.

Sağ Ventrikülün Sağlıklı ve Hastalıklı Durumlarda Multiomik Profilinin Kapsamlı Analizi

Dr. Fatma Özpamuk Karadeniz

Sağ Ventrikülün Sağlıklı ve Hastalıklı Durumlarda Multiomik Profilinin Kapsamlı Analizi

Hazırlayan: Dr. Fatma Özpamuk Karadeniz

Multiomik yaklaşım; genomik/epigenomik (DNA ve gen ifadesinin regülasyonu), transkriptomik (mRNA düzeyindeki değişimler), proteomik (protein yapısı, miktarı ve modifikasyonlar), metabolomik (hücresel enerji mekanizmaları ve metabolitler) değişimlerin tümünü kapsamaktadır.

Sağ ventrikül remodelingi, transkripsiyonel yeniden programlama, epigenetik düzenleme, değişen protein sinyalleşmesi, metabolik yeniden yapılandırma, ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi ve hücreler arası iletişimi içeren çok aşamalı bir süreçtir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) mekanizmalarının anlaşılmasında kaydedilen ilerlemelere rağmen, hastalığın ilerlemesine yol açan kesin mekanizmalar hâlâ belirsizliğini korumakta ve bu durum daha etkili tedavilerin geliştirilmesini engellemektedir. Multiomik yaklaşım, adaptif dönemden maladaptif döneme geçişi ve geçişle bağlantılı karmaşık moleküler yolakların tanınmasını sağlar.

S**ağlıklı sağ ventrikülün multiomik yapısı:** Sağlıklı sağ ventrikülün multiomik yapısında yetişkin kardiyomiyosit gen programı aktiftir. Hızlı kasılan ve enerji açısından verimli olan alfa-miyozin ağır zincir kodlanır. Düşük seviyede stres genleri (NPPA, NPPB) mevcuttur. Düzenli sarkomerik protein dizilimi vardır. %70-80 oranında yağ asidi beta-oksidasyonu (FAO) ile enerji üretilir.

PAH 'ta genomik ve transkriptomik değişiklikler: Maladaptif dönemde fetal gen programlarının yeniden aktivasyonunu, stresle ilişkili natriüretik yolakları ve sarkomerik izoform değişiklikleri meydana gelir. Fibrozisle ilişkili genlerin, inflamatuar mediatörlerin, apoptoz sinyal yolaklarının ve hücre dışı matrix düzenleyicilerinin ekspresyonunda artış görülmektedir. Mitokondriyal oksidatif metabolizma, kalsiyum düzenlemesi ve adrenerjik duyarlılıkla bağlantılı genlerin ekspresyonu, dekompansasyon sırasında azalma eğilimindedir. Stres altındaki RV, enerji tasarrufu sağlamak için "fetal" bir gen ekspresyon modeline geri döner.

PAH 'ta proteomik değişiklikler: PAH 'da proteomik düzeyde en tipik tablo, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve yağ asidi oksidasyonu proteinlerinin azalması, buna karşılık glikoliz/stres yanıtı, sarkomer–kalsiyum döngüsü yeniden düzenlenmesi ve ECM-fibrozis proteinlerinin artmasıyla pulmoner arter ve sağ ventrikül yeniden yapılanmasının belirginleşmesidir.

PAH' ta metabolomik değişimler: En belirgin metabolomik değişiklik burada görülür. Normal kalbin enerji ihtiyacının %70-80' i yağ asidi oksidasyonu sağlar. Sağlıklı glikoz oksidasyonu yerine, hücreler oksijen olsa bile laktat üreten «Aerobik Glikoliz" yoluna geçer (Kanserdeki Warburg etkisine benzer). ATP üretimi düşer.

Multiomik profilleri hedefleyen gelecekteki tedaviler: Standart PAH tedavileri öncelikle vazodilatasyonu hedef almıştır. Ancak, multiomik araştırmaların öncülüğünde gerçekleştirilen son dönemdeki önemli gelişmeler, tedavi hedef odağı remodelinge ve remodelingin neden olduğu anormal hücre proliferasyonuna yoğunlaşmıştır. Sotatercept, vasküler remodelingden sorumlu genomik ve proteomik dengesizlikleri doğrudan hedefleyen, PAH için sınıfının ilk biyolojik tedavisidir. Sotaterceptin başarısı, temel moleküler yolakları hedeflemenin işe yaradığını kanıtlamaktadır. Genomik, proteomik ve metabolik profilleme verilerine dayalı olarak, hem pulmoner arterleri hem de disfonksiyone sağ ventrikülü hedef alan çeşitli yenilikçi tedaviler şu anda geliştirme aşamasındadır.

Sonuç: Sağlıklı sağ ventrikül biyolojisi, koordineli transkriptomik, proteomik, metabolik ve stromal homeostaz ile karakterize edilir. Multiomik verilerin entegrasyonu, sağ ventrikül hastalıklarının altında yatan karmaşık moleküler mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlar. Multiomik yaklaşım kullanarak PAH'ın derin fenotiplemesinin gerçekleştirilmesi, uzun vadede kişiselleştirilmiş tanı, önleme ve bireyselleştirilmiş tedaviye yardımcı olabilir. Bir sonraki adım, multiomik profil ile, görüntüleme ve hemodinamiği birleştirerek sağ ventrikülü değerlendirme, hastalık progresyonunu ve yeni tedavi hedeflerini belirlemedir.

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

Fatma_Ozpamuk_Karadeniz