.

Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalığın Moleküler Mekanizması Makrofaj Ferroptozu ve Venöz Arteriyelizasyon

Dr. Aycan Fahri Erkan

Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalığın Moleküler Mekanizması Makrofaj Ferroptozu ve Venöz Arteriyelizasyon

Hazırlayan: Dr. Aycan Fahri Erkan

Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalık (Pulmonary Veno-Occlusive Disease; PVOD) pulmoner venlerin ve venüllerin fibröz intimal yeniden yapılanması (remodeling) ile karakterize, nadir ancak potansiyel olarak ölümcül bir Pulmoner Hipertansiyon (PH) alt grubudur. Transplantasyon olmaksızın medyan sağkalım 2 yıldan azdır. Prevalansı milyonda ~0.1-0.5 civarında bildirilmekle birlikte, muhtemelen yetersiz tanı konulmakta olduğundan bu oran potansiyel olarak daha yüksek olabilir. Kalıtsal vakaların %25'inde bi-allelik EIF2AK4 mutasyonları bildirilmektedir. Edinsel nedenler arasında bağ dokusu hastalıkları, kemoterapi (mitomisin-C, gemsitabin) sayılabilir.

PVOD, Grup 1 PH kümesinde ele alınmakla beraber, fizyopatolojisi bu gruptaki diğer antitelerden belirgin farklılıklar gösterir. Birincil lezyon venöz (arteriyel değil) obliterasyondur. Demir birikimi tesadüfi değil, kardinal bir özelliktir. Kapiller hemanjiyomatozis benzeri proliferasyon ve pulmoner hemosiderozis (demir yüklü makrofajlar) temel histopatolojik özellikleridir. Makrofaj infiltrasyonu, perivenüler bölgede orantısız derecede yoğundur.

Eritrosit eferositozu, aşırı demir yüklenmesine yol açtığından, labil demir demir havuzu GPX4 tamponlama kapasitesini aşar. EIF2AK4'den yoksun makrofajlar bozulmuş Entegre Stres Yanıtının (Integrated Stress Response; ISR) sergilerler. Ferritinofaji regülasyonunun bozulmasıyla demir metabolizmasındaki düzensizlik daha da belirgin hale gelir ve bu durum bir kısır döngüye evrilir.

Makrofajlardan VEGF-C/D salgılanması lenfanjiogenezi olumsuz etkiler ve kapiller hemangiomatosisi tetikler. Ferroptotik makrofajların hasarla ilişkili moleküler paternleri (Damage-Associated Molecular Patterns; DAMPs) (4-HNE, okside fosfolipidler) komşu venül endoteline etki ederek COUP-TFII yıkımını tetikler.
PVOD'da, hemosiderin yüklü makrofajlar, venüler endotel karakteristiğini arteriel endotel yönünde değişime uğratan ve lipid aldehit açısından zengin bir mikroçevre oluşturan, doğası gereği ferroptoza eğilimli bir makrofaj popülasyonu teşkileder.

COUP-TFII'nin 4-HNE tarafından proteazomal yıkımı, makrofaj ferroptozu ile venöz arteriyalizasyon arasındaki mekanistik bağın moleküler kilit taşını temsil eder; bu mekanizma, arteriyel PAH (Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon) ile paylaşılmayan, PVOD'daki venöz hastalık sürecine özgü bir durumdur.
EIF2AK4 fonksiyon kaybı, Entegre Stres Yanıtının (Integrated Stress Response; ISR) bozulması yoluyla ferroptoz duyarlılığını artırarak, kalıtsal PVOD'nin neden hızlanmış bir doğal seyir izlediğini açıklayan bir genetik-çevre etkileşimi oluşturur.

Ferroptoz-arteriyalizasyon ekseni; PVOD bağlamında, standart PAH vazodilatörlerinden mekanistik olarak daha güvenli olan, farmakolojik olarak hedeflenebilir birden fazla hedef (GPX4, ACSL4, 4-HNE, COUP-TFII) tanımlamaktadır.
İnsan PVOD dokusunda uzamsal multi-omik ile birleştirilmiş, miyeloid hücreye özgü in vivo modellerin geliştirilmesi deneysel çalışmalar bağlamında acil bir önceliktir; ileriye dönük PVOD registry'lerindeki (kayıt çalışmalarındaki) biyobelirteç (biomarker) validasyonu ise buna paralel olarak ilerlemelidir.

PH Gündem

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