

KİSTİK FİBROZİSİN PATOGENEZİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF, epitel hücresi membranındaki KFTR adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar.
- KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında iyon transportunun bozulmasına neden olur.
- En sık tutulan organ akciğerdir. KF'teki akciğer hastalığının patogenezi tam aydınlatılamamakla birlikte, en sık kabul edilen, iyon transportu bozukluğu sonucunda solunum yolu epiteli sıvısının hacminde azalma olması, bunun sonucunda mukusun koyulaşması ve bunu takiben kronik enfeksiyon, yoğun inflamasyon, bronşektazi ve solunum yetmezliğinin meydana gelmesidir.

Tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen bir hastalık olan kistik fibrozis (KF), epitel hücresi membranındaki KF Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar [1]. KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportunun bozulmasına neden olur [2-5]. Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki defekt sonucunda yavaşlayan su hareketi mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyona yol açar. En sık tutulan organ akciğerdir. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona, ki hastalığın adı buradan gelmektedir, neden olur [1].

KFTR'ın Moleküler Özellikleri ve Fonksiyonları

KFTR proteini, anyonların membranın elektrokimyasal gradiyenti ile her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur [6]. Epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yerleşen bu protein transepitelyal iyon transportunda görev alır ve sadece siklik adenosin monofosfat bağımlı bir kanal olarak işlev görmekle kalmaz, epitelyal sodyum kanalı (ENaC) gibi diğer iyon kanallarını da regüle eder [2,7]. İyon transportunun KF patogeneziye etkisi göz önüne alınca, sodyum transportunun malnutrisyon ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmış ve sodyum transportundaki anormallik ne kadar az ise solunum yolu fonksiyonları ve beslenme durumunun o derece iyi olduğu belirlenmiştir [7]. KFTR proteini, akciğer, pankreas, ter bezleri ve barsak gibi birçok ekzokrin epitelde iyon transportunun dengelenmesinde rol oynar. Klor kanalının dışında, KFTR'ın başka fonksiyonları da vardır. İmmün yanıtta bozulmada rol oynayabileceği öne sürülmekle birlikte kesin sonuçlar yoktur [8]. Epitel dışında KFTR'ın hava yolu düz kas hücrelerinde de eksprese olduğu ve kontraksiyonda kalsiyum salınımını düzenlediği de gösterilmiştir. Bu yerleşim ve fonksiyon, KF'li hastalardaki hava yolu duyarlılığı ve astım benzeri klinik bulguları açıklayabilir [9].

Düzenleyici Genlerin ve Çevrenin Patogenezdaki Rolü

KF gibi monogenik hastalıklarda, genin farklı mutasyonları, genetik düzenleyiciler ("modifiyer") ve çevresel özellikler klinik bulguları etkiler. KF'te de KFTR genotipinin pankreas yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinmekte, ancak akciğer fonksiyonları ile buna benzer bir ilişki bulunmamaktadır [10]. Özellikle enfeksiyon kontrolü, immünite ve inflamasyon ile ilişkili genler KF'in klinik gidişini etkileyebilir [11]. Hava yolu yanıtını düzenleyenler (beta 2 adrenoreseptör) ve fibrozis sitokini olan "transforming" büyüme faktörü beta1 düzenleyici genler arasında yer alır [10,11]. Mannoza bağlayıcı lektin 2 enfeksiyonlara yatkınlığı artırır; tümör nekrozis faktörü alfa hepatobiliyer komplikasyonlar ile ilişkilidir, antiproteazlar (alfa 1anti-tripsin) ve detoksifikasyonda rol alan enzimler (glutatyon-S-transferaz) de KF'de klinik gidişi etkileyebilir [10-12].

Sonuç olarak, KF'te ekzokrin kanallar koyu mukus tarafından tıkanır. Bunun sonucunda, akciğerlerde kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve inflamasyon sonucu gelişen hava yolu obstrüksiyonu ve malabsorpsiyona neden olan pankreas ve safra yolları tıkanıklığı görülür.

Akciğer Hastalığının Patogenezi

KF'te, hastaların %90'dan fazlasının ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Bu nedenle akciğer ve solunum yolu tutulumu hastaların klinik ağırlığını, yaşam süre ve kalitelerini belirleyen ana sistem tutulumunu oluşturur.

Mukus Bozuklukları: Mukus klirens sistemlerinin sağladığı mekanik temizleme, hava yolu savunma sisteminin önemli bir kısmını oluşturur [13,14]. KF'teki akciğer hasta-

liğini açıklamada öne sürülen hipotezlerden birisi “düşük hacim hipotezi” dir [15]. KF’te de KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyumun emilimi artar, klor absorpsiyonu bozulur. Hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon, siliyer fonksiyonları bozar ve mukus stazına neden olur. Sonuç olarak, kronik bakteriyel enfeksiyon başlar [13,15]. KFTR normalde ENaC’ı baskılar, ancak KF’te bu baskılanma olmadığından sodyum transportu artarak fazla su emilimine neden olur [14]. Hava yolunu kaplayan sıvı sisteminin üst tabakasını oluşturan mukus, yüksek molekül ağırlıklı musinler tarafından oluşturulur [13]. KF’de mukus hipersekresyonu olduğu da gözlenmiştir ve epidermal büyüme faktör reseptörü bunda rol oynar [16]. Bu tabakanın viskoelastik özellikleri musinlere, musinlerin yapıştırıcı proteinler ile ilişkisine ve bu tabakanın hidrasyonuna bağlıdır. Hidrasyon ENaC ve KFTR tarafından belirlenen sodyum emilimi ve klor sekresyonu dengesine bağlıdır. Bu tabakanın altında bulunan perisiliyer sıvı katmanı, polianyonik jel tabaka özellikleri gösterir. Hidrasyon durumu, iki katman arasındaki ilişkide ve etkin siliyer aktivitede önemlidir. KF’deki dehidrate mukus nedeniyle mukus tabakasının viskozitesi artar, perisiliyer tabaka çöker ve mukus tabakası epitel hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. İmmobilize olan mukus plaklarına musin hipersekresyonu ise, plağın daha da kalınlaşmasına neden olarak hava yolu obstrüksiyonunu artırır. Ek olarak koyu ve yapışkan mukus kalıcı biofilm oluşumuna neden olur ve konsantre musin ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini azaltır [13]. KF’deki bikarbonat sekresyon bozukluğu da mukus koyuluğunun artmasına neden olur. ENaC’ tan sodyum emilimi yanında, KFTR ve kalsiyum ile aktive olan klor kanallarından klor sekresyonu, hava yolu yüzey sıvısının hidrasyon dengesinin sağlanmasında temel mekanizmalardır.

KF’teki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen diğer bir hipotez de “tuz fazlalığı hipotezi”dir. Bu hipoteze göre, KFTR’deki bozukluk sonucunda, solunum yolu sıvısında sodyum ve klor miktarı artmıştır. Solunum yolları sıvısındaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonları, bu sıvıdaki tuz miktarına bağlıdır. KF’te solunum yolu sıvısındaki tuz miktarı artmış olduğu için, bu proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur; bu da kronik bakteriyel enfeksiyona yol açar [17].

Persistan İnflamatuar Sürecin Etkisi: KF’te gösterilebilir enfeksiyon yokluğunda bile bronkoalveoler lavaj sıvısında inflammatuar hücreler ve interlökin (IL) 8 artar, IL-10 ve lipoksinler gibi anti-inflamatuar ürünler azalır [18]. IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyon sitokinlerinde artış ve bunun sonucunda enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan inflamasyon KF akciğer hastalığının önemli bileşenlerindedir [19,20]. Ayrıca, oksidan ve anti-oksidanlar arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres bu inflamasyona katkıda bulunur [19]. KF’deki artmış nötrofil aktivitesi ve birikiminden IL-17’nin sorumlu olduğu öne sürülmektedir [21]. KF’li kişilerin hava yolu makrofajlarında artmış olan TNF α , kaşeksi ve kilo kaybı nedenidir ve düzeyleri FEV $_1$ ile ters ilişkilidir. Nötrofil kemo-

taksisi ve adherensini engellemek gibi anti-inflamatuar etkileri olan lipoksinler de KF’li hastaların hava yolunda azalmıştır [12].

Artmış Nötrofil Aktivitesi ve Proteazların Etkisi:

KF’te hava yollarının kronik olarak bakteriyel patojenler ile enfekte olduğu bilinmesine karşın, ortaya çıkan inflammatuar yanıt, hem süre hem de ağırlık olarak patojenin yok edilmesi için gerekenden çok fazladır. Bunun nedenlerinden biri, hava yolunda fazla miktarlarda bulunan IL-8 ve lökotrien B4’ün fazla sayıda nötrofilin bölgeye göçüne neden olmasıdır [22]. KF’li hastaların polimorfonükleer lökositleri, KFTR’deki mutasyon ya da kronik enfeksiyon nedeni ile sağlıklı kişilerdekilerden hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdır [23].

Kistik fibrozisde nötrofiller fagositozu gerçekleştirmez ve sekonder nekroza uğrayarak, serin proteazlar gibi hücre içindeki medyatörler ortama salınır [22,24]. Ayrıca hava yolunda bulunan nötrofillerden spontan IL-8 salınımının arttığı ve IL-10 ile inhibisyona uğramadığı gözlenmiştir [23]. Proteazlar, fizyolojik koşullarda intraselüler ve ekstraselüler bakteriyel öldürmede önemli olmasına karşın, kronik hastalık durumunda proteaz-antiproteazlar arasındaki dengesizlik nedeni ile akciğer hasarı ve amfizem ortaya çıkar [22]. Ekstraselüler içeriği parçalayan lökosit elastaz, akciğer mikroçevresine hasar verir [22,24]. Bu aşırı inflamasyon süreci sonunda, akciğerlerde kronik hava yolu hasarı ve “re-modelling” oluşur [22].

KF ilişkili kronik akciğer hastalığındaki uzamış endobronşial proteaz aktivitesi akciğere özgü immün yanıtın birçok basamağına zarar verir [22]. Artmış lökosit elastaz aktivitesi doğumsal ve adaptif immunitenin bir çok elemanını olumsuz etkileyerek, hava yolunda pulmoner defansı azaltır. Bu nedenle KF’i sadece epitelyal değil aynı zamanda bir nötrofil hastalığı olarak da değerlendirmek gerekir [25].

Pseudomonas Enfeksiyonunun Etkisi: *Pseudomonas aeruginosa*’nın virulans etmenleri arasında olan piyosiyenin siliyer hareketleri ve mukosiliyer transportu olumsuz etkiler. Ayrıca, oksidatif stresi artırıp KFTR aracılı klor transferini bozarak KF’li kişilerde akciğer hastalığı bulgularının artışına neden olabilir [26].

Pankreas Hastalığı Patogenezi

Pankreas tutulumu ve KFTR genotipi arasında sıkı bir ilişki vardır ve ağır olarak nitelendirilen grup I, II, III mutasyonları ile birlikte pankreatik yetmezlik daha sık gözlenir [27-29]. Özellikle grup I ve II mutasyonu olan kişilerde hayatın ilk aylarında pankreatik yetmezlik bulgularının ortaya çıktığı bildirilmektedir [28]. KF’te koyu ve yapışkan sekresyonların duktusları tıkanması sonucunda pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Duktus lumeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon ve duktusta genişlemeye neden olur, sonrasında ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir [30]. Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucu insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu

hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür [29]. Adacık hücre hasarından sorumlu olan bir başka mekanizma da, KF'deki artmış inflammatuar süreçtir ve hiperglisemi de bu sürece katkıda bulunur [31].

Karaciğer Hastalığı Patogenezi

KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalığında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur [32]. KFTR kolanjiositler ve safra kesesi epitelyum hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel görevi duktus sekresyonlarının düzenlenmesidir. KF hastalarında, KFTR fonksiyonlarının olmayışı safra kanalının akışkanlığı ve alkalini-zasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonu ve karaciğer etkilenmesine neden olur. Periportal fibrozis gelişiminde de ilk basamak safra yolları hücrelerinin hasarıdır. Bununla birlikte beslenme eksiklikleri ve antibiyotik tedavilerinin de karaciğer üzerine olumsuz etkileri vardır [33]. İnflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler hastalığa katkıda bulunur [32].

Renal Hastalık Patogenezi

KF'li kişilerin Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödobartter Sendromu) eğilimleri vardır, idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bunların böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluktan mı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliklerden mi kaynaklandığı açık değildir. Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR mRNA ekspresyonu olduğu bilinmektedir ve KFTR, proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, KFTR'in proksimal tübülde reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir [34].

Barsak Tutulumunun Patogenezi

KF'te barsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine, hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak etkilenir ve malabsorpsiyona ait klinik belirtiler ortaya çıkar. Bununla birlikte, barsak mukozasında KFTR defekti sonucu iyon transport anormallığı de ortaya çıkar [35]. KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileus ve obstrüktif bağırsak hastalığı oluşur [36].

KAYNAKLAR

1. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477-83.
2. Le Drévo MA, Benz N, Kerbiriou M, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane regulator. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 605-14.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.

4. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179-96.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
6. Dong Q, Randak CO, Welsh MJ. A mutation in CFTR modifies the effects of the adenylate kinase inhibitor Ap5A on channel gating. *Biophys J* 2008; 95: 5178-85.
7. Leal T, Fajac I, Wallace HL, et al. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2008; 41: 764-72.
8. Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 701-26.
9. Michoud MC, Robert R, Hassan M, et al. Role of the CFTR Channel in Human Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 217-22.
10. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 559-66.
11. Büscher R, Grasemann H. Disease modifying genes in cystic fibrosis: therapeutic option or one-way road? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 374: 65-77.
12. Soferman R. Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 44-8.
13. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-70.
14. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration* 2007; 74: 241-51.
15. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-7.
16. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; 32: 1068-81.
17. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 3-5.
18. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 218-30.
19. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H2O2 and inflammatory cytokine production. *PLoS ONE* 2008; 3: e3367.
20. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 786-8.
21. Dubin PJ, McAllister F, Kolls JK. Is cystic fibrosis a TH17 disease? *Inflamm Res* 2007; 56: 221-7.
22. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 783-95.
23. Petit-Bertron AF, Tabary O, Corvol H, et al. Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. *Cytokine* 2008; 41: 54-60.
24. Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, et al. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.
25. Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 359-63.
26. Schwarzer C, Fischer H, Kim EJ, et al. Oxidative stress caused by pyocyanin impairs CFTR Cl(-) transport in human bronchial epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1653-62.
27. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, Mostafa OA. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1066-9.

28. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 199-201.
29. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes* 2006; 55: 1939-45.
30. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology* 2007; 7: 447-50.
31. Stalvey MS, Brusko TM, Mueller C, et al. CFTR mutations impart elevated immune reactivity in a murine model of cystic fibrosis related diabetes. *Cytokine* 2008; 44: 154-9.
32. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.
33. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S49-55.
34. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch* 2009; 457: 1227-36.
35. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
36. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 467-91.