.

PAH Tedavisinde Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Dr. Özgen Şafak

PAH Tedavisinde Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Hazırlayan: Dr. Özgen Şafak

Kontrolsüz bir şekilde artan ve ilerleyici vasküler yeniden şekillenme medial hipertrofi, küçük arteriyollerin muskulariazsyonu, intimal kalınlaşma, pleksiform lezyonlar gibi bir dizi reaksiyona neden olmaktadır. Bu süreç hücresel hipertrofi, hiperplazi, inflamasyon artışı, apoptozis, ekstraselüler matriks artışı gibi durumlarla devam etmektedir. Bu süreçlerin yarattığı etkileri ortadan kaldırabilmek adına üç yolak üzerinde (Prostosiklin, Endotelin, Nitrik oksit) etki eden ilaçlar kullanımda bulunmaktadır. Bu ilaçların etkileri genel olarak daha çok vasodilatatör etkinlik üzerinedir. Peki ya remodeling sinyalizasyonunu temelden önleyebilirsek sorusu bu bağlamda akla gelmektedir.

Kanser hücrelerindeki bir dizi değişikliğin Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) patofizyolojisine benzerliği dikkati çekmektedir (büyüme sinyallerine tepki, hücre proliferasyonu, hücresel metabolizmadaki değişim). PAH'taki;

-Endoteliyal değişimi tetikleyen faktör hangisi (shear stres, reaktif oksijen ürünleri, inflamatuar etmenler, toksinler…)
-Hayvan deneylerinde Pulmoner arter endoteline bakıldığında antiapoptatik faktörlere yatkınlığının azaldığı (BCL-2, BCLxL…), proliferatif faktörlere ise arttığı (FGF2, VEGF…) gözlenmiştir
-Düz kas hücreleri PAH gelişiminde çok önemli bir role sahiptir, özellikle proliferasyonunu ve migrasyonunu arttıran faktörlerin arttığı bilinmektedir (PDGF, FGF, EGF, TGFβ, BMP, seratonin, Ag II…)
Tirozin kinaz ailesi;
-Transmembran glikoproteinlerdir
-Uyarı sonrası otofosforilasyon ile bazı mekanizmaları aktive/inaktive etmektedir
-Kanser alanında mutant/overekspresyona uğramış olanları için inhibitörler geliştirilmiştir

Bazı kanser tiplerinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri deneysel olarak PAH hastalarında da denenmiş ve bazılarının olumlu sonuçları elde edilmiştir. Bu bağlamda kullanılan moleküller aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Bu moleküller içerisinde tek FDA onayı olan 'imatinib