.

Pulmoner Hipertansiyon Patobiyolojisinde Paradigma Kayması: Havayolu Epitelinden Damar Duvarına Geçişte Pulmoner Nöroendokrin Hücreler

Dr. Barkın Kültürsay

Pulmoner Hipertansiyon Patobiyolojisinde Paradigma Kayması: Havayolu Epitelinden Damar Duvarına Geçişte Pulmoner Nöroendokrin Hücreler

Hazırlayan: Dr. Barkın Kültürsay

Pulmoner hipertansiyon (PH) patobiyolojisi, yüz yılı aşkın bir süredir patolojik vasküler vazokonstriksiyon ve endotel ile düz kas katmanlarındaki yapısal kalınlaşmaları merkeze alan vasküler odaklı bir dogmanın etkisi altında incelenmiştir. Geleneksel yaklaşımlar hastalığı izole bir damar lümeni daralması hiyerarşisine indirgediğinden, aynı klinik ve hemodinamik tanıya sahip heterojen hasta gruplarında öngörülemeyen tedavi yanıtları ve klinik başarısızlıklar kaçınılmaz bir durum halini almıştır. Rubin Tuder ve Kurt Stenmark'ın başlattığı pulmoner vasküler biyolojideki paradigma değişimi, odağı damar duvarının sınırlarından kurtararak çevre dokulara, özellikle hemen yanı başında uzanan havayolu epiteline ve Pulmoner Nöroendokrin Hücrelere (PNEC) kaydırmaktadır. Akciğerin bir duyu organı olarak çalışan bu polimodal sensörler, kronik çevresel uyaranlar ve hipoksi altında hiperplaziye uğrayarak parakrin salgı yapan Nöroepitelyal Cisimcikleri (NEB) oluşturmaktadır. Havayolu NEB istasyonları ile pulmoner arterler arasındaki mikroskobik yakınlık (<100 µm), epitelyal salgılanan nörotransmitter ve peptitlerin damar yatağına dışarıdan içeriye doğru (Adventisya -> Medya -> İntima) sızmasını sağlayarak "Outside-In Drive" mekanizmasını tetiklemektedir. Bu parakrin sızıntı, düz kas hücrelerinde mitojenik yolakları aktive ederek hiper-proliferatif fenotip dönüşümünü tetiklemekte; endotel hücrelerinde ise EZH2 aracılı epigenetik modifikasyonlar ve histon trimetilizasyonu üzerinden NF-κB yolağını uyararak geleneksel PH patobiyolojisinden aşina olduğumuz endotelyal-mezenkimal geçişi ve intimal obliterasyonu körüklemektedir.

Bu hücresel çapraz konuşma modelinin, güncel literatürdeki en büyük genetik ve ilaç başarısızlığı problemine de ışık tutacağı düşünülmektedir. Ailesel PAH olgularında görülen *BMPR2* mutasyonunun neden düşük bir penetrans gösterdiği sorusu bu epitelyal mekanizmayla kısmen yanıt bulmaktadır; genetik frajilite damar yatağında statik bir potansiyel yaratırken, epitelden sızan parakrin sinyaller penetrans eşiğini kıran o eksik "Second-Hit" işlevini üstlenebilmektedir. Daha da önemlisi, endotelin keşfiyle başlayan 30 yılı aşkın Japon endotelin ekolünün en güncel verileri, ezber bozan bir çelişkiyi ortaya koymaktadır. Klasik endotel kökenli Endotelin-1 (Edn1) damarı yıkan patojenik vasküler remodelingi büyütürken, epitelial PNEC'lerden geçici olarak salınan Endotelin-2'nin (Edn2) hipoksi anında koruyucu bir homeostatik tampon görevi üstlendiği kanıtlanmıştır. Genetik olarak *PNEC-Edn2* knock-out edilen fare modellemelerinde PH fenotipinin dramatik şekilde ağırlaşması klinik pratikte hayati bir çıkarım sunmaktadır. Bugüne kadar Grup 3 PH hastalarında non-selektif Endotelin Reseptör Antagonistlerinin klinik çalışmalarda neden başarısız olduğunu ve hatta zararlı etkiler gösterdiğini bu mekanizma açıklar: Mevcut ilaçlar patojenik Edn1'i bloke ederken, epitelin damar yapısını korumak için ürettiği Edn2'yi de ortadan kaldırmaktadır.

Sonuç olarak bu yaklaşım, klinisyenleri tek hücre ve uzamsal transkriptomik (scRNA-seq / Spatial Omics) teknolojilerinin kılavuzluğunda, pulmoner hipertansiyonu basit bir vazokonstriksiyon değil, "Havayolu-Damar Birimi" (Airway-Vascular Unit) düzeyinde çok katmanlı bir ağ olarak okumaya davet etmektedir. Klinik pratiğin geleceği, geleneksel ve indirgemeci yaklaşımlardan uzaklaşarak, yapay zeka destekli Omics entegrasyonuyla vasküler endotel dışındaki hücreler arası çarpraz konuşmaların derinlemesine incelendiği, derin fenotipleme yapıldığı, yeni mekanizmaları hedefleyen yeni nesil bütünsel tıp uygulamalarında yatmaktadır.

PH Gündem

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