

Pulmoner hipertansiyon patoloji ve patobiyojisi ile ilişkili konular

Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension

**Dr. Rubin M. Tuder,[#] Dr. Stephen L. Archer,^{*} Dr. Peter Dorfmueller,[†] Dr. Serpil C. Erzurum,[‡]
Dr. Christophe Guignabert,[§] Dr. Evangelos Michelakis,^{||} Dr. Marlene Rabinovitch,[¶]
Dr. Ralph Schermuly,^{**} Dr. Kurt R. Stenmark,^{††} Dr. Nicholas W. Morrell^{‡‡}**

[#]Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Bölümü, Translasyonel Akciğer Araştırma Programı, Aurora, Kolorado, ABD;

^{*}Queen's Üniversitesi, Tıp Bölümü, Kingston, Ontario, Kanada;

[†]Paris-Sud Üniversitesi, Marie Lannelongue Hastanesi, Patoloji Bölümü, Le Plessis-Robinson, Fransa;

[‡]Lerner Araştırma Enstitüsü ve Solunum Enstitüsü, Cleveland Kliniği, Cleveland, Ohio, ABD;

[§]INSERM UMR 999, LabEx LERMIT, Paris-Sud Tıp Fakültesi ve Marie Lannelongue Hastanesi, Kremlin-Bicêtre, Fransa;

^{||}Alberta Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edmonton, Alberta, Kanada;

[¶]Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler Enstitüsü ve Çocuk Hastalıkları Bölümü,

Vera Moulton Wall Pulmoner Damar Hastalıkları Merkezi, Tanford, Kaliforniya, ABD;

^{**}Giessen Üniversitesi ve Marburg Akciğer Merkezi, Kardiyopulmoner Sistemi (Excellence Cluster) Alman Akciğer Merkezi, Giessen, Almanya;

^{††}Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, Kardiyovasküler Pulmoner Laboratuvarı, Aurora, Kolorado, ABD;

^{‡‡}Cambridge Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Bölümü, Cambridge, İngiltere

Özet– Pulmoner hipertansiyon (PH) patobiyojisi ile ilgili bilgiler hızla artmaya devam etmektedir. Ancak, hastalığın farklı formlarında alta yatan pulmoner arter ve venlerdeki patolojik değişikliklerin anlaşılmasında temel boşluklar varlığını sürdürmektedir. PH primer olarak arterleri etkiliyor olsa da önemli bir varlık olarak venöz hastalık artan şekilde tespit edilmiştir. Dahası, PH'da prognoz, pulmoner arter basınçlarından ziyade büyük ölçüde sağ ventrikül durumu ile belirlenmektedir. PH'da vazospazm rol oynasa da PH'nun tıkayıcı bir akciğer panvaskülopatisi olduğu artan şekilde açıklık kazanmıştır. Bozulmuş metabolizma ve mitokondriyal yapı, inflamasyon ve büyüme faktörlerinin disregülasyonu proliferatif, apoptoza dirençli bir duruma yol açmaktadır. Bu bozukluklar edinilmiş, kemik morfogenetik protein reseptör-2 veya aktivin benzeri kinaz-1 mutasyonlarının sonucu olarak genetik ya da epigenetik kalıtımla (süperoksid dismutaz-2 gibi genlerde epigenetik susma sonucu) olabilir. PH'da patobiyojinin nasıl bazı hastalarda ciddi bazılarında ise hafif hastalık seyrine yol açtığına daha iyi anlaşılması için artan bir gereklilik mevcuttur. Sağ ventrikül miyositlerinde ve pulmoner vasküler hücrelerdeki edinilmiş mitokondriyal metabolizma bozukluklarının olası rolünün tespiti yeni terapötik yaklaşımların, tanısal yöntemlerin ve biyobelirteçlerin önünü açmaktadır. Son olarak, PH'nun başlangıcında ve devamında pulmoner inflamasyonun rolünün ayırımı pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile karmaşık fakat yeni tanı ve tedavi yöntemlerine yol gösterici bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Yeni gelişen yaklaşımlar da aynı zamanda kemik iliği, dolaşımdaki progenitor hücreler ve mikroribonükleik asitler dahil PH patobiyojisi ile ilişkilidir. PH'nun genetik temeli ve hücresele ve patogenetik bağlantılar arasındaki ilişkiye devam eden ilgi hastalığın anlaşılmasını arttıracaktır. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D4–12) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Knowledge of the pathobiology of pulmonary hypertension (PH) continues to accelerate. However, fundamental gaps remain in our understanding of the underlying pathological changes in pulmonary arteries and veins in the different forms of this syndrome. Although PH primarily affects the arteries, venous disease is increasingly recognized as an important entity. Moreover, prognosis in PH is determined largely by the status of the right ventricle, rather than the levels of pulmonary artery pressures. It is increasingly clear that although vasospasm plays a role, PH is an obstructive lung panvasculopathy. Disordered metabolism and mitochondrial structure, inflammation, and dysregulation of growth factors lead to a proliferative, apoptosis-resistant state. These abnormalities may be acquired, genetically mediated as a result of mutations in bone morphogenetic protein receptor-2 or activin-like kinase-1, or epigenetically inherited (as a result of epigenetic silencing of genes such as superoxide dismutase-2). There is a pressing need to better understand how the pathobiology leads to severe disease in some patients versus mild PH in others. Recent recognition of a potential role of acquired abnormalities of mitochondrial metabolism in the right ventricular myocytes and pulmonary vascular cells suggests new therapeutic approaches, diagnostic modalities, and biomarkers. Finally, dissection of the role of pulmonary inflammation in the initiation and promotion of PH has revealed a complex yet fascinating interplay with pulmonary vascular remodeling, promising to lead to novel therapeutics and diagnostics. Emerging concepts are also relevant to the pathobiology of PH, including a role for bone marrow and circulating progenitor cells and microribonucleic acids. Continued interest in the interface of the genetic basis of PH and cellular and molecular pathogenetic links should further expand our understanding of the disease. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D4–12) ^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Rubin M. Tuder. University of Colorado School of Medicine, 12700 East 19th Avenue, Research Complex 2, Room 9001, Aurora, Colorado 80231. e-posta: rubin.tuder@ucdenver.edu

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon (PH) patobiyoloji özel alanı 2008 Kanada, Dana Point'teki son dünya toplantısından bu yana etkileyici bir büyüme sergilemiştir.^[1,2] Geçtiğimiz 110 yılda ortaya çıkan belirgin

başarılar,^[3] yeni tanı ve tedavi hedeflerinin ortaya çıkması açısından umut verici olan metabolik yeniden programlama ve inflamasyonu da içeren çeşitli önemli paradigmalardan oluşurulmasına yol açmıştır. Bu belirgin ilerlemeye karşılık, PH'da ana sorunlar pulmoner vasküler patolojisinin temel yönleri ile ilişkisini sürdürmektedir. Dünya Sempozyumu bağlamında, Patoloji ve Patobiyoloji Çalışma Grubu son dünya toplantısında ortaya çıkan bu özel alandaki sorulardan etkilenerek PH'da pulmoner venlerde patolojik değişiklikler üzerine odaklanmaya devam etme kararı almış.^[1] Bu, güncelliğe ve önemlerine göre 3 ek başlıkla tamamlanmıştır: hafif ve ciddi PH'nun moleküler belirleyicileri; pulmoner vasküler hastalıkta hücre sel cevapta altta yatan metabolik yeniden programlama; ve PH tetikleyicisi veya düzenleyicisi olarak inflamasyonun rolüne güncel bakış. Dahası, hafif hastalıkta rol alan pek çok patogenetik sürecin ciddi PH'da da rol aldığı görülmekte, ancak moleküler sürecin hastalığın ilerlemesini ve hastalığın ciddiyetini nasıl belirlediği bilinmemektedir. Bu karmaşık ve temel sorulara cevap aramaya başlamak için, patoloji ve patogenetik mekanizmaların entegrasyonu bu konuya önümüzdeki yıllarda açıklık sağlayacaktır.

Grup üyeleri seçilmiş başlık için araştırmanın bilinen ve yeni gelişmekte olan tüm alanlarında her şeyi içeren bir tartışmaya müsaade etmediklerini eklemektedirler. Bunlar, diğerleri arasında, pulmoner vazokonstriksiyon ve yeniden şekillenmeye aracılık eden özel sinyal yollarının (epidermal büyüme faktörü,^[4] fibroblast büyüme faktörü,^[5] platelet-kaynaklı büyüme faktörü^[6,7] ve transforming büyüme faktörü- β ^[8,9] gibi) veya koruyucu (kemik morfojenetik proteinleri gibi) ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) patojenik^[10] veya koruyucu^[11] mikroribonükleik asitler ile ilgili bilgileri içermektedir. Ek olarak, araştırmanın pulmoner vasküler yeniden şekillenmede progenitör veya kök hücrelerin rolü^[12] gibi yeni gelişen alanla-

Kısaltmalar:

ALK	Aktinin reseptör benzeri kinaz
BMPR2	Kemik morfojenetik protein tip II reseptörü
DH	Dendritik hücreler
ER	Endoplazmik retikulum
HIF	Hypoxia inducible factor
İPAH	İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu
SKY	Sol kalp yetersizliği
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PH	Pulmoner hipertansiyon

rına değinilmemiştir. Bu kısıtlılıklara rağmen, güncel insan çalışmalarında belirtildiği gibi kemik iliğinden köken alan dolaşımdaki hücrelerin potansiyel rolüne vurgu yapılmıştır^[13]

Pulmoner venöz sistem PAH'da önemli bir rol oynamakta mıdır ve PAH ve PVOH hastalığın aynı spektrumunun ne derece parçasıdır?

PH'nun farklı formlarının kimi zaman pulmoner arteriyel yeniden şekillenme kimi zaman venöz yeniden şekillenme bazen de her ikisi ile ortaya çıktığı aşikardır. Pulmoner arter yeniden şekillenmenin prototipi İPAH iken saf PVOH ve sol kalp hastalığına bağlı PH yeniden şekillenmede karakteristik olarak venöz komponent dominanttır. Tromboembolik PH, sarkoid PH ve intersitisyel akciğer hastalığı ve hipoksi nedenli PH dahil PH tüm formları hem arteriyel hem de venöz yeniden şekillenme öğeleri içerebilir. Ancak pulmoner ven yeniden şekillenmesinin morfometrik analizlerini içeren daha kıymetli bilgiler bu durumların çoğunda halen eksiktir.

Pulmoner venöz yeniden şekillenme patolojisinin çalışmadaki zorluk alveoler dokuda tanımlamada aracı kesin biyobelirteçlerin olmaması (pulmoner arteriyel yatak ile karşılaştırıldığında) ile birleşmektedir. Normal venler çift elastik laminanın olmayışı ve nispeten ince musküler tabaka ile tanımlanmakta; ancak, yeniden şekillenme olduğunda pulmoner venlerde pulmoner arterlerden ayırımı güçleştirecek şekilde "arteriyelleşme" gerçekleşmektedir. Tek ayırıcı özellik, sıklıkla biyopsilerde mevcut olmayan, interlobuler septalarda pulmoner venlerin varlığıdır. Daha fazla olarak, ephrin B4 gibi venlerin moleküler belirteçlerinin, insan ve (sıçan) akciğerinde tespiti sıklıkla güçtür. Venöz koaksiyal yapı tipik düz kas hücrelerinin subendotelial tabakasının etrafında yerleşmiş sfinkter-benzeri yapı oluşturan kardiyomiyosit tabakasını içermektedir. Hastalığın evrelerinde, kardiyak kas tabakası akciğere kadar uzanmaktadır ve bunun Grup 2PH'daki rolü araştırılmayı hak eder.

Venlerin histolojik olarak tespit edilmesindeki kısıtlılıklar nedeniyle pek çok çalışma eksplante edilmiş örneklerin seçilmiş alanlarında venlerin tanımlanmasına dayanmaktadır. PAH hastalarının skleroderma ilişkili PAH alt grubunda, pulmoner venooklüzif hastalık benzeri yeniden şekillenme arteriyel yeniden şekillenmeye baskın görünebilir. Venöz yeniden şekillenme, eğer varsa, azalmış 6-dakika yürüme testi,

kanda düşük parsiyel oksijen basıncı ve azalmış difüzyon kapasitesi ile ilişkili kötü prognoza işaret eder.^[14] Ancak, yeni bir PAH patolojik çalışmasında, skleroderma ilişkili PAH dahil olmak üzere, venöz yeniden şekillenme ve arterlerde intima ve media kalınlığı arasında ilişki gösterilememiştir.^[15]

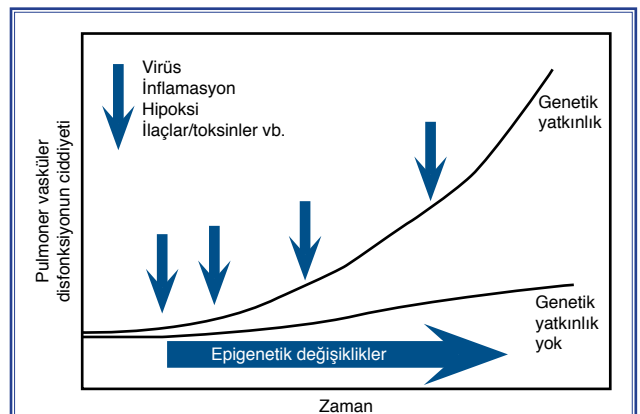
Güncel çalışmalar sol kalp yetersizliği (SKY) olan hastalarda pulmoner ven yeniden şekillenmesi paternine dikkat çekmektedir. SKY olan ve ventrikül destek cihazı yerleştirilmiş hastalardan elde edilen akciğer örnekleri artmış pulmoner venöz ve arteriyel media kalınlığı sergilemektedir. Ek olarak, destek cihazı ile iyileşme göstermiş ve tekrarlanan akciğer biyopsisi yapılan bazı hastalarda pulmoner venöz yeniden şekillenmede belirgin iyileşme görülmüştür.^[16] Bu sürecin moleküler öncüleri halen büyük ölçüde bilinmemektedir.

Pulmoner venlerin tanımlanmasında özgül moleküler belirteçlerin yokluğu sürmektedir. Sonuç olarak, PH değişik formlarında venöz patolojinin prevalansı bilinmezliğini sürdürmektedir. Bu, prostasiklinlerin ve artmış kapiller basınç varlığında nitrik oksit biyoyararlanımını arttıran ajanların olası olumsuz etkilerine rağmen. Son olarak, hem SKY hem de prekapiller ağırlıklı PH formlarında pulmoner ven yeniden şekillenmesinde yer alan patogenetik yollar ve arteriyel yeniden şekillenme ile ilişkisi ile ilgili çok az şey bilinmektedir.

Hafif ile ciddi PH karşılaştırmasında vasküler hücrelerde keskin yollar var mı?

PH, sağ kalp kateterizasyonunda pulmoner kapiller kama basıncının normal olması ile birlikte ortalama pulmoner arter basıncın >25 mmHg olması olarak tanımlanmakla birlikte, klinik ve hemodinamik bulgular temelinde, aynı uyarının (ör: hipoksi) varlığına rağmen PH'nun hafiften ciddiye kadar değiştiği iyi bilinmektedir. Bu ciddiyet yelpazesi, evrelerin ciddiyetini ayırt ettirici keskin özellikler açısından çeşitli kritik patogenetik ve klinik soruların doğmasına neden olmaktadır. Artmış pulmoner basınçları, pulmoner vasküler rezistansta artmaya yol açan uzamış vazokonstriksiyon, aşırı pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve in situ tromboza bağlı gelişmektedir. Ancak PH alevlenmesinden veya hızlanmasından sorumlu öğeler zayıf olarak tanımlanmıştır (Şekil 1). İlişkili öğeler genetik yatkınlık arka planında birden çok olayın birikimini içermektedir. Bu faktörler, inf-

lamatuar, prokoagülan, antiapoptotik ve otoimmün araçları, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerini, ve zaman içerisinde gelişen çevresel faktörler dahil vazokonstriktif ve yeniden şekillenmeye öncü süreçleri içerir (Şekil 2).^[17] İlerlemiş hastalıkta pulmoner arter yatağı vazodilatörlere yanıtız görünse de, vazoreaktivite ve yeniden şekillenme olasılıkla hastalığın evrimi ile ilişkilidir.^[18] Pulmoner vasküler hastalığın ciddiyeti patobiyolojik süreçler topluluğunu içerse de veya pulmoner vasküler lümende daralma bulgusuyla patolojik olarak tanımlansa da halen açık değildir. Histopatolojik bulgular temelinde PH ciddiyetinin tanımı neyin "normal" olarak tanımlanacağı bilgisinin eksikliği ile daha da karmaşık hale gelmektedir. Şaşırtıcı şekilde, kullanılmayan verici "kontrol" akciğerlerin güncel analizleri, önemli ölçüde "patolojik" olarak tanımlanan özellikler olan neointimal formasyon, inflamasyon ve venöz değişiklikler mevcudiyetini açığa çıkarmıştır.^[15] Bu bozulmamış damarlardan (birincil olarak daha genç kontrollerde görülür) PH'u anımsatan vasküler değişikliklere kadar değişen spektrumda damarsal yapıların normal yaşlanmanın, inflamasyonun ve sol ventrikül serleşmesinin bir sonucu olarak görülebileceğini desteklemektedir. PH'nun hafif formlarının patolojisinin bir tanımı büyük oranda bulunmadığı için, "kontrol" grubunda gözlenen "hafif" PH hastalarındaki benzer fakat daha hafif patolojik özelliklerin ayırımı yapmak güç olmaktadır. Belki, daha iyi bir ciddiyet tanımı aynı zamanda pulmoner vasküler yatakta kesit alanında azalmanın boyutunu da dahil etmelidir. Klinik pratikte, ciddiyet değerlendir-

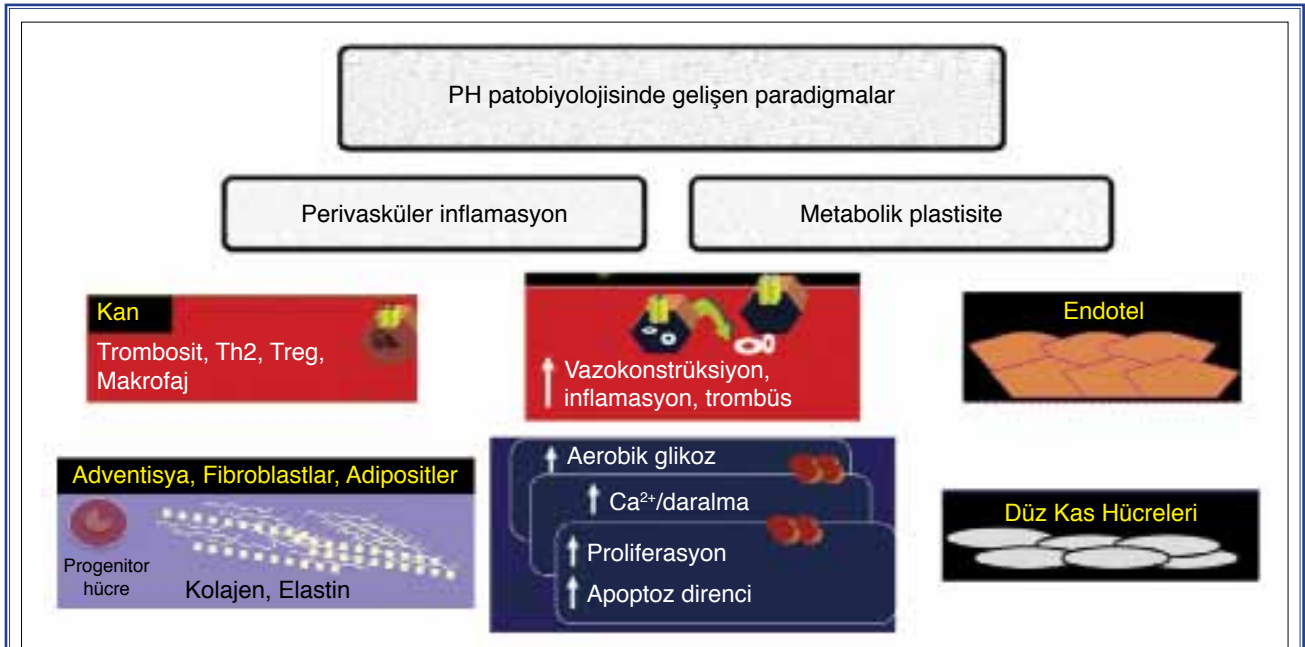


Şekil 1. Pulmoner hipertansiyon progresyonunu etkilediği ileri sürülen multifaktöriyel öğeler. Uygun genetik alt yapıda, epigenetik ve patobiyolojik hasarın etkileşimi hastalığın ciddiyetini artırabilir, sıklıkla daha ileri yeniden şekillenme ve kötü klinik sonuç ile ilişkilidir.

dirmesi sağ ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesini içermesine rağmen, bu özette, ciddiyet tartışmasını pulmoner vasküler yeniden şekillenme boyutunda sınırlandırdık. Aşağıda, genetik faktörlerin olasılıkla pulmoner vasküler hastalığın ciddiyetinden sorumlu hücrel ve moleküler patogenetik süreçleri nasıl etkilediğini açıklamaya çalıştık (Şekil 1).

Kemik morfogenetik protein tip II reseptöründeki (BMPR2) veya aktivin reseptör benzeri kinaz-1'deki (ALK-1) mutasyonlar PAH'nun ciddiyetinin göstergesi olarak gelişmektedir. BMPR2'deki^[19] mutasyonlar 1 veya daha fazla akrabası etkilenmiş olan bireylerin (kalıtılan PAH) %70'den fazlasında ve idiyopatik PAH hastalarının %11-40'ında bildirilmiştir.^[20,21] ALK1 geni,^[22] endoglin geni,^[23] SMAD9 geni,^[24] Kaveolin-1 geni^[25] ve daha yeni olarak KCNK3 geni^[26] gibi çeşitli başka genlerde mutasyonlar bulunmuştur. BMPR2 veya ALK-1 mutasyonu olan hastalar daha yüksek pulmoner vasküler rezistans sergilerler.^[27] Aynı zamanda, mutasyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bu hastaların daha genç yaşlarda ve daha şiddetli hastalığı sergiledikleri ve öldükleri ve vazodilatöre daha az akut cevap gösterdiklerine dair

kanıtlar bulunmaktadır.^[28] Güncel kanıtlar, transplantasyon sırasında BMPR2 mutasyonu olan hastalarda pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin derecesinin BMPR2 ilişkili olmayan hastalıkla karşılaştırıldığında daha fazla olduğunu desteklemektedir.^[4] Bu nedensel nadir sekans varyantlarına ek olarak, PAH'ın çeşitli dışa vurumları genetik düzenleyiciler ile açıklanabilir. Örnek olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim geni, KCNA5 geni, serotonin transporter geni ve serotonin 5-HT2B reseptör geni gibi çeşitli genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin hastalığın penetransını veya ilerlemesini etkilediği bildirilmektedir. Ek olarak, idiyopatik PAH'da pleksiform lezyonlarda endotelial hücre büyüme ve apoptozis genlerinin mikrosatellit instabilitesi^[29] somatik kromozom anormallikleri^[30] kadar tanımlanmıştır. Pek çok PH vakasında genetik tetikleyiciler bilinmemekte; dahası, deneysel PH örneklerinden izole edilen vasküler hücreler epigenetik bozuklukları destekler biçimde in vivo özelliklerini kültürde sergilemeye devam etmektedir. Bu gibi ilişkili faktörlere örnek olarak redoks yolağında değişikliğe neden olan ve bu nedenle hipoksi ile indüklenen faktör (HIF)-1a aktivasyonuna ve PH'da görülen



Şekil 2. PH araştırmasında gelişen paradigmlar. İntima ve media tabakasındaki pulmoner vasküler hücrelerin (endotel ve düz kas hücresi) ve perivasküler çevrede metabolik programlamaya etkileri olan çalışmalar. Perivasküler alan fibroblastlar ve inflamatuvar ve progenitör hücreler gibi göç eden dolaşım hücreleri tarafından işgal edilmiştir. Bu faktörlerin etkilediği merkezde pulmoner arter intima ve media tabakası yer alır. Metabolik plastisite PH panvaskülopatisine dahil olan tüm hücreleri içerir ve inflamasyon ve infiltre olan progenitör hücrelerce modifiye edilir (Bu kavramlar daha detaylı biçimde Archer ve ark.^[17] tarafından incelenmiştir) Ca: Kalsiyum; Th2: Yardımcı T lenfositler; Treg: Düzenleyici T hücreleri.

aerobik glikolize yol açan mitokondriyel süperoksit dismutaz-2'nin susması verilebilir.^[31,32] Ancak, PH'nun patogenezi ile ilişkilerini açığa çıkarmak için ek anahtar genlerin epigenetik kontrolüne özel olarak odaklanan yeni çalışmalar gerekmektedir. PAH'ın kalıtılabilir formlarındaki nadir sekans varyantlarının majör etkilerinin ötesinde, yüksek rakımda çevresel hipoksiye maruz kalmış bireylerde veya yüksek pulmoner kan akımı veya pulmoner venöz hipertansiyon bağlamında aynı uyarana cevapta bireyler arası farklılıklar iyi tanımlanmıştır. Bu çeşitli dışavurum en çok pulmoner vasküler cevaba etkili bilinmeyen genetik düzenleyicilerin etkisindedir; hipoksiye cevapta bu varyasyonlar aynı zamanda farklı sıçan tiplerinde^[33] ve yüksek rakıma maruz kalmış büyükbaşlarda^[34] da görülmektedir. Seçkin çalışmalar bu cevabın kalıtıldığını göstermiştir,^[35] genetik temelin tanımlanması devam eden araştırmanın konusudur.^[36] PH'nun dışavurumundaki çeşitlilikler, aynı zamanda, farklı çevresel etkileycilere maruz kalmaya veya inflamasyon, otoimmünite, viral enfeksiyonlar ve hormonal araçlar dahil komorbiditelere bağlı olabilmektedir. İnflamasyona takip eden metinde özel başlık olarak değinilmiştir. Dahası, artan sayıda kanıt metabolik disfonksiyonun PH'a hassasiyet ve dışavurumda çeşitliliği etkilediğini desteklemektedir (Şekil 2). Genellikle, PH hayvan modellerinde insan hastalığındaki ciddi patoloji gösterilememesine rağmen, bu deneysel modeller PH'nun farklı uyarınlarla tetiklenebileceği ve pulmoner vasküler yapıda gözlenen yapısal değişikliklerin zarar verici uyarının yapısına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.^[37] Çeşitli çalışmalar, PH'da elastaz inhibitörleri,^[38] epidermal büyüme faktörü antagonistleri^[4] veya diyetsel bakır eksikliği^[39] dahil farklı sinyal yollarının önemini altını çizmektedir. İnsan patolojisine uygun hayvan modellerinin olmayışı ciddi şekilde analiz edilmelidir. SU5416/hipoksi sıçan modelinde^[37,40] zaman içerisinde gelişen çoğu distal prekapiller arterlerdeki tıkaçıcı değişiklikler hastalarda görülen geniş pleksojenik lezyonları tam olarak yansıtmaz, ve aynı zamanda olası geri dönüşümü insan hastalığının büyük ölçüde geri dönüşümsüz doğasını tam olarak yansıtmamaktadır. Aslında, yeni çalışmalar farede bulunan uzun telomeler havyan modellerinin insan hastalığını kopyalamasını sınırladığını göstermektedir. Çeşitli genetik, moleküler, biyokimyasal ve çevresel faktörler PH'nun dışavurum çeşitliliğini açıklayabilir ve hastalığın alevlenme ve hızlanması ile ilişkili olabilir. Ciddi PAH, vasküler

hasar ve bozulmuş tamirin ortaya çıktığı spektrumun uzak sonunu yansıttırıyor görünmektedir (Şekil 1). Bir "biyoloji benzeri sistemler" yaklaşımı gerektiren ileri çalışmalar pulmoner vasküler hücrelerde hangi anahtar sinyal yollarının ciddi hastalığa yol açtığını ortaya çıkardığını göstermek için gerekmektedir. Bu hızlandırılmış patoloji ile ilişkili faktörler şunları etkileyebilen: 1) aşırı hücresel cevap; 2) inflamatuvar uyarının kronikliği; ve 3) değişen metabolik durumun ciddiyetini ve toplam DNA hasarını etkileyebilen genetik anormallikleri içermektedir.

Geleneksel neoplastik hastalık ile karşılaştırıldığında PAH'da hücre proliferasyonunda farklılıklar ve benzerlikler nelerdir?

PH'nun (özellikle PAH'da) neoplaziye benzer patobiyolojisi konsepti^[41] orijinini İPAH pleksiform lezyonlarındaki endotelial hücrelerin konjenital kalp hastalığı olan hastaların akciğerlerindeki benzer lezyonlarla karşılaştırıldığında klonal olmasından alır^[42] PAH lezyonlarındaki ve akciğer endotelial hücre kültüründeki somatik instabilite ile eşleşir.^[29,30] PAH'da kontrolsüz hücre büyümesi konseptine benzer olarak, erken veri PAH ve İPAH'da pleksiform lezyonlarda ve pulmoner arterlerde^[43,44] HIF-1a up-regülasyonunun üzerinde durmaktadır. Bu bulgular büyük oranda apoptozise dirençli fenotipi destekleyen neoplastik süreçlerin bir özelliği olan organize olmamış hücre büyümesini merkezine almaktadır.^[45] Geçtiğimiz 8 yılda, PAH patogenezinde metabolik plastisite ve değişken hücre enerjetiklerinin önemi gösterilmiştir.^[46,47] Genomik instabilite ve mutasyonlar, immün kaçış, ve hücre büyüme tetikleyici inflamasyon ile metabolik yeniden programlama (Şekil 2), kanser patogenezinde öne çıkan özelliklerdir.^[48] Yeni çalışmalar kanser hücrelerinin bu yolları hücre büyümesi ve agresiflikleri için stromaya yönelmede sürükleyici olarak kullanmaktadır.^[49] PH modelinin^[46] sıçan düz kas hücrelerinde ve insan İPAH hücre kültüründe^[31] yapılan çalışmalardan elde edilen veriler pulmoner vasküler hücrelerin metabolik uyumunu desteklemektedir. Her iki deneysel düzende, hipertansif vasküler hücreler tercihen aerobik glikolizi (mitokondriyal metabolizma yerine) kullanmaktadırlar. Prolifere olan hücrelerce (kanser hücreleri dahil) aerobik glikolizin tercih edilmesi pulmoner vasküler hücrelere seçici bir büyüme avantajı sağlamaktadır: glikoz ve glikolitik araçlar hücre büyümesi için esansiyel olan azalmış

nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ve nükleotidlerin sağlanması amaçlı pentoz fosfat şantı için gerekli substratı sağlar.^[50] Aerobik glikozisin tercih edilmesi, çeşitli glikolitik genlerin up-regülasyonuna ve mitokondriyal solunum zincirindeki sitokrom oksidaz 4.2 alt ünitesinin artmış ekspresyonuna ve HIF-1a ekspresyonuna neden olmaktadır.^[51] İnsan PAH akciğerlerinde HIF-1a endotel hücrelerinde^[43] ve düz kas hücrelerinde^[46] eksprese ediliyor görülmektedir. HIF-1a stabilizasyonunun kaynağı bilinmemektedir ancak hipertansif hücrelerde değişen hücre oksidan/antioksidan dengesi ile ilişkili görünmektedir.^[46,52] Dahası, aynı zamanda, HIF-1a PAH'da pulmoner endotel hasarının ilerlemesine^[13] yol açan ve olasılıkla yeniden şekillenmiş hücre topluluğu ile ilişkili hematopoetik öncülerin mobilizasyonunda artıştan sorumlu tutulmaktadır^[53-55] (Şekil 2). Metabolik adaptasyon ve kemik iliği öncülerinin mobilizasyonunda aldığı role ek olarak, HIF-1a aynı zamanda mitokondri dinamiklerinin düzenlenmesinde rol almaktadır. HIF-1a kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında mitokondri sayısının azalmasından ve İPAH hücrelerinin nitrik okside ulaşılabilirliğinde azalmadan sorumludur;^[43] ek olarak, bu değişiklikler aynı zamanda normal endotel hücre kültürü ile karşılaştırıldığında İPAH endotel hücre proliferasyonunda artma ile ilişkilidir.^[56] HIF-1a bağımlı mitokondri plastisitesi aynı zamanda PH düz kas hücrelerinde de devam etmektedir. HIF-1a aktivitesinin kobalt veya desferrioksamin ile aktivasyonu insan PAH ve kemirgen PH düz kas hücrelerinde mitokondri bölünmesine (dinamin ilişkili protein-1 aktivasyonu aracılığı ile) yol açar; bu aktive siklin B1 tarafından dinamin ilişkili protein 1 tarafından gerçekleştirilir.^[57] Son olarak, PH düz kas hücre büyümesinde, hücre kültüründe dynamin ilişkili protein-1 inhibisyonunda ve in vivo kobalt uygulanması ya da hipoksi nedeniyle PH'da mitokondri bölünmesinin rolü kesinleşmiştir.^[57] Zıt olarak, mitokondri füzyonuna neden olan mitofusin-1 PH'da düz kas hücrelerinde mitokondri fenotipinde bulunur.^[58] PH hücrelerinin metabolik plastisitesi ve adaptasyonu hücre stres kontrolü ve sitoplazmik bileşenlerde protein kaybı gibi daha geniş etkileşimlere sahiptir.^[59] Bu paradigmalarda aynı doğrultuda, PH'da hem yeniden şekillenmeye hem de pulmoner arter basınçlarının yükselmesine katkıda bulunacak şekilde endoplazmik retikulumda (ER) değişen stres yanıtına yönelik kanıtlar vardır.^[60-61] Dahası, ER stresi Nogo-B ekspresyonunu arttıran stres ilişkili kinaz aktive eden transkripsiyon faktörü-6 aktivas-

yonuna yol açabilir. Bu, ER ile mitokondri arasında anormal sinyal eşleşmelerinden (kalsiyum akışı ile) sorumludur.^[62] Bu olaylar, hücre proliferasyonunu ve PH'u destekleyen glikolizin artmasına neden olabilir. PH'da metabolik-ilişkili çalışmalar translasyonel faktörleri ortaya çıkarmaya başlamıştır. İPAH akciğerinde ve sağ ventrikülünde artmış 18-fluorodeoksiglukoz tutulumu ile metabolik işaretlenmede artış vardır,^[31,63] PH hayvan modellerinde de görülür.^[64,65] PH hücrelerince glikoliz tercihinin farmakolojik olarak hedeflenmesi, hayvanlarda PH'da pirüvat dehidrogenaz kinaz blokajını arttırarak mitokondriye pirüvat taşınmasının negatif düzenleyicisi olan küçük molekül dikloroasetat (NCT01083524) ile test edilmektedir.^[66]

Bizler PH patogeneğinde hücre metabolizmasının rolünü, ve bu temel süreçlerin inflamasyon, yeniden şekillenme, tedaviye cevap vb. keşfetmenin başlangıcındayız. Çoğalan hücrelerde glikolizi destekleyen genetik düzenlemeler yeniden şekillenme sürecinin bir parçası olabilir. Ancak, insan PH'da tanımlanmış vasküler hücrelerin çoğu sakin, uzun ömürlü, ve olasılıkla apoptozise dirençlidir. Bu sakin hücreler olasılıkla proliferatif hücrelerden daha farklı metabolik gereksinimlere sahiptir. Bu metabolik heterojenitenin anlaşılması ve bunun yeniden şekillenme ve vazokonstriksiyonu nasıl etkilediğinin açıklığa kavuşturulması ileri gitmede en önemli adımlardandır. PAH'ın genetik temeli, inflamasyon ve hücre metabolizmasının etkileşimi gelecek araştırmalarda anahtar alanlar olacaktır.

Farklı PAH tiplerinin başlatılmasında ve progresyonunda inflamasyonun rolü nedir?

İnflamasyon, uzun zamandır PH'da önemli bir patogenetik öge olarak tanımlanmaktadır.^[67] PAH'da inflamatuvar hücrelerin birikiminin önceki gözlemlerini geliştirecek şekilde, perivasküler inflamatuvar birikimin, büyük oranda lenfositlerin miktarı pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve PAH'da hemodinamiklerle korelasyon gösterir.^[15] İnflamasyon, travmatik, enfeksiyöz, post-iskemik, toksik veya otoimmün hasara cevap olarak çözünebilir faktörler ve immünojenik özelleşmiş hücrelerce tetiklenen karmaşık etkileşim serilerinden oluşur.^[68] Doku bazlı çalışmalarda, ve dolaşan inflamatuvar hücreler ve kimyasal araçları konu alan çalışmalarda bildirildiği şekilde pulmoner vasküler hastalıkta erken ve ısrarcı inflamasyon mevcuttur. PAH'da interlökin 1-a gibi dolaşan inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerinin varlığı iyi

tanımlanmıştır.^[69] Daha yakın tarihte, PAH'da geniş bir aralıkta sitokinlerin yükseldiği ve sağ kalım ile korelasyon sergilediği gösterilmiştir.^[70] Doku düzeyinde, inflamasyonun geleneksel hücreli bileşenleri hipertansif pulmoner dolaşımında tanımlanmıştır.^[71,72] Daha özgün olarak, hücreli inflamasyon perivas-küler makrofajların (CD68+), makrofaj/monositler (CD14+), normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mast hücreleri, dendritik hücreler (DH) (CD20+), T hücreleri (CD3+), sitotoksik T hücreleri (CD8+) ve yardımcı T hücrelerinin (CD4+) sayısı PAH damarlarının duvarlarında artar.^[73] FoxP3(+) hücrelerin, T regülatuar hücrelerin (Treg) lokal sayısında azalmayı destekleyecek biçimde belirgin azaldığı gösterilmiştir.^[73] İdiyopatik PAH hastalarında dolaşımında artmış miktarda Treg hücrelerinin varlığı bildirilmesine rağmen,^[74,75] akciğer dokusunda azalmış Treg sayıları bu hücrelerin azalmış doku tutulumunu yansıtır olabilir. İmmün yatıştırıcı rolleri göz önüne alındığında, diğer aktif immün/inflamatuar hücreler üzerindeki azalmış negatif regülasyon pulmoner vasküler yeniden şekillenme ya da PH'yı tetikleyebilir veya şiddeti arttırabilir. Doğal inflammatuar sistemi aynı zamanda rol alıyor görünmektedir. Stres altındaki, viral olarak enfekte ya da onkolojik transformasyona uğramış hücreleri antijenden bağımsız olarak hedef alan doğal öldürücü hücreler, idiyopatik PAH olan hastalarda ve fare ve sıçan modellerinde, azalmış sayı ve sitolitik kapasiteyle birlikte disfonksiyondur.^[76] Nötrofiller, pulmoner vasküler yeniden şekillenmede rolleri bilinen elastazlar dahil olmak üzere, güçlü proteaz kaynağı olarak tanımlanmamış olası roller üstlenirler.^[38,77] Hipoksi nötrofil fonksiyonu üzerinde etkili olduğundan (ör: apoptozise direnç^[78]), PAH'da nötrofillerin rolü ileri çalışma gerektirir. Doğal ve adaptif immün sistemi arasında köprü oluşturan kompleman sistemi d PAH'da aktive olur, ve farelerde kompleman C3 eksikliği fareleri hipoksi ile indüklenen PH'dan korur.^[79] Doğal immün sistem üzerinde odaklanmış mekanistik çalışmalar PH'da rollerinin daha iyi anlaşılması için gerekmektedir. Ancak, yeni sonuçlar kazanılmış immüitenin olası rolünün altını çizmiş, PH patogenezinin özgün ve hedeflenmiş hücreli cevapları içerebileceğini düşündürmüştür. Yeni bir çalışma, idiyopatik PAH hastalarının akciğerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında büyük oranda tersiyer lenfosit foliküllerinin bulunduğunu göstermiştir.^[80] İdiyopatik PAH hastalarındaki bu lenfoid foliküller standart hücrelilik ve olumlu tersiyer folikül yapısı sergiler-

ler, ancak CXCL13 ve CCL19/CCL21 gibi lenfoid organokemokinler aşırı ekspres edilmektedir. Bu veri bu hastalıkta bölgesel otoimmün cevaba yapısal zemin sağlamaktadır.^[81-83] Sonuç olarak, inflamasyon skleroderma gibi otoimmün hastalıklar ortamında pulmoner vasküler hastalık ile yakından ilişkilidir ve Schistosoma mansoni (dünya genelinde PAH'ın en sık nedeni^[84]) ve insan immünyetmezlik virusu (HIV)^[85] ilişkili PH'da inflamasyon esastır. Genelde ve PH'da vasküler inflamasyon geleneksel olarak endotel salınımlı adezyon moleküllerince yürütülen damarların intimasına lökosit/monosit birikimini merkez alan "tersiyer" cevap olarak tanımlanır. Ancak artan deneysel kanıtlar, adventisyada başlayan ve media ve intima tabakalarına ilerleyen ve yeniden şekillenme süreçleri ile eşleşen bir "dışiyer" hipotezini desteklemektedir. İnfamasyonun adventisyal düzenlenmesi ile "Dışiyer" hipotezini destekleyen gözlemler PH dahil geniş çeşitlilikte vasküler hasarda lökositlerin adventisyal alana hızlı girişini tespit etmiştir.^[86] PH'da hızlı perivasküler çevre adventisyal fibroblastlar tarafından inflammatuar/progenitör hücrelerce oluşturulur.^[37,71,86-90] Özellikle hipoksi altında bu adventisyal fibroblastlar ve birikmiş monositler, "dışiyer" tarzında olasılıkla nüklear faktör kapa B sinyali aracılı bir inflammatuar cevabı başlatıyor görünmektedir.^[91,92] Bu nedenle, fibroblast ve/veya makrofaj/DH'lerde normal "kapanma" sinyalinin kaybı veya disregülasyonu kronik inflammatuar immün cevabın devamlılığına neden olur. Bu adventisyal süreçler fare olmayan modellerde ve PH hastalarının akciğerlerinde olasılıkla bronşiyal dolaşıma bağlı olarak daha fazla görülmektedir. Adventisyal tabakasında TGF- β gibi salgılanmış sitokinlerin aktivitesi lökositler için yer hazırlayıcı olmaktadır, bu vasküler bölgede uygunsuz/patolojik birikimlerine ve varlıklarını sürdürmelerine yol açmaktadır.^[92] Bu ev sahibi sitokinler sırasıyla lökositler ve kemik iliği öncü hücreleri için adezyon sağlayan interselüler adezyon molekül 1 ve vasküler adezyon molekül 1 ile stroma kaynaklı faktör-1/CXCR4 dahil up regüle olmuş adezyon moleküllerini içermektedir. Bu nedenle, adventisyal standart doğal bağışıklık sistemi hücreleri, adventisyal fibroblastlar ile birlikte özellikle ekzojen ve endojen tehlike sinyallerine güçlü cevap veren gerekli donanım (ör: inflammatuar bileşenler) sahip makrofajlar ve DH'leri için uygun bir limandır. Önemli olarak, epigenetik işaretler doğal immün hücrelerini, fonksiyonel plastisite ve düzenleyici sinyale cevap kaybı olacak şekilde kati bir fonksiyonel fenotipe

“kilitlediği” yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır. Pulmoner dolaşımdaki inflamatuvar mikroçevrede makrofajlardaki epigenetik işaretlerin, fonksiyonlarını profibrojenik ve yeniden şekillenmeye öncü makrofajlara dönüştürdüğü düşünülmektedir.^[93-97] Büyük oranda sinyal transdüserleri ve transkripsiyon 1, 3 ve 6 aktivatörleri aracılı farklı sinyal süreçleri, makrofaj aracılı yeniden şekillenmeye neden olabilir;^[98] tüm bu makrofajların PH’da yer aldığı ve karmaşık, zamana bağlı, bazen kesişen roller aldığı görülmektedir. Dahası, bireysel makrofajların plastisitesinin olduğu, fonksiyonlarını değiştirebildiği ve hastalığın evresine ve özgün moleküler tetikleyicilere göre sinyal oluşturduğu bilinmektedir.

Son olarak, gelişmekte olan konseptler, karaciğerde olduğu gibi, organa özgü mikrobiyota ve bunların metabolik ürünlerinin pulmoner vasküler cevabı etkilemek için katıldıkları inflamatuvar yolları içerir.^[99] Pulmoner vasküler yapıyı uzaktan sinyal kontrolü ile hedefleyen taşınmalarına bağlı olarak antiinflamatuvar ya da proinflamatuvar olan daha ileri yollar uzak kaynaklardan salınan hücre kökenli ekzozomlar tarafından gerçekleştirilir. Hipoksik farelerde, mezenşimal kök hücrelerden kaynaklanan ekzozomlar sinyal transdüserlerinin hipoksik aktivasyonunu ve transkripsiyon 3 yolağının aktivatörlerini inhibe etmekte ve PH gelişimini önlemektedir.^[100]

Sonuçlar

Sitokinler ve immün hücreler PH’nun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli fakat karmaşık bir rol üstlenmektedir. Majör cevaplanamamış sorular:

1. PH’nun başlangıcına ve ilerlemesine yol açan inflamasyona anormal cevabı belirleyen nedir?
2. PAH’daki inflamatuvar cevap otoimmün ya da enfeksiyöz nedenli midir?
3. Tedavi yaklaşımı açısından inflamatuvar cevabın hangi özellikleri genişletilmeli (eğer koruyucu ise) ya da bloke edilmelidir (eğer zararlı ise)?

Dr. Tuder Kardiyovasküler Tıbbi Araştırma ve Eğitim Fonu (Cardiovascular Medical Research and Education Fund) ve RC1 HL 10084 tarafından desteklenmektedir. Dr. Dorfmueller, Actelion Pharmaceuticals tarafından desteklenen toplantılar için konuşmacı ücreti almıştır. Dr. Erzurum, NIH-RO1-HL071115, 1RC1HL099462SLAHL115008 ve HL60917 tarafından desteklenmektedir. Dr. Guignabert, Fransa

Ulusal Araştırma Dairesi (French National Agency for Research ANR_12_JSVM_0004_01) tarafından desteklenmektedir. Dr. Michelakis, son 2 yılda toplam <\$10,000 bütçeli Medtelligence (Genç Araştırmacıları Seçme Kurulu [Young Investigators Selection Committee]) ve Bayer (Klinik Araştırma Yürütme Kurulu [Clinical Trial Steering Committee]) yürütme kurullarında görev almıştır. Dr. Schermuly LOEWE Giessen Merkez Üniversiteleri (Center Universities of Giessen) ve Marburg Akciğer Merkezi (UGMLC-LOEWE), Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) ve Alman Akciğer Araştırmaları Merkezi (German Center for Lung Research (DZL) tarafından desteklenmekte olup Actelion, Bayer-Healthcare, Novartis, Noxxon ve Pfizer’den araştırma fonları almıştır. Dr. Stenmark, NIH/NHLBI Axis Fonu (1R01HL114887, NIH PPG 5P01HL014985 ve NIH/NHLBI SCCOR 5P50HL084923) ile desteklenmekte olup Actelion, Bayer-Healthcare, Novartis, Noxxon ve Pfizer’den kısıtlamasız fonlar almıştır. Dr. Morrell, NIHR Cambridge Biyomedikal Araştırma Merkezi (NIHR Cambridge Biomedical Research Centre) ve İngiltere Kalp Vakfı [the British Heart Foundation (BHF)] tarafından desteklenmektedir. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir. Dr. Tuder ve Morrell yazışmalardan sorumlu yazarlardır.

KAYNAKLAR

1. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S3-9.
2. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54: Tuder et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60-72 S20-31.
3. Zaiman A, Fijalkowska I, Hassoun PM, Tuder RM. One hundred years of research in the pathogenesis of pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33:425-31.
4. Merklinger SL, Jones PL, Martinez EC, Rabinovitch M. Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension. Circulation 2005;112:423-31.
5. Izicki M, Guignabert C, Fadel E, et al. Endothelial-derived FGF2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. J Clin Invest 2009;119:512-23.
6. Perros F, Montani D, Dorfmueller P, et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pul-

- monary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:81–8.
7. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811–21.
 8. Long L, Crosby A, Yang X, et al. Altered bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta signaling in rat models of pulmonary hypertension: potential for activin receptor-like kinase-5 inhibition in prevention and progression of disease. *Circulation* 2009;119:566–76.
 9. Zaiman AL, Podowski M, Medicherla S, et al. Role of TGF- β /ALK5 kinase in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:896–905.
 10. Kim J, Kang Y, Kojima Y, et al. An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2013;19:74–82.
 11. Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med* 2011;208:535–48.
 12. Lavoie JR, Stewart DJ. Genetically modified endothelial progenitor cells in the therapy of cardiovascular disease and pulmonary hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:289–99.
 13. Asosingh K, Farha S, Lichtin A, et al. Pulmonary vascular disease in mice xenografted with human BM progenitors from patients with pulmonary arterial hypertension. *Blood* 2012;120:1218–27.
 14. Gunther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64:2995–3005.
 15. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:261–72.
 16. Hunt JM, Bethea B, Liu X, et al. Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305:L725–36.
 17. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045–66.
 18. Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, et al. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res* 2007;100:923–9.
 19. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737–44.
 20. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81–4.
 21. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF β type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121–32.
 22. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325–34. Tuder et al *JACC* Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72
 23. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446–8.
 24. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009;46:331–7.
 25. Austin ED, Ma L, Leduc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
 26. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
 27. Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851–61.
 28. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:2509–15.
 29. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:e8–11.
 30. Aldred MA, Comhair SA, Varella-Garcia M, et al. Somatic chromosome abnormalities in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1153–60.
 31. Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1342–7.
 32. Archer SL, Marsboom G, Kim GH, et al. Epigenetic attenuation of mitochondrial superoxide dismutase 2 in pulmonary arterial hypertension: a basis for excessive cell proliferation and a new therapeutic target. *Circulation* 2010;121:2661–71.
 33. Aguirre JI, Morrell NW, Long L, et al. Vascular remodeling and ET-1 expression in rat strains with different responses to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L981–7.
 34. Weir EK, Tucker A, Reeves JT, Will DH, Grover RF. The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. *Cardiovasc Res* 1974;8:745–9.
 35. Cruz JC, Reeves JT, Russell BE, Alexander AF, Will DH. Embryo transplanted calves: the pulmonary hypertensive

- trait is genetically transmitted. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;164:142–5.
36. Newman JH, Holt TN, Hedges LK, et al. High-altitude pulmonary hypertension in cattle (brisket disease): candidate genes and gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells. *Pulm Circ* 2011;1:462–9.
 37. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1013–32.
 38. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000;6:698–702.
 39. Bogaard HJ, Mizuno S, Guignabert C, et al. Copper-dependence of angioproliferation in pulmonary arterial hypertension in rats and humans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;46:582–91.
 40. Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:2747–54.
 41. Voelkel NF, Cool CD, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1999;114:225S–30S.
 42. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* Tuder et al *JACC* Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 1998;101:927–34.
 43. Fijalkowska I, Xu W, Comhair SA, et al. Hypoxia inducible-factor1alpha regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. *Am J Pathol* 2010;176:1130–8.
 44. McMurtry MS, Archer SL, Altieri DC, et al. Gene therapy targeting survivin selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2005;115:1479–91.
 45. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
 46. Archer SL, Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Rich S, Garcia JGN, Weir EK. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 α -Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H570–8.
 47. Tuder RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:260–6.
 48. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
 49. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029–33.
 50. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011;27:441–64.
 51. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:152–6.
 52. Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing. *J Biol Chem* 2000;275:25130–8.
 53. Asosingh K, Aldred MA, Vasanji A, et al. Circulating angiogenic precursors in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol* 2008;172:615–27.
 54. Toshner M, Voswinckel R, Southwood M, et al. Evidence of dysfunction of endothelial progenitors in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:780–7.
 55. Farha S, Asosingh K, Xu W, et al. Hypoxia-inducible factors in human pulmonary arterial hypertension: a link to the intrinsic myeloid abnormalities. *Blood* 2011;117:3485–93.
 56. Masri FA, Xu W, Comhair SA, et al. Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L548–54.
 57. Marsboom G, Toth PT, Ryan JJ, et al. Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension. *Circ Res* 2012;110:1484–97.
 58. Ryan JJ, Marsboom G, Fang YH, et al. PGC1 α -mediated mitofusin-2 deficiency in female rats and humans with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:865–78.
 59. Sehgal PB, Mukhopadhyay S. Pulmonary arterial hypertension: a disease of tethers, SNAREs and SNAPS? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H77–85.
 60. Yeager ME, Reddy MB, Nguyen CM, Colvin KL, Ivy DD, Stenmark KR. Activation of the unfolded protein response is associated with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2012;2:229–40.
 61. Dromparis P, Paulin R, Stenson TH, Haromy A, Sutendra G, Michelakis ED. Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;127:115–25.
 62. Sutendra G, Dromparis P, Wright P, et al. The role of nogo and the mitochondria-endoplasmic reticulum unit in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2011;3:88ra55.
 63. Lundgrin EL, Park MM, Sharp J, et al. Fasting 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography to detect metabolic Tuder et al *JACC* Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 changes in pulmonary arterial hypertension hearts over 1 year. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:1–9.

64. Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, et al. Lung (1)(8)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:670–9.
65. Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, et al. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)* 2013;91:1315–27.
66. McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 2004;95:830–40.
67. Tuder RM, Voelkel NF. Pulmonary hypertension and inflammation. *J Lab Clin Med* 1998;132:16–24.
68. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846–52.
69. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628–31.
70. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;122:920–7.
71. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22:358–63.
72. Tuder RM, Groves BM, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275–85.
73. Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:897–908.
74. Huertas A, Tu L, Gambaryan N, et al. Leptin and regulatory T-lymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:895–904.
75. Ulrich S, Nicolls MR, Taraseviciene L, Speich R, Voelkel N. Increased regulatory and decreased CD8 β cytotoxic T cells in the blood of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2008;75:272–80.
76. Ormiston ML, Chang C, Long LL, et al. Impaired natural killer cell phenotype and function in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;126:1099–109.
77. 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.
78. Walmsley SR, Cowburn AS, Clatworthy MR, et al. Neutrophils from patients with heterozygous germline mutations in the von Hippel Lindau protein (pVHL) display delayed apoptosis and enhanced bacterial phagocytosis. *Blood* 2006;108:3176–8.
79. Bauer EM, Zheng H, Comhair S, Erzurum S, Billiar TR, Bauer PM. Complement C3 deficiency attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *PLoS ONE* 2011;6:e28578.
80. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:311–21.
81. Dib H, Tamby MC, Bussone G, et al. Targets of anti-endothelial cell antibodies in pulmonary hypertension and scleroderma. *Eur Resp J* 2012;39:1405–14.
82. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2005;60:765–72.
83. Terrier B, Tamby MC, Camoin L, et al. Identification of target antigens of antifibroblast antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1128–34.
84. Graham BB, Bandeira AP, Morrell NW, Butrous G, Tuder RM. Tuder et al JACC Vol. 62, No. 25, Sayı D, 2013 Pulmoner Hipertansiyon Patoloji ve Patobiyolojisi ile İlişkili Konular 24 Aralık, 2013:D60–72 Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137:20S–9S.
85. Almodovar S, Knight R, Allshouse AA, et al. Human Immunodeficiency Virus nef signature sequences are associated with pulmonary hypertension. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:607–18.
86. Frid MG, Brunetti JA, Burke DL, et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am J Pathol* 2006;168:659–69.
87. Li M, Riddle SR, Frid MG, et al. Emergence of fibroblasts with a proinflammatory epigenetically altered phenotype in severe hypoxic pulmonary hypertension. *J Immunol* 2011;187:2711–22.
88. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:23–42, vii.
89. Stenmark KR, Davie N, Frid M, Gerasimovskaya E, Das M. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda)* 2006;21:134–45.
90. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakamura K, Hirata Y, Nagai R. Diverse contribution of bone marrow-derived cells to vascular remodeling associated with pulmonary arterial hypertension and arterial neointimal formation. *Circulation* 2007;115:509–17.
91. Lo D, Feng L, Li L, et al. Integrating innate and adaptive immunity in the whole animal. *Immunol Rev* 1999;169:225–39.
92. Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN, Scheel-Toellner D, Salmon M. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends Immunol*

- 2001;22:199–204.
93. Cavaşın MA, Demos-Davies K, Horn TR, et al. Selective class I histone deacetylase inhibition suppresses hypoxia-induced cardiopulmonary remodeling through an antiproliferative mechanism. *Circ Res* 2012;110:739–49.
94. Daley JM, Brancato SK, Thomay AA, Reichner JS, Albina JE. The phenotype of murine wound macrophages. *J Leukoc Biol* 2010;87:59–67.
95. Ishii M, Wen H, Corsa CA, et al. Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype. *Blood* 2009;114:3244–54.
96. Liao X, Sharma N, Kapadia F, et al. Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J Clin Invest* 2011;121:2736–49.
97. Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol* 2010;11:936–44.
98. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature* 2013;496:445–55.
99. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576–85.
100. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2012;126:2601–11.

Anahtar sözcükler: Enflamasyon; metabolizma; pulmoner arterler; pulmoner venler.

Key words: Inflammation; metabolism; pulmonary arteries; pulmonary veins.