

Kistik fibrozis akciğer hastalığında patogenez

Uğur Özçelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Özçelik U. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine). Pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 299-302.

Cystic fibrosis (CF) is an inherited multisystem disorder characterized chiefly by obstruction and infection of airways; pulmonary complications are the most serious complications in CF. Since the localization of the CF gene in 1989 on the long arm of chromosome 7 was defined, knowledge about the pathogenesis of the disease has rapidly increased. On the other hand, the exact mechanism for how an abnormal gene leads to disease still remains unclear. In this article, the pathogenesis of CF lung disease is reviewed based on the recent literature, focusing on genetics, molecular defect, physiologic mechanisms that regulate mucus, infection and inflammation.

Key words: cystic fibrosis, genetics, pathogenesis.

ÖZET: Kistik fibrozis birçok sistemi tutan kalıtsal bir hastalıktır ve özellikle solunum yollarının obstrüksiyonu ve enfeksiyonu ile karakterizedir. Burada, kistik fibrozis hastalığında akciğer tutulumunun patogenezi; genetik, moleküler bozukluk, mukus düzenlenmesindeki fizyolojik mekanizmalar, enfeksiyon ve enflamasyon konularına odaklanılarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: kistik fibrozis, genetik, patogenez.

Kistik fibrozis (KF) geninin 1989 yılında klonlanmasından sonra KF hastalığının hücre düzeyinde genetik ve moleküler patogenezi konusunda önemli gelişmeler elde edildi. Hastalığın oluş mekanizması konusunda artan bilgiler, hastalığın tedavisinde de önemli gelişmelere neden oldu. Bunun sonucunda günümüzde KF'li hastaların ortalama yaşam süreleri ve beklenen yaşam süreleri belirgin olarak uzadı.

Kistik fibrozis hastalığında genetik ve hücre düzeyinde hastalığın patogenezi

İkiyüzelli kilobaz büyüklüğünde olan kistik fibrozis geni ilk kez 1989 yılında yedinci kromozomun uzun kolunda tanımlandı. İlk tanımlanan ve kuzey Avrupa ile Amerika'da en sık görülen mutasyon (KF kromozomlarının %70'inden fazlasında görülen) Delta F 508 mutasyonudur¹. Ülkemizde ise bu mutasyonun sıklığı ancak %20 kadardır. Günümüzde tanımlanan mutasyon sayısı 1000'den fazladır ve bu mutasyonların sıklığı ülkeden ülkeye ciddi farklılık göstermektedir². Bu genin salgıladığı protein 1480 amino asitten oluşur ve kistik

fibrozis transmembran regülatör (KFTR) protein olarak bilinmektedir³. Normal hücrede endoplazmik retikulumdan salgılanmakta, Golgi cisimciğinde glikolize olmakta ve epitel hücrelerinin apikal membrana yerleşip cAMP ile aktive olan klor kanalı görevini görmektedir. Mutasyonun tipine göre bu aşamaların herhangi bir basamağında KFTR'nin yapımı etkilenmektedir ve hiç yapılamadığı gibi, kısmen fonksiyon gören bir protein de yapılabilmektedir. Özellikle solunum yolu epiteli, pankreas kanal epiteli, vas deferens, safra kanalı epiteli ve ince ve kalın bağırsak epitellerindeki KFTR'nin mutant olması hastalığın kliniğini belirler.

Mutasyon ile hastanın klinik bulgularının ağırlığı arasındaki ilişki hastalığın genetiğinin tanımlanmasından beri önemli bir odak noktası olmuştur. Mutasyon sonucu oluşan KFTR proteininin fonksiyonunun etkilenme derecesine göre mutasyonlar hafif veya ağır mutasyonlar olarak ayrılmaktadır. Hafif mutasyonlar genellikle "mis-sense" mutasyon şeklinde olup, bir amino asitin yerini başka bir amino asit almıştır. Hafif mutasyonları taşıyan bireylerde hastalık

genellikle daha hafif klinik bulgular ile seyretmekte, bu hastalar genellikle daha geç yaşlarda tanı almakta, pankreas yetersizliği görülmemesi oranı bu hastalarda daha yüksek oranda olmakta ve terde klor değerleri genellikle daha düşük olmaktadır. Pankreas yetmezliği ile mutasyon arasındaki ilişki çok daha belirgin olmakla beraber, şimdiye kadar akciğer hastalığı ile ilgili genotip-fenotip ilişkisi tam olarak tanımlanamamıştır⁴. Bazen aynı mutasyonu taşıyan iki kardeşte bile hastalığın klinik bulgularının ağırlığı farklı olabilmektedir. Bu durumdan sigara dumanı veya enfeksiyon etkenleri ile daha sık karşılaşma veya tedaviye uyum gibi çevresel faktörler kısmen sorumlu olmakla beraber, hastalıktan etkilenmeyi belirleyecek olan başka genetik faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ağırlığını etkileyen bu genler “kistik fibrozisde modifiyer genler” olarak adlandırılmaktadır. Üzerinde çalışılanlar alfa-1 antitripsin, mannoz binding-lectin, transforming growth faktör beta, proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu etkileyen genlerdir⁵⁻⁸. Buna karşın, bazı KF mutasyonları ise KF olmadığı halde hastalığın komponentlerini taşıyan bazı bireylerde daha sık görülmektedir. İdiopatik bronşektazilerde, pankreatitlilerde KF mutasyonlarının sıklığı daha fazladır^{9,10}.

Bozuk KFTR nedeni ile hücreden dışarıya klor sekresyonu olmaz. Sodyum kanallarının da ikincil etkilenmesi ile hücre içine sodyum girişi artar ve oluşan sekresyon su ve elektrolitten fakir hale gelir^{11,12}.

Ter bezlerinde durum farklıdır. Ter normalde izotonik bir solüsyon olarak yapılır ve ter kanalından ilerlerken içindeki elektrolitler aktif transport ile reabsorbe olarak ter oluşur. Bu kanallar suya geçirgen olmadığı için sonuç olarak hipotonik bir ter oluşur. KF’li hastalarda ise klor reabsorbe olmadığı için terde klor yüksektir ve bu hastalığın tanısında kullanılan en önemli testtir.

Kistik fibrozisde akciğer savunma mekanizmalarının etkilenmesi

Kistik fibrozis hastalığında yaşam kalitesini ve süresini belirleyen en önemli organ tutulumu akciğerlerdir. KF’li bebeklerin akciğerlerinin intrauterin dönemde etkilenmediği, ancak doğumdan hemen sonra değişikliklerin başladığı kabul edilmektedir. Akciğerlerdeki tutulum,

solunum yollarındaki kronik enflamasyondur. Bunun ileri aşaması kendini bronşektazi olarak gösterir ve özellikle üst lobları tutan, yaygın bronşektazi hastalığın klasik akciğer bulgusudur. Akciğerdeki zedelenmenin artması ile fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği görülür. KF’li hastalarda solunum yollarında bazı mikroorganizmaların çok sık görüldüğü bilinmektedir. Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus özellikle küçük yaşlardaki KF’li hastalarda görülürken, Pseudomonas aeruginosa her yaşta görülebilir ve yaş ilerledikçe KF’li hastaların çoğu bu mikroorganizma ile kolonize olur¹³. KF’de solunum yollarındaki savunma mekanizmasının azalmasını açıklamaya yönelik bazı teoriler öne sürülmüştür¹⁴⁻¹⁶. Bunlardan birine göre normalde solunum yolu epitelinin yüzeyini kaplayan sıvıda “defensin” adı verilen küçük yapıda proteinler vardır ve bunlar solunum yollarındaki tuz konsantrasyonundan etkilenirler. Normal solunum yollarında NaCl <50 mM düzeyindedir ve bu proteinler aktif haldedir. KF’li hastalarda ise solunum yollarındaki tuz konsantrasyonunun artması ile bu proteinlerin aktiviteleri azalmaktadır ve bakterilere karşı direnç azalmaktadır. In vitro çalışmalar bu teoriyi destekler nitelikteyken, in vivo çalışmalarda KF’li hastalarda bronko-alveoler lavaj sıvısında yüksek tuz konsantrasyonu gösterilememiştir. Birçok çalışma verileri ile desteklenen bir başka teoride ise esas sorunun mekanik savunmada olduğu ileri sürülmektedir. Perisilyer sıvının normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için izotonik olması (≈ 150 mM NaCl) gerektiği, KF’de ise sodyumun hücre içine fazla emilmesi ve klor sekresyonunun azalması ile sudan da fakir hale gelen sıvının klerensi bozduğu ileri sürülmektedir¹⁷. Perisilyer sıvının azalması hem silyer, hem de öksürük ile olan mukus temizlenmesini azaltmaktadır¹⁸. Buna karşın goblet hücrelerinden musin salınımı devam etmekte ve KF’li hastaların balgamları plaklar haline gelmektedir. Bu mukus plakları epitelden ATP’ye bağlı Nat transportunu artırmakta ve bunun için gerekli enerjinin sağlanması için mitokondriyal aktivite artmakta ve oksijen kullanım artmaktadır. Hem mukus plakları, hem de ortamdaki oksijenin kullanılması ortamın oksijen konsantrasyonunun azalmasına neden olur ve bu da bakterilerin bu ortama yerleşmelerini kolaylaştırıcı bir faktördür¹⁹. Birçok antibiyotik etkisi de anaerobik ortamda

azalmaktadır²⁰. Bakteriler azalan klerens nedeni ile kolaylıkla temizlenemezler, laktoferrin, lizozim gibi lokal savunma mekanizmalarının ve nötrofil ve makrofajlar gibi vücudun savunma mekanizmalarının etkisinden korunurlar. Özellikle *P. aeruginosa* KF'li hastalarda hipoksik ortamda aljinat yapımını artırarak biyofilm oluşturur²⁰. Bu biyofilm ile oluşan mukoid koloniler endojen ve ekzojen antimikrobiyal etkilerden korunurlar, bu durum kronik bakteriyel enfeksiyonun oluşmasından sorumludur. KF'li hastalarda *S. aureus* ve daha sıklıkla *P. aeruginosa*'nın kronik kolonizasyon oluşturduğu bilinmektedir.

Kistik fibroziste kronik enflamasyon

Kistik fibroziste solunum yollarına yerleşen mikroorganizmalar vücutta immün yanıtı uyarak solunum yollarında kronik enflamasyona neden olurlar. Bu polimorfonükleer lökositlerin hakim olduğu bir enflamasyondur. İlginç olan bulgulardan birisi ise altı aylık KF'li bebeklere bronkoskopi ve bronko-alveoler lavaj yapıldığında alınan sıvıda mikroorganizma üretilmemesine karşın, enflamasyonun olduğunun gösterilmesidir²¹. Bu bilgi bozuk KFTR'nin kendisinin de enflamasyonu başlatıcı bir etkisi olabileceği ön fikrini doğurmuştur. Ortamda başta interlökin-8 olmak üzere birçok proenflamatuar sitokin artışı gösterilmiştir²². Buna karşın bir anti-enflamatuar sitokin olan interlökin-10'un ise azaldığı gösterilmiştir²³. Artmış sitokinlerin kemoatraktan etkisi ile ortama daha çok polimorfonükleer lökosit toplanmakta ve onlardan başta elastaz olmak üzere proteolitik enzimler salgılanmaktadır²⁴. Elastazın birçok olumsuz etkisi söz konusudur. Sekretuar aktiviteyi artırarak solunum yollarındaki obstruksiyonu artırır. Kemoatraktanlar özellikle lökotrien B4 ve interlökin 8'i artırarak ortama polimorfonükleer lökosit göçünü artırır. Vital opsoninleri ve reseptörlerini ayırarak fagositoz üzerine olumsuz etkileri vardır. Elastaz direkt olarak solunum yollarının yapısında bulunan elastini ve diğer yapısal proteinleri parçalayarak bronşektazi gelişmesine yardımcı olur. Ayrıca polimorfonükleer lökositlerden salınan serbest oksijen radikallerinin de zedeleyici etkileri vardır. Çok miktarda ortamda bulunan polimorfonükleer lökositlerin ölmesi ile yine çok miktarda DNA ortaya çıkmaktadır. Ağır bir molekül olan DNA'nın balgamı daha da koyulaştırıcı etkisi bulunmaktadır ve klerens

üzerine olumsuz etki eder²⁵. Sonuçta genetik bozukluk sonucu oluşan kolaylaştırıcı faktörlerin zemininde gelişen kronik enfeksiyon ve enflamasyon KF'li hastanın akciğerlerinde doku zedelenmesine ve bronşektaziye kadar giden değişikliklere neden olmaktadır.

Kistik fibrozisli hastalarda günümüzde üzerinde çalışılan tedavi yöntemlerinin hepsi bu patogenezin değişik aşamalarına yönelik olarak planlanmıştır. Bozuk genin düzeltilmesi, bozuk KFTR oluşumunun düzeltilmesi ve fonksiyon görmesinin sağlanması, solunum yollarındaki bozulmuş klerensin düzeltilmesi ve solunum yollarına yerleşen mikroorganizmalara karşı aşı ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi KF tedavisinde çalışılmakta olan yeni alanlardır.

KAYNAKLAR

1. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.
2. Cystic fibrosis gene analysis consortium, 2000. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
3. Bear CE, Li C, Kartner N, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68: 809-818.
4. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-1313.
5. Mahadeva R, Sharples L, Ross-Russell RI, et al. Association of alpha-1-antichymotrypsin deficiency with milder lung disease in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 53-58.
6. Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999; 104: 431-437.
7. Arkwright PD, Laurie S, Super M, et al. TGF-beta (1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55: 459-462.
8. Knowles MR, Konstan MW, Handler A, et al. Multi-center study of gene modifiers for CF lung disease: clinical phenotype of homozygous patients (deltaF/deltaF) with "mild" versus "severe" lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 24 (Suppl): 22.
9. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-652.
10. Pignatti PF, Bombieri C, Marigo C, Benettazo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 635-639.
11. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-1254.

12. Burch LH, Talbot CR, Knowles MR, Canessa CM, Rossier BC, Boucher RC. Relative expression of the human epithelial Na⁺ channel subunits in normal and cystic fibrosis airways. *Am J Physiol* 1995; 269: 511-518.
13. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5(Suppl A): S367-S369.
14. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229-236.
15. Hull J, Skinner W, Robertson C, Phelan P. Elemental content of airway surface liquid from infant with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 10-14.
16. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997; 100: 2588-2595.
17. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. *Cell* 1998; 95: 1005-1015.
18. Regnis JA, Robinson M, Bailey DL, et al. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 66-71.
19. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; 109: 317-325.
20. de Kievit TR, Parkins MD, Gillis RJ, et al. Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1761-1770.
21. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075-1082.
22. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2111-2118.
23. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is down regulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 257-261.
24. Birrer P. Proteases and antiproteases in cystic fibrosis: pathogenetic considerations and therapeutic strategies. *Respiration* 1995; 62 Suppl 1: 25-28.
25. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 448-454.