.

Endotel Disfonksiyonu ve Vasküler Yeniden Şekillenme

Dr. Ahmet Öz

Endotel Disfonksiyonu ve Vasküler Yeniden Şekillenme

Hazırlayan: Dr. Ahmet Öz

Bu özette pulmoner hipertansiyon (PH) patogenezinde merkezi rol oynayan endotel disfonksiyonu ve vasküler yeniden şekillenme süreçleri moleküler ve hücresel düzeyde ele alınacaktır.

Sağlıklı endotel; vasküler tonus ve bütünlüğü korur, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin üretimiyle vazodilatasyona neden olurken, anti-trombotik ve anti-inflamatuar bir ortam oluşturur. Disfonksiyonel endotelde ise bu koruyucu fonksiyonlar tersine döner: NO azalır, endotelin-1 (ET-1) artar, oksidatif/nitratif stres yükselir, inflamasyon ve koagülasyon tetiklenir, apoptoz direnci ve hiperproliferasyon gelişir; ayrıca endotelyal-mezenkimal geçiş (EndoMT) ve glikolitik kayma (Warburg etkisi) gözlenir.

PH patolojisinin temelinde, endotel hasarıyla başlayan bir kaskad yer alır: bunun sonucunda vazokonstriksiyon, hücresel proliferasyon, inflamasyon ve tromboza neden olur. Tüm bunlarında sonucunda vasküler yeniden şekillenmeye yol açar. Bu süreç sırasıyla endotel aktivasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lümen daralması, pulmoner vasküler direnç artışı ve sağ ventrikül yüklenmesiyle sonuçlanır.

Endotel disfonksiyonunu başlatan faktörler arasında kronik/tekrarlayan hipoksi, oksidatif stres, kronik pulmoner inflamasyon, shear stress değişiklikleri, BMPR2 mutasyonu gibi genetik faktörler, toksinler, enfeksiyonlar ve metabolik değişiklikler sayılabilir. Bu tetikleyiciler eNOS uncoupling, ET-1 artışı, prostasiklin azalması, adezyon molekülü artışı, trombotik mikroanjiyopati ve EndoMT gibi endotelyal sonuçlara yol açar. BMPR2, HIF-1α, Rho/ROCK, PDGF-B, VEGF ve serotonin taşıyıcısı (5-HT) bu süreçte anahtar moleküller olarak öne çıkar.

nları, ailesel PAH'ın yaklaşık %80'inde ve idiyopatik PAH'ın yaklaşık %20'sinde görülür; apoptoz, endotel hasarı ve PASMC (pulmoner arter düz kas hücresi) proliferasyonunu artırarak hastalığı başlatır, ancak tek başına yeterli olmayıp ikinci bir tetikleyici gereklidir. BMPR2 fonksiyon kaybı ile eNOS uncoupling ve oksijen radikalleri ile etkileşim ve ET-1 artışı sonucu mekanizmalar aktiflenmektedir. BMP/TGF-β sinyal yolu da endotel disfonksiyonunda önemli bir faktördür. İnflamasyon sürecinde IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi sitokinler artarak ET-1 yükselmesine, endotel aktivasyonuna ve vasküler yeniden yapılanmaya yol açar; PAH'ta vWF, doku faktörü ve trombin artışıyla trombotik lezyonlar gelişir. Metabolik açıdan PAH endoteli, kanser benzeri bir fenotip sergiler; glikoliz artışı (Warburg etkisi) hücre sağkalımı ve proliferasyonunu destekler. Erken dönemde endotel hücre ölümü artarken, geç dönemde apoptoz direnci ve hiperproliferasyon pleksiform lezyonların oluşumuna yol açar.

Vazodilatatör-vazokonstriktör denge açısından NO/sGC ve PGI_2/cAMP yolakları vazodilatasyon, anti-proliferatif ve anti-trombotik etkiler sağlarken; ET-1/ETA-ETB sistemi vazokonstrüksiyon ve proliferasyonu destekler. PAH'ta bu denge, NO ve prostasiklin azalması ile ET-1 ve tromboksan artışı yönünde bozulur. Pulmoner vasküler remodeling, intima (endotelyal hiperplazi, pleksiform lezyon, EndoMT, in-situ tromboz), media (Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve fenotip değişimi, muskülarizasyon) ve adventisya (fibroblast aktivasyonu, ECM birikimi, perivasküler inflamasyon, vasa vasorum proliferasyonu) tabakalarını etkiler.

Son olarak, EndoMT sürecinde endotel hücreleri TGF-β, TWIST1 ve HIF etkisiyle mezenkimal hücrelere dönüşerek göç, fibrozis ve miyofibroblast oluşumunu artırır. Hücreler arası çapraz konuşma (EC-SMC-fibroblast-perisit etkileşimleri) obliteratif vasküler remodelinge katkıda bulunur.

PH Gündem

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

Kaynaklar

1. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape (2017 Grover Conference Series). Ranchoux B, Harvey LD, Ayon RJ, Babicheva A, Bonnet S, Chan SY, Yuan JX, Perez VJ. Pulm Circ. 2018 Jan-Mar;8(1):2045893217752912. doi: 10.1177/2045893217752912.
2. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Circulation. 2004 Jan 20;109(2):159-65. doi: 10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.
3. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: Cause or Consequence? Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans MJ. Biomedicines. 2021 Jan 9;9(1):57. doi: 10.3390/biomedicines9010057.

4. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY. Eur Respir J. 2021 Sep 2;58(3):2003957. doi: 10.1183/13993003.03957-2020.
5. Vascular pathobiology of pulmonary hypertension. Gallardo-Vara E, Ntokou A, Dave JM, Jovin DG, Saddouk FZ, Greif DM. J Heart Lung Transplant. 2023 May;42(5):544-552. doi: 10.1016/j.healun.2022.12.012.