

GENÇLERDEN LİTERATÜR ÖZETLERİ: YAŞLANMA VE AKCİĞER HASTALIKLARI



Dr. Deniz DOĞAN MÜLAZIMOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Öğrencisi
denizdoganmulazim@gmail.com

GÜNCEL LİTERATÜR ÖZETLERİ

Parolanın "Publish or perish" (Yayınla ya da yok ol) olduğu çağımızda en güncel bilgiye ulaşmak hepimiz için zorlayıcı bir uğraş. Günceli yakalamak için Toraks Bülteni'nin bu sayısında her gün karşılaştığımız geriatric nüfusta akciğer hastalıklarının artış düzeneğini inceleyen Clinics in Geriatric Medicine'da yayınlanmış bir makaleyi özetleyeceğiz.

YAŞLANAN AKCİĞERLER

Yaşlanma her ne kadar büyüme sürecinin doğal bir parçası olsa da her organı aynı şekilde etkilemez. Konu akciğerler olunca yaşlanma ile kronik hastalık gelişimi ilintilidir. Yaşlılıktaki pulmoner patofizyoloji ve genomik değişikliklerin anlaşılması ile bu süreç anlaşılabilir.

YAŞLA BİRLİKTE ARTAN AKCİĞER HASTALIĞI İNSİDANSI

Altmış beş yaş üstü nüfus her geçen gün tüm dünyada artmaktadır. 1985'te %5.87 olan oran 2015'te %8.28'dir. Bu artışa paralel olarak akciğer hastalıkları insidansı da artmaktadır. Kırk beş yaş altı her 10.000 kişide 200 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) görülürken, 65 yaş üstünde bu sayı 1200'e çıkmaktadır. Daha çok yaşlılarda görülen idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'te bile 75 yaş üstü ele alındığında oran 10.000'de 4'ten 17'ye yükselmektedir.

SAĞLIKLI YAŞLANAN AKCİĞERDE DEĞİŞİKLİKLER

Akcığerler 20-25 yaşında performanslarının doruğundadır. Bundan sonra her bir yaşla FEV₁ 25-30 mL kadar düşer. 70 yaş üzerinde bu düşüş hızlanır ve yılda 60 mL olur. Total akciğer kapasitesi (TLC) sabit kalır ancak fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel volüm (RV) arttığından vital kapasite (VC) azalır. Yaşın yanı sıra menapoz da FVC'de düşüşe neden olur. Günümüzde asemptomatik yaşlı hastalarda solunum fonksiyon testleri ve radyolojik görüntülemelerle yapılmış kısıtlı çalışmalar olmakla birlikte henüz normal yaşlanma sürecinin tamamı aydınlatılamamıştır.

Yaşlanmanın moleküler biyolojisinde birçok mekanizma vardır. Yaş ile birlikte bu mekanizmalar bütünlüklerini yitirir, bu da koruma stratejilerinde bozulmaya neden olur. Bu konuda en çok genomik instabilite, telomer yıpranması, epigenetik değişiklikler, proteostazis, besin algılama, mitokondriyal disfonksiyon, hücre yaşlanması, ekstraselüler matris bozulması ve kök hücre yorulması konularında çalışılmıştır.

PATOFİZYOLOJİK YAŞLANMANIN HÜCRESEL KARAKTERİSTİKLERİ

GENOMİK İNSTABİLİTE

Obstrüktif akciğer hastalıklarına genetik yatkınlık henüz anlaşılammış olsa da son dönemde yapılan bir çalışma ile amfizem yatkınlığına katkısı olabilecek bir gen gösterildi. Buna ek olarak KOAH hastalarında oksidatif stres ile ilişkili

DNA çifte sarmalındaki kırıkların artmış olduğu saptandı. Artmış oksidatif stres HMGB1 proteini ile hücre ölümünü tetikler. WNT yolağındaki down regülasyon, FAM13A aracılığı ile yine KOAH'a yatkınlığa neden olur. Fare modellerinde solunum disfonksiyonu ve amfizematöz değişiklikler gösterilmiştir.

YAŞLANMA, AKCİĞER KANSERİ VE SİGARA İÇİMİ

Werner progeria proteini bir RecQ helikaz olup akciğerde fibroblast ve epitelyal hücrelerde DNA onarımını düzenler. Sigara dumanına maruz kalan akciğer dokusunda bu proteinin azalmış ekspresyonu görülür. Ayrıca DNA onarım bozukluğu oluşturulmuş deney faresi modellerinde tüm diğer organlara göre akciğerde daha az genetik mutasyon birikimi gösterilmiştir. Aslında bu durum akciğer dokusunun koruyucu mekanizmalarının gücünü göstermektedir.

İPF hastalarında da genetiğin etkili olabileceği gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İPF hastalarının balgamında mikrosatellit instabilitesi ve heterozigosite kaybı saptanmıştır. Mikrosatellit instabilitesi İPF'de balpeteği oluşumundan sorumlu olan TGF- β genini de içerir. Her ne kadar İPF olgularının içinde ailesel olgular azınlıkta olsa da, İPF hastalarının asemptomatik birinci derece yakınlarında telomer uzatan helikaz 1 (RTEL1) düzenleyici gende mutasyonlar saptanmıştır. Heterozigot genotipte hastalık progresyonu yavaşken, homozigot genotipte hastalık progresyonu hızlıdır.

TELOMER YIPRANMASI

Telomerler bölünme sırasında hücre bilgisinin doğru çoğalmasını sağlarlar. Yaşlanma ile birlikte giden hastalıklarda telomer işlev yitimi daha önce çalışılmıştır. Yeni sağlıklı hücrelerle çoğalma yetisi olmadan hastalık progresyonuna neden olan kusurlu hücre üretimi artar.

KOAH hastalarında alveoler, endotelial ve düz kas hücrelerinde kısalmış telomerler saptanmıştır, üstelik telomer uzunluğu ile hastalık ciddiyeti ilişkilidir. Telomeraz eksikliği olan hayvan modellerinde amfizem gelişirse de, sigara dumanına bağlı hücresel değişikliklere daha açıktırlar. Fare modellerinde telomeraz eksikliği olanların kendiliğinden değil ama sigara dumanına maruziyetle amfizem geliştirdiği görülmüştür. Tüm bunlar kısalmış telomerlerin doğrudan değil ama tekrarlayan uyarılarla akciğer hastalığı gelişimine yatkınlık yarattığını göstermiştir.

Tümör hücrelerindeki kısıtlanmamış çoğalma, kısalmış telomerlerin onarımı ile olur. Düzenlenmemiş çoğalma ve genom instabilitesi kanser oluşumu ile ilişkilidir.

Telomer yıpranması ayrıca ailesel pulmoner fibroziste ve İPF'de rol oynar. Telomeraz mutasyonları ile telomerler hızlanmış şekilde kaybedilirler. Deney faresi modellerinde telomeraz aktivitesi azalmış olanlarda pulmoner fibrozis geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca bir telomeraz aktivatörü, GRN 510 ile hayvan deneylerinde pulmoner fibrozis inhibisyonu sağlanmıştır.

EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

DNA sekansında değişiklik olmadan, fenotipte posttranslasyonel farklılıklardan epigenetik değişiklikler sorumludur. DNA veya histon metilasyonu, asetilasyonu, fosforilasyonu, ubikitinilasyonu, sumolasyonu, ribozilasyonu, sitrülasyonu, microRNA epigenetik değişikliklerden bazılarıdır.

Sigara dumanı gibi çevresel etkenler DNA metilasyonunu etkiler. KOAH hastalarının akciğerlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında histon ve mRNA'da belirgin değişiklikler vardır.

MiRNA ekspresyonu değişiklikleri astım, KOAH, kistik fibrozis, İPF ve akciğer kanseri hastalarında gösterilmiştir.

DİSREGÜLE PROTEOSTAZ

Proteostaz hücresel protein sentezi, katlanması, trafiği ve yıkımının düzenlenmesini ifade eder.

Sigara dumanına maruziyet ubikitin-proteozomal yıkım sisteminde değişiklik ile oksidatif strese ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur.

Proteozom inhibitörleri deney farelerinde bleomisin aracılı pulmoner fibrozisi inhibe ederler. mTOR yolağının aşırı aktivasyonu İPF'de gösterilen hatalı otofajiye neden olur. Özellikle ailesel İPF'de anormal endoplazmik retikulum (ER) fonksiyonu nedeni ile oluşmuş hatalı salgısal proteinler gösterilmiştir.

BESİN ALGILAMA

HücreSEL büyüme, beslenme ve besin uygunluğunun doğru sinyali gerektirir. Bu insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)/AKT (protein kinaz B)/mTOR aksı ile sağlanır. Bu aks ise KOAH, akciğer kanseri ve İPF'de büyük rol oynar. Kalori kısıtlaması bu aksı baskılayarak hücre ömrünü artırır, IL-1 yolağını baskılayarak inflamasyonu azaltır.

IGF-1'in artmış aktivasyonunun pulmoner fibrozise neden olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. mTOR inhibisyonu TGF- β aracılı fibrozise karşı koruyucudur. Tüm bunlarla birlikte açlık durumunda otofaji ve mTOR yolağında oluşan değişiklikler yaşlı farede görülürken genç farelerde görülmemiştir.

MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON

Yaşlı tip 2 alveoler epitelyal hücrelerde büyümüş kusurlu mitokondri oranı artar. Yaşlı mitokondri daha fazla oksidatif strese neden olur. Artmış reaktif oksijen radikalleri apoptozu azaltarak tümör oluşumuna neden olur.

Kusurlu mitokondri PINK 1 ekspresyonunda azalmaya, bu da TGF- β ekspresyonunda artışa ve pulmoner fibrozise neden olur.

HÜCRESEL YAŞLANMA

HücreSEL yaşlanma, bir hücrenin programlı hücre döngüsünden çıkabilme yetisidir. Stres ve inflamasyon bu evreye geçişe neden olabilir. Bu evrede apoptozisten kaçmak mümkündür. Artmış hücreSEL yaşlanma İPF ve KOAH gelişimi ile ilişkilidir.

KÖK HÜCRE YORULMASI

Akciğerler düşük yenilenme hızına sahip organlardır. Buna karşın hücreSEL hasar doku yenilenmesi ihtiyacını artırır. Sigara dumanı direkt olarak tip 2 alveoler epitelyal hücrelere zarar vererek tip 1 hücrelere dönüşümünü engeller, bu nedenle sağlıklı bir hava yolu epiteli oluşumunu bozar. Bu süreç amfizem gelişimine neden olabilir. Akciğer mezencefal kök hücrelerinin (LMSC) çoğalma ve yenilenme potansiyeli yaşla azalır. Kök hücrelerin doku iyileşmesinde doğru dönüşümü İPF hastalarında azalmıştır. Bu hastalarda hiperplastik alveoler epitelyal hücreler IPF gelişimine katkıda bulunur.

EKSTRASELÜLER MATRİKS DİSFONKSİYONU

Ekstraselüler matriks organa özgü bir yapıdır ve sürekli yeniden düzenlenme içindedir. Bu yapı kollajenin depolanması ve metalloproteinazlarca (MMP) yıkımının dengesi ile oluşur. Ekstraselüler matriks dokuya fiziksel bütünlük ve elastiklik sağlar.

MMP disregülasyonu KOAH'ta rol oynar. Ekstraselüler matriks proteinlerinden fibulin-4'ün azalmış ekspresyonu fare modellerinde amfizem gelişimine neden olmuştur.

Ekstraselüler matriks yeni damar oluşumu ile tümör büyümesini artırır. Fibronektin ve integrin metastatik akciğer kanseri büyümesinde etkilidir.

İPF hastalarında terapötik bir seçenek olarak MMP'lerin hedeflendiği çalışmalar sürmektedir.

ÖZET

Yaşla birlikte akciğerdeki yaşlanma belirli moleküler ve hücreSEL değişikliklerle ilişkilidir. Kısalmış telomerler, hücreSEL yaşlanma işaretçilerinde artış, artmış DNA hasarı, oksidatif stres, apoptozis ve kök hücre yorulması bu değişikliklerden bazılarıdır. Yaşlanma, korunma mekanizmalarında kayıpla birlikte kronik solunumsal hastalıklarda artışa neden olur. Yaşa bağlı değişiklikler ve çevresel maruziyetlerin bütünü, akciğerlerde fizyolojik ve klinik sonuçlar doğurur.

KAYNAKÇA

1. Ascher, Kori, et al. "Lung Diseases of the Elderly: Cellular Mechanisms." *Clinics in geriatric medicine* 33.4 (2017): 473-490
2. Navarro, Sonia, and Barbara Driscoll. "Regeneration of the aging lung: a mini-review." *Gerontology* 63.3 (2017): 270-280.
3. Rojas, Mauricio, et al. "Aging and lung disease. Clinical impact and cellular and molecular pathways." *Annals of the American Thoracic Society* 12.12 (2015): S222-S227.