.

Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalığın Moleküler Mekanizması PKR Sinyali, DNA Hasarı ve Endotel Bütünlüğü

Dr. Ziya Akaydın

Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalığın Moleküler Mekanizması PKR Sinyali, DNA Hasarı ve Endotel Bütünlüğü

Hazırlayan: Dr. Ziya Akaydın

Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD), pulmoner venöz sistemi tutan pulmoner hipertansiyonun (PH) milyonda bir civarında görülen nadir bir formudur (1). IPAH'la kıyaslandığında erkekler de daha sık görülür ve daha agresif seyreder. PVOD patolojisinde, postkapiller lezyonlar septal ven ve pre septal venülleri etkiler, intimal fibrozis sonucunda lümende daralma ve oklüzyon gerçekleşir (2). PVOD gelişiminde genetik yatkınlık, hücresel stres ve endotel hasarı olmak üzere üç temel mekanizma rol oynar. Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2- alfa kinaz 4 (EIF2AK4) gen mutasyonu aile öyküsü olan hemen hemen tüm Pvod hastalarında ve sporadik vakalarının %8-25'inde gösterilmiştir (3). Bu mutasyon hücrenin sterese toleransını azaltır. PVOD'un merkezinde pulmoner venöz endotel hücresinin viral/inflamatuvar uyarılar (IFN-gama, TNF-alfa, IL-1beta), oksidatif stres, sitotoksik ajanlar, kemoterapötikler (siklofosfomid, mitomisin C) gibi kronik stres faktörlerine maruz kalması vardır. Hücre stres altında kaldığında Protein Kinaz R (PKR) aktivasyonu eIF2 alfa'yı fosforile ederek inhibe eder ve protein sentezinin baskılanmasına sebep olur. Entegre stres yanıtı (ISR) adını verdiğimiz bu mekanizmanın amacı protein sentezinin azaltmak, enerjiyi korumak ve stres ile mücadele ederek hücreyi korumaktır. Ama stresin kronikleşmesi sistemi maladaptif hale getirir, proinflamatuvar sitokinler artar (IL-6, IL-8, TNF-alfa, CXCL-10) ve inflamasyon kronikleşir, ATF4 ve CHOP artışı ile hücre senesens ve sonrasında apoptozise gider, endotel bütünlüğü bozulur, fibrozis ve oklüzyon gelişir. Oluşan DNA hasarına bağlı olarak hücrede bu hasarı algılayan ve onarımı yöneten ATR, ATM, DNA-PK genleri eksprese olur. Onarım imkanı olmazsa mitokondri disfonksiyonu gelişir, p53 aktive olur, hücre döngüsü durur (p21), senesans ve sonrasında apoptozis meydana gelir. Tekrarlayan DNA hasarları endeotelyal hücre kaybı ve damar duvarında remodellinge neden olur. Adheransı sağlayan vasküler endotelyal cadherin ve Claudin-5, ocludin, ZO-1 gibi tight junction oluşturan poteinler azalır buna bağlı olarak venöz endotelyal bariyer bozulur. Geçirgenlik artar, plazma proteinleri ve sıvı ekstravazasyonu oluşur, subendotelyal fibroblast aktivasyonu ve ekstrasellüler matrix birikimiyle fibrozis başlar. İntimal fibroelastik proliferasyon, medial hipertrofi, lümen daralmasıyla venöz oklüzyon gelişir.

Hemodinamik sonuç olarak; pulmoner venöz drenaj obstrüksiyonu, pulmoner vasküler direnç artışı, prekapiller pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yüklenmesi gelişir. PVOD PKR aktivasyonu, DNA hasarı ve endotel bariyer çöküşünün birleşik vasküler katastrofudur. Radyolojik bulgular, arter kan gazı, solunum fonksiyon testi tanıda yardımcı yöntemlerdir. Genetik testlerle iki allelli EIF2AK4 gen mutasyonun gösterilmesi esas tanı koydurucudur. ESC 2022 kılavuzu klas III a olarak akciğer biyopsisi yapılmasını özellikle kanama riski nedeniyle önermez (4). Vazodilatör tedavinin literatürde seçili olgularda düşük doz, koroner yoğun bakım şartlarında monitörize ve intravenöz diüretik eşliğinde kullanımı bildirilse de pulmoner ödem riski taşıdığı unutulmamalıdır (5). PVOD için tek küratif tedavi akciğer transplantıdır.

PH Gündem

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

Kaynaklar

1. Montani D, Lau EM, Dorfmuller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease *Eur Respir J* 2016;47:1518–1534

2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801913.

3. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. Nat Genet 2014;46:65–69.

4. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper et al, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension PMID: 36017548 DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237

5.Montani D, Girerd B, Jais X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. Lancet Respir Med 2017;5:125–134.