyalizasyonu ve İyon Kanalları

Dr. Çağlar Kaya

Pulmoner Hipertansiyonda Kalsiyum Sinyalizasyonu ve İyon Kanalları

Hazırlayan: Dr. Çağlar Kaya

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner vasküler dirençte progresif artış, sağ ventrikül yüklenmesi ve sonuçta sağ kalp yetersizliği ile karakterize ciddi bir hastalıktır1. Hastalığın temelinde yalnızca pulmoner damarların daralması değil, aynı zamanda damar duvarında meydana gelen yapısal değişiklikler de yer almaktadır. Günümüzde bu süreçlerin gelişiminde hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) sinyalizasyonunun merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir[2].

Kalsiyum, pulmoner arter düz kas hücrelerinde kasılma, hücre büyümesi, proliferasyon, migrasyon ve hücresel yaşam döngüsünün düzenlenmesinde görev alan temel bir ikinci haberci moleküldür. Normal koşullarda hücre içi kalsiyum düzeyleri sıkı şekilde kontrol edilirken, PAH'da bu denge bozulmaktadır. Hipoksi, endotelin-1 artışı, inflamasyon, oksidatif stres ve BMPR2 sinyal yolaklarındaki bozukluklar hücre içine kalsiyum girişini artıran başlıca mekanizmalar arasında yer almaktadır. Kalsiyum girişi farklı iyon kanalları ve sinyal yolakları üzerinden gerçekleşmektedir. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları (VGCC), reseptör aracılı kalsiyum girişi (ROCE) ve depo kontrollü kalsiyum girişi (SOCE) bu mekanizmaların en önemlileridir. Özellikle endoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarının azalması sonrasında aktive olan STIM proteinleri ve Orai kanalları, SOCE mekanizmasının temel bileşenlerini oluşturmaktadır[2,3]. Ayrıca TRPC kanalları da hücre içine sürekli kalsiyum girişine katkıda bulunarak hastalığın ilerlemesinde rol oynamaktadır[4]. Artmış hücre içi kalsiyum düzeyleri, kalsiyum–kalmodulin kompleksi aracılığıyla miyozin hafif zincir kinazını aktive ederek pulmoner arter düz kas hücrelerinde kontraksiyona ve vazokonstriksiyona neden olur. Bunun yanında NFAT, MAPK, CREB ve NF-κB gibi çeşitli hücre içi sinyal yolakları aktive olur. Bu durum hücre proliferasyonunu artırır, apoptozu baskılar ve damar duvarında kalınlaşma ile sonuçlanan vasküler remodeling sürecini hızlandırır[1,2,4]. Sonuç olarak pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncı yükselirken, sağ ventrikül üzerindeki yük giderek artar (Resim 1).

Mevcut PAH tedavileri doğrudan kalsiyum kanallarını hedeflemese de önemli ölçüde kalsiyum bağımlı sinyalizasyonu azaltmaktadır. Endotelin reseptör antagonistleri endotelin aracılı kalsiyum aktivasyonunu baskılarken, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve çözünebilir guanilat siklaz uyarıcıları cGMP yolakları üzerinden kalsiyum girişini azaltmaktadır. Prostasiklin yolak tedavileri ise hücre içi cAMP düzeylerini artırarak benzer şekilde antiproliferatif ve vazodilatör etkiler göstermektedir. Vazoreaktivite testi pozitif olan seçilmiş hastalarda kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ise voltaj kapılı kalsiyum kanallarını doğrudan inhibe ederek etki göstermektedir[5].

Sonuç olarak, iyon kanalları aracılığıyla düzenlenen kalsiyum sinyalizasyonu PAH patofizyolojisinin temel bileşenlerinden biridir. Kalsiyumun yalnızca vazokonstriksiyonda değil, aynı zamanda vasküler remodeling ve hastalık progresyonunda da önemli rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle TRPC, STIM ve Orai gibi molekülleri hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları gelecekte PAH tedavisinde önemli bir yer edinebilir.

PH Gündem

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

Resim 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kalsiyum sinyalizasyonunun ve iyon kanallarının vazokonstriksiyon ile vasküler remodeling üzerindeki rolü

Kaynaklar

1. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary artery hypertension: Physiology and pathobiology. 2014.

2. Fernandez RA, Sundivakkam P, Smith KA, Zeifman AS, Drennan AR, Yuan JXJ. Pathogenic Role of Store-Operated and Receptor-Operated Ca2+ Channels in Pulmonary Arterial Hypertension. J Signal Transduct. 2012;2012(1):951497.

3. Song MY, Makino A, Yuan JXJ. STIM2 contributes to enhanced store-operated Ca2+ entry in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2011;1(1):84-94.

4. Song S, Carr SG, McDermott KM, et al. STIM2-mediated Increase in Resting [Ca2+] cyt Stimulates PASMC Proliferation in Pulmonary Arterial Hypertension. Hypertension. 2018;71(3):518.

5. Humbert M, Ghofrani HA. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. Thorax. 2016;71(1):73-83.