

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda genetik, hücresel ve moleküler mekanizmalar

Genetic, cellular and molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension

Bahadır Alan, Sanem Nalbantgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) nadir izlenen bir hastalık olup herediter veya sporadik olarak izlenebilir. Yine ilaç kullanımı, bağ dokusu hastalığı, HIV enfeksiyonu ve konjenital kalp hastalıkları PAH'a neden olabilen diğer hastalıklardır. Kalıtsal olan olgularda kemik morfojenik protein reseptör 2, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 ve endoglin reseptör mutasyonları bildirilmiştir. Pulmoner vasküler yatakta oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler pulmoner vasküler direncin artmasına neden olur. Endotelial disfonksiyon, fibroblast ve düz kas hücre aktivasyonu, dolaşımdaki progenitor hücrelerin vasküler damara olan etkisi pulmoner damarlarda yeniden yapılanmaya neden olur. Buna etki eden diğer önemli bir etmen vazokonstriksiyondur. Yazımızda PAH'nun genetik, hücresel, moleküler mekanizmaları özetlenmiştir.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 9-13*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, kemik morfojenik protein reseptör tip 2, aktivin benzeri kinaz tip-1, endoglin

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon disorder that may be hereditary, idiopathic or associated with conditions like drug exposure, connective tissue disease, HIV infection or congenital heart disease. Familial disease are usually due to mutations in the bone morphogenic protein receptor type 2 (BMPR2), activin-like kinase-type 1 (ALK1) and endoglin (ENG). Functional and structural changes in the pulmonary vasculature lead to increased pulmonary vascular resistance. Vascular remodeling involves endothelial dysfunction, activation of fibroblasts and smooth muscle cells and recruitment of circulating progenitor cells. Vasoconstriction has also been shown to affect the remodeling process. Genetics, cellular and molecular basis of PAH are discussed in the paper. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 9-13*)

Key words: Pulmonary arterial hypertension, bone morphogenic protein receptor type 2, activin-like kinase type 1, endoglin

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) nadir bir hastalık olup insidansı 2/2 000 000 olarak bilinmektedir (1). PAH genetik geçiş gösterebilir (kalıtsal PAH), idiyopatik veya ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Yine HIV enfeksiyonu, şant ile seyreden konjenital kalp hastalığı veya bağ dokusu hastalığına sekonder gelişebilir.

Pulmoner hipertansiyon'da genetik ve genom

Idiyopatik PAH, aile öyküsünde PAH veya bilinen bir tetikleyici faktör olmaksızın ortaya çıkan sporadik bir hastalıktır. Kalıtsal PAH saptanan olguların %70'inde 'kemik morfojenik protein reseptörü tip II' (BMPR2) geninde germline mutasyonlar saptanmıştır (2). Sporadik olgularda ise aynı gendeki mutasyon oranı %11-40 arasında saptanmaktadır (3). Dolayısıyla genetik yakınlık faktörü olarak düşünül-

mektedir. Diğer bir mutasyon ise 'aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK1) geninde izlenmektedir. Her iki gen, dönüştürücü büyüme faktörü β üst ailesinden (TGF- β) olan reseptörleri kodlamaktadır. Herediter hemorajik telanjektaziye neden olan endoglin (ENG) reseptör mutasyonunun da PAH'a neden olabileceği bildirilmiştir (4).

PAH'ta genetik geçiş olabileceği ilk kez 1954'te Dresdale tarafından gündeme getirilmiştir (5). Kalıtsal geçiş otozomal dominant olup, değişken ve tam olmayan ekspresyon gösterir. Kadınlarda daha sık izlenmektedir, kadın/erkek oranı 1.7/1 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda olan yakınlık BMPR2 mutasyonun hormonlar gibi diğer çevresel faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir (2). PAH olgularının yalnız %6'sında aile anamnezi mevcuttur (6). Değişken ve komplet olmayan mutasyon idiyopatik olgularda, ailesel geçişi maskeleyene veya 'de novo' mutasyonların olabileceğine inanılmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sanem Nalbantgil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel: +90 232 463 25 95 Faks: +90 232 388 28 66 E-posta: sanemn@hotmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.114

Heterozigot BMPR2 mutasyonu fenfluramine bağlı ve konjenital kalp hastalığına gelişen PAH olgularının ufak bir bölümünde saptanmıştır (7, 8). Skleroderma veya HIV olgularında ise PAH ile bu gen arasında bir ilişki saptanmamıştır (2).

Kalıtıl ve idiyopatik PAH olgularında klinik gidiş benzerdir. Kalıtıl olan olgularda başlangıç yaşı daha genç ve tanı sırasındaki hemodinamik veriler daha ağır olmakla beraber sağ kalım benzer oranda bulunmuştur (2). BMPR2 mutasyonu olan olguların kalsiyum kanal blokerleri ile tedaviden yarar görmesinin olası olmadığı bildirilmiştir (9).

Kalıtıl PAH'ta BMPR2 mutasyonu

TGF- β ailesi hücre proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması, apoptoz, ekstrasellüler matriks sekresyonu ve depozisyondan sorumludur (2). Pulmoner düz kas ve endotel hücreleri gibi değişik hücrelerden salgılanır. TGF- β ailesine ait olan, moleküller alt sınıflara ayrılırlar. Ligandlar, reseptörler, aktivinler, kemik morfogenetik protein (bone morphogenetic protein) bu alt grupları oluşturur. BMP en büyük gruptur. BMPR2 normal akciğerlerin arter düz kas hücrelerinde hücre çoğalmasını baskılar, apoptozisi stimüle eder.

BMPR2 geni kromozom 2q31-31 bölgesinde yer almakta olup, 13 eksona sahiptir. Fonksiyon gören dört bölümü vardır: N-terminal ligand bağlayıcı bölüm, transmembran bölüm, serin/treonin kinaz ve sitoplazmik bölüm. Ekson 1-3 ekstrasellüler bölgeyi kodlar. Ekson 4 transmembran bölgeyi ve 5-11 eksonlar serin/treonin kinaz bölgesini ve ekson 12 büyük ekstrasellüler C-terminal bölgeyi kodlar. Protein başlangıç kodunu ekson1, bitiş kodunu ise ekson 13'tür. Ekson 5, 10 ve 13 dışındaki tüm eksonlarda mutasyon bildirilmiştir. Ekson 6, 8 ve 12'de polimorfizm saptanmıştır. Her mutasyon bir aileye özeldir. Farklı ailelerde aynı nükleotid değişikliği görülebilse de mikrosatellit belirteçler tarafından yapılan haplotipler her aile için özeldir (10). Nokta mutasyonları sonucu gelişen aminoasit yer değiştirmeleri reseptör fonksiyonunu bozar. Ortaya çıkan hasar mutasyonunun ekstrasellüler, transmembran, serin/treonin kinaz ve ya sitoplazmik kuyruk bölgelerinden hangisini etkilediğine bağlıdır (11).

Mutasyonlar kinaz aktivitesini bozarak, ligandın bağlanması engelleyerek ve heterodimerik dimer oluşumuna etki ederek BNP sinyal yolunda kesintiye neden olurlar. BMP yolu hücre yüzeyinde başlayıp nükleusa kadar uzanan fosforilasyonunu içerir. Tip I ve tip II olmak üzere iki reseptörü olan BMP'nin tip II reseptörü tip I reseptörlerini fosforlar, tip I reseptörleri de fosforilasyon ile aktive olan Smad ailesini (Smad1/5 ve ya 8) fosforlar. Bu aktive olmuş moleküller hücre nükleusunda hedef genleri etkiler (5). Bu olaylar sonucunda endotel proliferasyonu inhibe olur, hücre siklusunun kontrolünde ve anjiyogenezde rol oynayan proteinler düzenlenir.

Sporadik olgularda BMPR2 mutasyonu

Sporadik olgularda mutasyon oranı önceki yayınlarda daha yüksek bildirilmesine karşın son değerlendirmeler bunun %10 olduğunu yazmaktadır (5).

PAH'ta genetik değerlendirme ve klinik izlem

Klinikte PAH olgularında BMPR2, ALK1 ve ENG mutasyonlarını ortaya koyabilen genetik testler mevcuttur. Değerlendirme BMPR2 analizi ile başlamalıdır. Herediter hemorajik telanjiektazi

ile uyumlu klinik bulgular mevcutsa ALK-1 ve ENG akla getirilmelidir. Ailesinde PAH tanımlayan ve ya IPAH tansı alan olgulara genetik değerlendirme önerilebilir.

Genetik değerlendirmede tüm 13 ekson araştırılmalıdır. Ancak bu değerlendirmenin duyarlılığı yüksek değildir, çalışılan ailelerin en az %50'sinde eksonik mutasyon mevcut değildir (5). Yine her ailede izlenen mutasyonun o aileye spesifik olması ve bu mutasyonların penetransının değişken olması testin yorumunu zorlaştırmaktadır.

Ailesinde PAH olan veya BMPR2 mutasyonu taşıyan olguların klinik izlemine dair bir görüş birliği yoktur. Klinik değerlendirme, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kateterizasyon uygulanabilecek tetkiklerdendir. 1998 dünya konferansında risk grubunda olan olguların her yıl ekokardiyografi ile değerlendirilmeleri önerilmiştir.

Prenatal değerlendirme de günümüzde mümkündür. Gebeliğin onuncu haftasında korionik villus'lerden alınan örneklerde BMPR2 mutasyonu çalışılabilmektedir. *In vitro* fertilizasyon ile BMPR2 mutasyonu olmayan embriyoların anneye transferi mümkün olabilmektedir. Ancak bu dünyada yaygın olarak uygulanan bir yaklaşım değildir (2).

Pulmoner Hipertansiyonda hücrel ve moleküler mekanizmalar TGF- β yolağı, TGF- β ailesinin moleküler mekanizması ve mutasyonel değişiklikleri

TGF- β ailesi; TGF- β izoformları (TGF- β 1-3), kemik morfogenetik protein (BMP), aktivin ve büyüme ve farklılaşma faktörleri gibi değişik fonksiyonlarda görev alan mediyatörleri içerir. Kemik morfogenetik protein reseptör (bone morphogenetic protein receptor: BMPR)'ünde oluşan germline mutasyonlar kalıtıl PAH ve daha az olarak idiyopatik PAH olgularında saptanmıştır. BMPR2 yapısal olarak aktif serin/treonin kinaz reseptörüdür. BMPR2 için başlıca ligandlar; BMP2, BMP4, BMP7, GDF5 (GDF: büyüme ve farklılaşma faktörü) ve GDF6'dır. BMPR II, Tip I reseptörü ile birlikte intrasellüler bölgede yer alan serin ve glisinden zengin bölgeyi fosforile eder. Tip I reseptör kinaz bölgesinin aktivasyonu, sitoplazma içinde sinyal iletiminden sorumlu olan Smad protein ailesinin fosforile edilerek aktif hale gelmesini sağlar. Smad 1/5/8 'in fosforilasyonu sonrasında, fosforile olmuş, Smad 4 sinyalin nükleusa iletimini ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesini sağlar. Bu sinyal iletiminin birçok regülasyon basamağı da bulunmaktadır. Bunlar arasında; BMP reseptör ilişkisi inhibe eden endojen mediyatörler, spesifik TipII/Tipl reseptör heterokomplekslerinin oluşumu, inhibe edici Smad proteinleri (I-Smad; Smad6-7) ve özel transkripsiyon faktörleri gelmektedir. Smad sinyal yolağı iyi bilinmesine rağmen bazı spesifik hücrelerde TGF- β ve BMPler ile uyarılıp MAP kinaz (ERK: extracellular signal-regulated kinase, p38 MAPK: p38 mitogen-activated protein kinases ve JNK kinaz: c-Jun amino-terminal kinase) yolaklarının kullanımını destekleyen veriler de bulunmaktadır. p38 kinaz yolağı ile Smad yolağının köprü yapılarak atlandığı ve BMPR2 aktivitesinin sonucu olan nükleer transkripsiyon ve apoptozisin bu yoldan sağlandığı gösterilmiştir (12).

FISH (floresan *in situ* hibridizasyon) ve immünohistokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalarda, BMPR II mRNA ve proteininin ağırlıklı olarak pulmoner vasküler endotel, makrofajlar ve daha az oranda da mediyada düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. BMPR2 mutasyonu ile akciğer dokusunda BMPR II

protein ekspresyonu tahminen polipeptit zincirin kırılması nedeniyle ciddi düzeyde azalır (13).

Günümüze kadar toplamda 298 BMPR2 mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonların 122 tanesi (%41) küçük delesyon veya insersiyon tipi mutasyonlardır (14). Günümüzde olguların taranmasında nokta mutasyonlarının veya yeni geniş gen oluşumlarının saptanması amacıyla çeşitli sofistike teknikler kullanılmaktadır. Bunların arasında; direkt dizi analizi, erime eğrisi analizi, "southern blot", multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu, yüksek performanslı sıvı kromatografi sayılabilir. Mutasyon saptanma oranları çeşitli merkezlerin verilerine göre idiyopatik PAH olgularında %10-40 olarak bildirilmektedir. Bir veya daha fazla PAH'lı akrabası olanlarda mutasyon saptanma oranı %70'in üzerinde olduğu saptanmıştır (15, 16). Sıklığı az olmakla beraber, APAH formlarında da TGF- β süper ailesine ait mutasyonlar bildirilmiştir (14). En sık saptanan mekanizma, mutasyon sonucunda polipeptit zincirin erken kopması şeklinde tahmin edilen tiptir ve 298 mutasyondan 208'ini oluşturmaktadır. PAH'a neden olan BMPR2 mutasyon tipleri arasında sıklık sırasına göre; yanlış anlamlı (missense), anlamsız (nonsense), kalıp kaydırma (frameshift), RNA kırılma mutasyonu (splice-site), delesyon (bazlarda eksilme) mutasyonları tanımlanmıştır (2).

Kırılma tipi (truncating) mutasyonlara nazaran, BMPR-II'nin sitoplazmik bölgesinde aminoasit değişiklikleri ile seyreden mutasyon tipleri nadir görülür. Bu bölgede gerçekleşen yanlış anlamlı (missense) mutasyonların mekanizmaları ve neden oldukları sonuçlar, klasik olarak PAH'a neden olan defektlerden farklıdır. Bu bölgede meydana gelen bazı mutasyonlardan sonra, hücrelerde Smad aktivasyonunun normal olduğu görülmüştür. BMPR II'nin sitoplazmik kuyruk bölgesinde olan değişikliklerle p38MAPK aktive olmakta ve dynein hafif zinciri T ctex-1'in fosforilasyonu engellemektedir. Bu farklı intrasellüler sinyal iletimi; Smad bağımsız olan bu yolağın varlığını ve önemini desteklemektedir. Günümüzde bu yolağın PAH patogeneziindeki önemi araştırılmaktadır (17).

TGF- β ailesinin üyelerinden TGF- β 1, normal pulmoner arter düz kas hücrelerdeki proliferasyonun inhibe edilmesi özelliğinin aksine idiyopatik PAH olan hastalarda hücre proliferasyonuna neden olurlar. Bu fonksiyon değişimi TGF- β 1 reseptör oranları veya "down"-regülasyonu ile ilişkisizdir (18). TGF- β 'in ekstrasellüler matriks miktarını da artırdığı bilinmektedir. Bunu ise fibroblastlarda elastin sentezinde görevli olan mRNA yıkımını engelleyerek yaptığı tahmin edilmektedir. Ayrıca TGF- β 1 insan pulmoner arter hücrelerinde protein kinaz A yoluyla ET-1 miktarını artırır, fibroblastlarda bağdokusu büyüme faktörü üretimini de artırır.

Aktivin reseptör benzeri kinaz-1 (ALK-1) ise, TGF- β süper ailesinden bir aktivin dönüştürücüsüdür. Herediter hemorajik telanjiektazili olgularda mutasyonu gösterilmiştir. Hücrelerin sinyalizasyonunun gelişimi ve farklılaşma konusunda fonksiyonları mevcuttur.

Sonuçta; TGF- β 1 ve diğer hedef moleküllerdeki değişiklikler, yukarıda özetlenen mekanizmalarla damar yeniden şekillenmesi sürecinin oluşumuna katkıda bulunurlar.

Anjiyogenez ve apoptoz mekanizmaları, mediyatörleri:

Pulmoner endotelial hücrelerin devamlılığının sağlanmasında rol aldığı tahmin edilen vasküler endotel büyüme faktörün (VEGF) PAH'lı olgularda pleksiform lezyonlarda ekspresyonunun

arttığı gösterilmiştir (19). VEGF biyoaktivitesini VEGFR-1 ve VEGFR-2 isimli tirozin kinaz reseptörleri aracılığı ile gösterir. VEGF izoformlarından VEGF-A'nın pulmoner hipertansiyon gelişiminde koruyucu rolü olduğunu gösteren ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmeden VEGF-B'nin sorumlu olduğunu destekleyen hayvan modeli çalışmalar bulunmaktadır (20). İdiyopatik PAH olgularında VEGFR-1 ekspresyonu artmışken, pleksiform lezyonlarda VEGFR-2 ekspresyonu edildiği gösterilmiştir (21). Diğer bilinen büyüme faktörlerinden platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) de vasküler yeniden şekillenme ve pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülerek suçlanan moleküller arasında sayılmaktadırlar.

Angiyoipietin-1 pulmoner vasküler yatağın gelişiminde etkin rol oynayan anjiyogenik bir mediyatördür. Düz kas hücrelerinden ve öncü perisitlerde üretilir ve kan damarlarının gelişiminin çeşitli basamaklarında (migrasyon, bölünme, tüp yapılarının oluşumu, arteriyel yapıların olgunlaşması) önemli roller alır. Angiyoipietin reseptörü olan TIE2 sadece vasküler endotelde bulunur ve ligand etkileşimi ile düz kas hücrelerinin endotel çevresinde çoğalmalarını uyarır. Ailesel olmayan tüm PAH formlarında angiyoipietin 1'in ve fosforile TIE2'nin up-regüle olduğunu destekleyen görüşler bulunmaktadır (22). Hayvan modellerinde angiyoipietin 1 ekspresyonu sağlayan uyarılarla düz kas hücrelerinde proliferasyon sonrasında deneklerde diffüz mediyal kalınlaşmayla seyreden pulmoner hipertansiyon gelişimi gözlenmiştir. Ayrıca angiyoipietin 1 pulmoner arteriyoller endotel hücrelerini uyarak 5-HT (5-hidroksitriptamin-serotonin) sentezini ve sekresyonunu uyarır. Bu mekanizma PAH patogeneziinde parakrin etkileşimlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (23). Ancak literatüre bakıldığında zıt yönde etkileşimin olabileceğini düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır. Zhao ve ark.ları (24) yaptıkları çalışmada gen transferi ve angiyoipietin 1 ile monocrotaline maruz bırakılmış (deneysel amaçlı PAH gelişimini sağlayan madde) sıçanlarda, apoptozun inhibisyonu ve mikrovasküler yatağın korunması ile açıkladıkları, sağkalımda ve pulmoner hemodinamiklerde iyileşmeyi göstermişlerdir. Bu tip çelişkili sonuçlar nedeniyle bu molekül üzerine yapılacak çalışmalar patogeneziindeki rolünün daha net anlaşılmasında rol gösterici olacaktır.

Ekstrasellüler matriks döngüsü ve enzimatik etkileşimler

Sıçanlarda hipoksi ve monocrotaline ile oluşturulmuş PAH modellerinde, pulmoner vasküler yatakta elastaz aktivitesinin, sürecin erken dönemlerinden itibaren artmış olduğu gösterilmiştir (25). Elastaz inhibitörlerinin hastalık sürecinin ilerleyişini baskılaması daha önceki çalışmaları da destekler sonuçlar doğurmuştur (26). Düz kas hücrelerinden kaynaklanan endojen vasküler elastaz, MAP kinaz ve AML1 isimli nükleer transkripsiyon faktörü üzerinden iletilen sinyaller sonrasında üretilir.

Serin elastazlarının, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesini arttırdığı ve dokularda MMP inhibitörlerini baskıladıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hem elastazlar hem de MMP'lar, elastin ve kollajenin yanında ekstrasellüler matriksin birçok bileşenin de yıkımında görev alırlar. Kollajenin yıkımı; β 3 integrinlerin bağlanması, MAP kinaz yolunun aktivasyonu ve tenascin C'nin transkripsiyonu ile sonuçlanacak olaylar zincirini başlatır. Bu glikoprotein (tenascin C) büyüme faktörleri ile iş bir-

liği yaparak düz kas hücre proliferasyonunu indükler. Hayvan modellerinde elastaz inhibitörleri ile bu yolağın bloke edilmesi sonucunda, düz kas hücrelerinin apoptozunun indüklendiği ve ciddi vasküler hastalığın geriletildiği gösterilmiştir (27).

PAH patofizyolojisinde vazoaaktif maddeler ve potasyum kanalları

Endotelin (ET)-1; Normalde akciğer dokusunda çok az miktarda bulunmaktayken, PAH olgularında düzeyleri özellikle pulmoner vasküler endotelde belirgin olarak artmıştır. ET-1, PAH patogenezinde parakrin etkileşimle, G protein bağımlı olan ancak ters biyolojik aktiviteye sahip olan ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığı ile etkisini göstermektedir. ET-A reseptörleri damar duvarındaki düz kas hücrelerinde yer alırlar ve ligand ile bağlandıklarında vazokonstriksiyona ve proliferasyona neden olurlar. ET-B reseptörleri ise ağırlıklı olarak endotel hücrelerinde yer alırlar ve NO, Pgl2 gibi endotel bağımlı vazodilatörlerin salınımıyla vazodilatasyon oluşmasını sağlarlar. ET-A reseptör geninde 6 adet, ET-B reseptör geninde ise 3 adet polimorfizm saptanmıştır. Bu polimorfizmler ilaç yanıtlarının farklılık göstermesinden sorumlu olabilir (28).

Nitrik oksit (NO); NO'nun pulmoner ve sistemik damarlarda dilatasyon ve antiproliferasyon olmak üzere iki ana etkisinin yanında antiagregan etkisi de bulunmaktadır. NOS (nitrik oksit sentaz) tarafından; Oksijen ve L-arginin kullanılarak NOS aktivitesinin temel kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin yardımı ile sentezlenir. Sentezinden sorumlu olan NOS 'un 3 izoformu bulunmaktadır; endotelial NOS, indüklenebilir NOS ve nöronal NOS. NO biyoaktivitesini çözülebilen guanilil siklazı (sGC) aktive ederek cGMP sentezini artırarak gösterir. cGMP ise cGMP bağımlı protein kinazı aktif hale getirerek, hücre içi Ca⁺⁺ miktarının azalmasına neden olur. Bu da düz kas hücrelerinde gevşemeyle sonuçlanan cevaba dönüşür. cGMP, fosfodiesteraz-5 enzim (PDE-5) ile GMP'ye parçalanır. PAH olgularında pulmoner arter yapılarında NOS aktivitesi ve NO metabolitleri azalmış, PDE-5 düzeyleri artmıştır (29, 30).

Prostasiklin (Pgl2) ve tromboksan A2 (TxA2); Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde, kaynağı araşidonik asit olan, son sentez basamağında prostasiklin sentaz enzimi ile üretilen vazoaaktif bir mediyatördür. Fizyolojik etkilerinin başında vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu gelmektedir. Düz kas gevşetici etkisini Gs (uyarıcı G proteini) proteini bağlı olan reseptörü aracılığı ile hücre içi cAMP düzeylerini artırarak gösterir. Ciddi PAH olanlarda pulmoner arter yatağında prostasiklin sentaz enzim aktivitesi azalmıştır (31). Diğer bir araşidonik asit kökenli madde olan tromboksan A2 ise prostasiklinin aksine vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunun artmasını sağlar. İster primer ister sekonder PAH'ı olan olgularda TxA2 miktarının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç; PAH patogenezinde lipid kökenli mediyatör dengesinin pulmoner vasküler yatakta bozulmuş olduğu hipotezini doğrulamaktadır (32).

Serotonin (5-hidroksitriptamin/5-HT); Düz kas hücreleri için mitojen özellikte bir madde olan 5-HT, potent bir vazokonstriktördür. PAH'da serotonin düzeyleri yükselmiştir. Normalde gastrointestinal sistemde bulunan enterokromaffin hücrelerden ve pulmoner nöroepitelial cisimciklerden üretilir, trombositlerde depolanır. 5-HT1 reseptörleri aracılığıyla büyük çaplı pulmoner arterlerde kontraksiyona neden olur. Daha sonradan gelen çalış-

malarda 5-HT1B reseptörleri aracılığı ile küçük çaplı pulmoner arterlerde kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir (33). Ratlar üzerine yapılan çalışmalarda kontrol grubu sıçanlarda pulmoner arter kontraktıl cevabı 5-HT1A reseptörleri aracılığı ile olmaktadır, kronik hipoksiye maruz bırakılan ratlarda kontraktıl cevabın abartılı olduğu ve de bunun 5-HT1B reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği gösterilmiştir (34). Diğer sorumlu tutulan reseptör ise 5 HT2B reseptörleridir. İdiyopatik PAH olgularında transkripsiyonunun arttığı bildirilmektedir. Anoreksijenlerin (aminoreks, fenfluramin, deksfenfluramin) etyopatogenezdeki rolleri de potasyum kanalları ile serotonin ilişkisini gündeme getiren mekanizma ile açıklanabilmektedir. Bu hipoteze göre; K kanal inhibitörleri serotonin salınımına neden olurlar, megakaryositlerdeki K akımını engellerler. Anoreksijen ilaçlar serotonin geri alınımını (re-uptake) inhibe ederler ve serotonin salınımına neden olurlar, bunun yanında K kanallarını da bloke ederler. Sonuçta bu ilaçların kullanımı ile trombositler sürekli depolarize durumdayken, pulmoner arter düz kas hücreleri ise sürekli serotoninemik bir vasküler tonusa maruz kalırlar (35).

Vazoaaktif intestinal peptid (VIP); Güçlü bir sistemik ve pulmoner vazodilatör özelliği olan endojen polipeptittir. Ayrıca su ve elektrolit dengesinin ayarlanmasında da fizyolojik etkileri bulunmaktadır. PAH olgularında, immünohistokimyasal yöntemle akciğer dokusunun incelendiği çalışmalarda VIP düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır. İnhalasyon VIP ile yapılmış olan pilot çalışmalarda satürasyon ve 6 dakika yürüyüş mesafelerinde düzelme olduğu görülmüştür (36).

Potasyum kanalları; Hipoksik uyarı ile pulmoner arter düz kas hücrelerinde Kv (voltaj bağımlı potasyum kanalları) inhibisyonu ile membran depolarize olur ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır. Hücre içi kalsiyum miktarı artar. Artmış kalsiyum miktarı ise kasılma ile sonuçlanan süreci doğurur. PAH'ı olanlarda pulmoner arter düz kas hücrelerinde Kv 1.5'in "down"regüle olduğu gösterilmiştir (37). Ayrıca bazı hayvan modellerinde Kv1.5'un yanında Kv2.1'in de azalmış olduğu gösterilmiştir (38). İştaht kesici ilaçlardan aminoreks ve deksfenfluraminin de Kv1.5 ve Kv2.1 inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (35).

Sonuç

Pulmoner hipertansiyon tedavisinin günümüzde zahmetli, pahalı ve uzun soluklu bir süreç olması nedeniyle hala pratikte hayatta klinisyenleri zorlayan yönleri ile korkulu bir rüya olmayı sürdürmektedir. Etiyolojisinde ve patogenezinde, bir çok faktörün (vazoaaktif maddeler, yandaş hastalıklar, genetik yatkınlık, toksik maddeler..vs) rol alması nedeniyle, etyopatogenezin hedef noktalarının ele alınması tedavi başarısı şansını arttırmaktadır. Son yıllarda ilerleyen genetik tanı metotları, subsellüler düzeyde ortaya konmuş mekanizmalar ve geliştirilmekte olan ilaçlar tedavi başarısı yönünde umutları arttırmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719-25.

2. Machado R, Eickelberg O, Elliot CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
3. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-3.
4. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germlike mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
5. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med* 1954; 30: 195-207.
6. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary arterial hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
7. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jaïs X, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 343-8.
8. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371-4.
9. Elliot CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, Carlquist J, McKinney JT, Rich S, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2509-15.
10. Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92-102.
11. Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: S50-S53.
12. Rudharakanchana N, Flanagan JA, Chen H, Upton PD, Machado R, Patel D, et al. Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primary pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1517-25.
13. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105: 1672-8.
14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF- β type -II receptor BMPR2 in pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-32.
15. Thompson JR, Machado RD, Pauciuolo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.
16. Aldred MA, Machado RD, James V, Morrell NW, Trembath RC. Characterization of the BMPR2 untranslated region and a novel mutation in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 819-24.
17. Machado RD, Rudharakanchana N, Atkinson C, Flanagan JA, Harrison R, Morrell NW, et al. Functional interaction between BMPR-II and Tctex-1, a light chain of dynein is isoform-specific and disrupted by mutations underlying primary pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3277-86.
18. Morrell NW, Yang X, Upton P, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor - β 1 and bone morphogenetic proteins. *Circulation* 2001; 68: 92-102.
19. Tuder RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195: 367-74.
20. Wanstall JC, Gambino A, Jeffery TK, Cahill MM, Bellomo D, Hayward NK, et al. Vascular endothelial growth factor-B deficient mice show impaired development of hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 361-8.
21. Hirose S, Hosoda Y, Furuya S, Otsuki T, Ikeda E. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors correlates closely with formation of the plexiform lesion human pulmonary hypertension. *Pathol Int* 2000; 50: 472-9.
22. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-9.
23. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiopoietin1/TIE/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12331-6.
24. Zhao YD, Campbell AIM, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Protective role of angiopoietin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92: 984-91.
25. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 213S-24S.
26. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serin elastase inhibitor. *Nat Med* 2000; 6: 698-702.
27. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin C antisense prevents progression, of vascular disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 21-34.
28. Nichaud V, Poirier O, Behague I, Herrmann SM, Mallet C, Troesch A, et al. Polymorphism of the endothelin A and B receptor genes in relation to blood pressure and myocardial infarction: the Etude Cas-Temoins surl'Infarctus du Myocarde (ECTIM) study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 304-10.
29. Cella G, Bellotto F, Toma F, Sbarai A, Mazzaro G, Motta G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1226-30.
30. Lincoln TM. Cyclic GMP and phosphodiesterase 5 inhibitor therapies: what's on the horizon? *Mol Pharmacol* 2004; 66: 11-13.
31. Tuder RM, CoolCD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
32. Cristman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 237: 70-5.
33. Morecroft I, Heeley RP, Prentice HM, Kirk A, Mac Lean MR. 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries: importance of the 5-HT1B receptor. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 730-4.
34. Keegan A, Morecroft I, Smillie D, Hicks MN, Mac Lean MR. Contribution of the 5-HT(1B) receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension: converging evidence using 5-HT (1B) receptor knockout mice and the 5-HT (1B/1D) receptor antagonist GR127935. *Circ Res* 2001; 89: 1231-9.
35. Weir EK, Reeve HL, Huang JM, Michelakis E, Nelson DP, Hampl V, et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramin, and dexfenfluramin inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996; 94: 2216-20.
36. Petkov V, Mosgeoller W, Zieche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339-46.
37. Yuan JX, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351: 726-7.
38. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, Dyck JR, Moudgil R, Hopkins TA, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage gated potassium channels. *Circulation* 2002; 105: 244-50.