

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πνευμονική υπέρταση: σύγχρονη ανασκόπηση παθοφυσιολογικών οδών και θεραπευτικής αντιμετώπισης

Ι. Πρωτοψάλτης, Π. Μαυρουδής, Θ. Παλαντζάς, Τ. Τζινιέρης, Α. Αρχοντικής, Σ. Γεωργιάδης, Θ. Τριβυζάκη, Δ. Καλομοίρης, Π. Τσιάμαλος, Αικ. Σερέτη

Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) ορίζεται ως η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (mPAP-mean pulmonary artery pressure) > 25mmHg σε ηρεμία, όπως αυτή προσδιορίζεται μετά από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Παρατηρούνται αυξημένη συσταλτικότητα των πνευμονικών αρτηριολίων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αναδιαμόρφωση των (remodeling) των αγγείων, πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και in situ θρόμβωση. Στην παθοφυσιολογία της ΠΑΥ, ενέχονται πολυάριθμες βιοχημικές οδοί και κυρίως της παραγωγής μονοξειδίου αζώτου (NO), προστακυκλίνης (PGI₂), Θρομβοξανθίνης A₂ και ενδοθηλίνης 1 (ET₁), όπως επίσης και της οδού του TGF-β. Η κατανόηση αυτών των μοριακών μηχανισμών αποτελεί παράλληλα και την βάση της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου: Πνευμονική υπέρταση, προστακυκλίνη, NO, TGF-β, Ενδοθηλίνη, θρομβοξανθίνη, Warburg

Ι. Πρωτοψάλτης, Π. Μαυρουδής, Θ. Παλαντζάς, Τ. Τζινιέρης, Α. Αρχοντικής, Σ. Γεωργιάδης, Θ. Τριβυζάκη, Δ. Καλομοίρης, Π. Τσιάμαλος, Α. Σερέτη. Πνευμονική υπέρταση: σύγχρονη ανασκόπηση παθοφυσιολογικών οδών και θεραπευτικής αντιμετώπισης. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(4): 566-586

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) ορίζεται ως η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (mPAP-mean pulmonary artery pressure) \geq 25mmHg σε ηρεμία, όπως αυτή προσδιορίζεται μετά από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Θεωρείται σπάνια νόσος με έναν επιπολασμό της τάξης του 2.6%, [1] βασισμένο σε ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα.

Εν συντομία η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) υποδιαιρείται κλινικά σε πνευμονική υπέρταση λόγω αριστερής καρδιακής νόσου, σε ΠΥ λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και ή υποξίας, ΠΥ λόγω απόφραξης πνευμονικής αρτηρίας και σε ΠΥ ασαφούς αιτιολογίας, όπως για παράδειγμα σε αιματολογικά νοσήματα, συστηματικές νόσους και συγγενείς καρδιοπάθειες.

Τέλος υπάρχει και η πνευμονική αρτηριακή (ΠΑΥ) υπέρταση που μπορεί να είναι ιδιοπαθής, κληρονομική, από φάρμακα,

συγγενείς καρδιοπάθειες, πυλαία υπέρταση κ.α.

Η ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής ΠΑΥ όπως προαναφέρθηκε, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτιολογία της, παρουσιάζει παρεμφερή παθοφυσιολογία και παθολογοανατομικά ευρήματα, όπως αυξημένη συσταλτικότητα των πνευμονικών αρτηριολίων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αναδιαμόρφωση των (remodeling) των αγγείων, πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και *in situ* θρόμβωση [2]. Ως αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών επέρχεται μερική απόφραξη των μικρών πνευμονικών αρτηριολίων.

Εφαρμόζοντας τον νόμο Poiseuille, όπου η πίεση είναι ευθέως ανάλογη του μήκους του αγγείου και του ιξώδους, αλλά αντιστρόφως ανάλογη της τέταρτης δύναμης της εσωτερικής ακτίνας του αγγείου, εύλογα προκύπτει πως μικρές μόνο μειώσεις της διαμέτρου των αιμοφόρων αγγείων, επιφέρουν δραματικές αυξήσεις στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), ερμηνεύοντας την προκύπτουσα δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και τελικά το θάνατο.

Εξέχοντα ρόλο στην διαμόρφωση των κλινικών, παθολογοανατομικών και παθοφυσιολογικών ευρημάτων στην ΠΑΥ κατέχουν τέσσερις σηματοδοτικές οδοί: 1. Μονοξειδίου Αζώτου (NO), 2. Προστακυκλίνης (PGI₂), 3. Θρομβοξανής A₂ και 4. της ενδοθηλίνης 1(ET₁).

ΟΔΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ

Η σηματοδοτική οδός της ενδοθηλίνης-1 (ET-1), πεπτιδίου με ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση, ενεργοποιείται μετά από την σύνδεσή της με ειδικούς υποδοχείς που εκφράζονται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τους ET_A and ET_B συζευγμένους με G πρωτεΐνη (G protein-coupled receptors-περιγράφονται στην συνέχεια) και ειδικότερα διά της Gq/11 οδού.

Όπως είναι γνωστό στην μεσαία στοιβάδα των αγγείων-μέσος χιτώνας, υπάρχουν λεία μυϊκά κύτταρα, κυκλικά διατεταγμένα, σε στρώματα, όπου απαντώνται οι ET_A and ET_B, υποδοχείς, ενώ οι ET_B ανευρίσκονται και στο ενδοθήλιο που επενδύει εσωτερικά τις αρτηρίες, τις φλέβες και τα τριχοειδή αγγεία. Η οικογένεια των ενδοθηλινών εμπερικλείει 3 ισομορφές τις ET₁, ET₂, ET₃. Η ενδοθηλίνη ET₁ είναι το μόνο μέλος που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων [3] και των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και βρόγχων. Η υποξία, η ισχαιμία, το stress προάγουν άμεσα στην έκφραση του mRNA της ET₁.

Η ενεργοποίηση της οδού ET₁ οδηγεί σε αγγειοσυσπασση με την ακολούθως περιγραφόμενη μοριακή σηματοδοτική οδό που βασίζεται στην συσταλτική συσκευή των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. (The Contractile Apparatus of Smooth Muscle).

Συσταλτική συσκευή αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων

Κύρια λειτουργία του μυϊκού ιστού είναι η κίνηση. Η σημαντικότερη δομή των

λείων μυϊκών κυττάρων είναι αναμφισβήτητη η συστατική τους συσκευή, που σχηματίζεται από τα παχιά και τα λεπτά νημάτια (μυοϊνίδια).

Συστολή είναι η αλληλεπίδραση δύο ειδών μυοϊνιδίων, των λεπτών και των παχίων νηματίων. Τα λεπτά νημάτια αποτελούνται κυρίως από την πρωτεΐνη ακτίνη και μάλιστα την ινώδη της μορφή (fibrous-F-actin). Τα παχιά νημάτια αποτελούνται από πολλά μόρια μυοσίνης (myosin II). Η μυοσίνη έχει σχήμα μπαστούνιού Golf. Τα ουραία τμήματα περιέχονται μεταξύ τους και στα άκρα τους είναι οι 2 σφαιρικές κεφαλές. Τα μόρια της μυοσίνης διατάσσονται παράλληλα με τον επιμήκη άξονα του νηματίου (2 βαριές αλυσίδες) ενώ οι προβάλλουσες κεφαλές απαρτίζουν τις ελαφρές αλυσίδες (myosin light chains). Κατά μήκος του ινιδίου, ανά διαστήματα, προβάλλουν οι σφαιρικές κεφαλές των μορίων. Οι κεφαλές των μορίων μυοσίνης σχηματίζουν τις εγκάρσιες γέφυρες (cross bridges) ανάμεσα στα παχέα και στα λεπτά νημάτια.

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό των λείων μυϊκών κυττάρων αποτελεί η παρουσία μεγάλου αριθμού εγκολπώσεων της κυτταρικής μεμβράνης που προσομοιάζουν με σπήλαια (caveolae). Κάτω από την κυτταρική μεμβράνη και συχνά σε εγγύτητα με περιοχές του λείου ενδοπλασματικού δικτύου παρατηρούνται ενδοκυτταρικά κυστίδια. Τα κυστίδια και το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο - σαρκοπλασματικό δίκτυο (sarcoplasmic reticulum) συγκεντρώνουν ιόντα Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο. Τα ιόντα Ca^{2+} συνδέονται στην καλμοδουλίνη και το σύμπλοκο αυτό ενεργοποιεί μια Κινάση (MLCK-Myosin light

Chain kinase) που προάγει όπως περιγράφεται στην συνέχεια την μυϊκή συστολή-αγγειοσύσπαση.

Όλες οι ισομορφές των ενδοθηλινών συνδέονται στους ίδιους υποδοχείς που ονομάζονται ET_A και ET_B . Αυτοί οι υποδοχείς είναι G protein coupled receptors, δηλαδή υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G.

Πρόκειται για υποδοχείς η πρωταρχική λειτουργία των οποίων είναι η μετατροπή εξωκυττάρια ερεθισμάτων σε ενδοκυτταρικά σήματα. Η μετατροπή των εξωτερικών ερεθισμάτων σε σήματα επιτυγχάνεται από την αλληλεπίδραση των ενδοκυτταρικών μονάδων του υποδοχέα με μια πρωτεΐνη G, η οποία είναι ένα ετεροτριμερές. Οι πρωτεΐνες G αποτελούνται από υπομονάδες α (G_α) και υπομονάδες β και γ , που σχηματίζουν ένα ενιαίο σύμπλεγμα. ($G_{\beta\gamma}$). Η υπομονάδα G_α διαθέτει ενεργότητα GTPάσης, υδρολύει δηλαδή το GTP σε GDP, ενώ οι υπομονάδες β και γ δεν διαθέτουν ενζυμική ενεργότητα. Σε ανενεργή κατάσταση η υπομονάδα α είναι συνδεδεμένη με GDP και η πρωτεΐνη G είναι αδρανής.

Προσδέτες (ligands) των υποδοχέων αυτών είναι πρωτεΐνες, ορμόνες και νευροδιαβιβαστές. Όταν ένας προσδέτης συνδεθεί στον υποδοχέα (στο εξωκυττάριο μέρος του), τότε ο υποδοχέας ενεργοποιείται, δηλαδή επέρχεται μεταβολή στην στερεοδιαμόρφωση του και ανταλλάσσει GDP με GTP στην υπομονάδα- α οπότε το σήμα μεταδίδεται μέσω της G_α υπομονάδας της ετεροτριμερούς G πρωτεΐνης, προκαλώντας τελικά τη διάσπαση της τριμερούς πρωτεΐνης G σε δύο σηματοδοτικά μόρια, την υπομονάδα

Gα-GTP και τις υπομονάδες Gβγ, οι οποίες όμως σχηματίζουν ένα σταθερό διμερές σύμπλεγμα.

Οι υπομονάδες Gα και Gβγ ενεργοποιούν τελικά διάφορους τελεστές (effectors) για την μετάδοση του σήματος.

Ειδικότερα [4] η δέσμευση της ET-1 στους υποδοχείς της, ET_A and ET_B, συνεπάγεται τη μεταβολή των μορίων τους που καταλήγει στην αποδέσμευση της υπομονάδας Gα και την επακόλουθη ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C.

Η φωσφολιπάση C είναι ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο που αντιδρά δυναμικά με τις κυτταρικές μεμβράνες και υδρολύει τα φωσφολιπίδια της πλασματικής μεμβράνης, όπως είναι η διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (PIP₂). Η διάσπαση της PIP₂ παράγει 2 διαφορετικούς δευτέρους διαβιβαστές (second messengers), την τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP₃) και την διακυλογλυκερόλη (DAG) που παραμένει στην μεμβράνη. Η IP₃ δρά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο του λείου μυϊκού κυττάρου, απελευθερώνοντας το αποθηκευμένο ασβέστιο, αυξάνοντας περαιτέρω την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του.

Στην μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου, υπάρχουν 3 υποδοχείς που προάγουν την απελευθέρωση ασβεστίου προς το κυτταρόπλασμα: 1. Οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από την DAG, 2. Οι υποδοχείς ρυανοδίνης (RyR) και 3. Οι υποδοχείς T (fast) διαύλων ασβεστίου.

Στις αναδιπλώσεις της μεμβράνης του σαρκοπλασματικού δικτύου οι RyR έρχονται σε επαφή με τάση-εξαρτώμενους (Voltage Dependent Calcium Channels, VDCC) διαύλους ασβεστίου. Το σήμα από την IP₃ ενεργοποιεί τους RyR που αλληλεπιδρούν με τους VDCC, οι οποίοι ανοιγμένοι επιτρέπουν ηλεκτροχημικά την είσοδο των ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Το ερέθισμα για την έναρξη της συστολής είναι η αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου.

Οι μεταβολές συγκέντρωσης του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα ανιχνεύονται από την καλμοδουλίνη (CaM) στις λείες μυϊκές ίνες, η οποία έχει περιοχές δέσμευσης για το ασβέστιο. Το σταθερό σύμπλοκο Ca²⁺ και καλμοδουλίνης ενεργοποιεί την κινάση της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης MLCK (Myosin light chain kinase) η οποία φωσφορυλλιώνει τις ελαφρές αλυσίδες της μυοσίνης, ενεργοποιεί την ATPάση της μυοσίνης, οπότε διασπάται το ATP και παρέχεται η απαιτούμενη ενέργεια για την μυϊκή συστολή. Στην συνέχεια η κεφαλή του μορίου της μυοσίνης προσδένεται στην ακτίνη και σύρεται κατά μήκος του νηματίου της ακτίνης και παράγεται συστολή (των λείων μυϊκών ινών των αγγείων) με διολίσθηση των νηματίων ακτίνης-μυοσίνης (sliding filament mechanism), που μεταφράζεται σε αγγειοσύσπαση και εμφάνιση στην προκείμενη περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης.

Η PLC μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του λείου μυϊκού κυττάρου τους τάση-εξαρτώμενους διαύλους Ca²⁺ (εξαρτώμενους από το

δυναμικό), οδηγώντας έτσι σε ενδοκυττάρια είσοδο ασβεστίου προάγοντας την συστολή.

Η DAG ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), η οποία προάγει επίσης σε αγγειοσύσπαση, αδρανοποιώντας τη φωσφατάση της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης (myosin light chain phosphatase-MLCP), η οποία προκαλεί φυσιολογικά αποφωσφορullίωση της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης με αποτέλεσμα την αποκόλληση της κεφαλής της μυοσίνης από το νημάτιο της ακτίνης και τελικά την χάλαση των λείων μυϊκών ινών.

Οι υποδοχείς ET_B εκφράζονται όχι μόνον στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων αλλά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ενώ η ενεργοποίηση των υποδοχέων ET_B στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων προάγει σε αγγειοσύσπαση, η ενεργοποίηση του ίδιου υποδοχέα στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλεί αγγειοδιαστολή, φωσφορullίωση της NO συνθετάσης και απελευθέρωση NO [5-7] και προστακυκλίνης (PGI₂) με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή [8].

ΟΔΟΣ NO/cGMP

Το NO (μονοξειδίο του αζώτου) είναι ένα σταθερό, άχρωμο, υδατοδιαλυτό αέριο, με πολύ μικρό χρόνο ημιζωής (0.1-10 sec). Παράγεται κατά την οξείδωση που υφίσταται η γουανιδινική ομάδα του αμινοξέος L-αργινίνη, που μετατρέπεται σε κιτροουλίνη (παραπροϊόν), [9] μέσω ενζύμων που καλούνται NO συνθετάσες (NO synthases-NOS).

Οι βιολογικές δράσεις του NO επιτελούνται μέσω της ενεργοποίησης βασικά του σηματοδοτικού μονοπατιού της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Το τελευταίο παράγεται από την μετατροπή της τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (GMP) [10,11] δια του ενζύμου γουανυλική κυκλάση (GC). Όταν η γουανυλική κυκλάση (GC) βρίσκεται ως διαλυμένη στο κυτταρόπλασμα, αντί της πρόσδεσης της για παράδειγμα στην κυτταρική μεμβράνη, ονομάζεται διαλυτή γουανυλική κυκλάση (soluble GC).

Στη συνέχεια το ενδοκυτταρικό cGMP ρυθμίζει διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, η χάλαση του τόνου λείων μυϊκών ινών, η αγγειοδιαστολή κυττάρων και η ανοσοποιητική απάντηση.

Η sGC [12,13] απαντάται ως ετεροδιμερές το οποίο αποτελείται από 2 υπομονάδες, μια α-υπομονάδα και μια β-υπομονάδα και περιέχει έναν δακτύλιο αίμης. Η αίμη της GC έχει υψηλή συγγένεια για το NO, σε αντίθεση με την αίμη της αιμοσφαιρίνης, που έχει υψηλή συγγένεια για O₂. Κάθε υπομονάδα της sGC μπορεί να χωριστεί σε τρία τμήματα: (α) το N-τελικό τμήμα (NH₂ περιοχή), (β) ένα μεσαίο τμήμα, και (γ) μία COOH τελική περιοχή υπεύθυνη για την αναγνώριση του υποστρώματος και την καταλυτική δράση του ενζύμου.

Το NH₂-τελικό άκρο κάθε υπομονάδας αποτελεί μια περιοχή για την δέσμευση του μορίου της αίμης. Η NH₂-τελική περιοχή της sGC επίσης λειτουργεί και ως αισθητήρας NO (Sensors of Nitric Oxide).

Η αίμη [14] χρησιμεύει ως υποδοχέας για μόρια όπως το NO. Για αυτό η γουανυλική κυκλάση ονομάζεται και αιμοπρωτεΐνη.

Το μόριο της αίμης, όπως είναι γνωστό, φέρει ιόν Fe στο κέντρο του. Το μόριο του NO συνδέεται με τον Fe της αίμης και τελικά σχηματίζεται ένα πεντασθενές σύμπλοκο μεταξύ αίμης και NO με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της sGC η οποία μετατρέπει πλέον την GTP (τριφωσφορική γουανοσίνη) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση G (protein kinase G, PKG) που αποτελεί δραστικό παράγοντα φωσφορυλίωσης [15,16].

Ειδικότερα το NO διαχέεται ως αέριο προς το υποκείμενο στρώμα των λείων μυϊκών κυττάρων στα πνευμονικά αγγεία και συνδέεται με την γουανυλική κυκλάση (sGC), η οποία μετατρέπει την τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP) σε cGMP. Το cGMP ενεργοποιεί την PKG-cGMP εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση, (cGMP dependent kinase), ενεργοποιώντας μια αγγειο-διασταλτική οδό, η οποία καταλήγει στην φωσφορυλίωση και σύγκλειση των διαύλων ασβεστίου της μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων και του σαρκοπλασματικού δικτύου, μειώνοντας έτσι την κυτταροπλασματική συγκέντρωση ασβεστίου. Όπως ήδη έχει προαναφερθεί η μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου ισοδυναμεί με αγγειοδιαστολή γιατί αυτή η αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου είναι το σήμα για την ενεργοποίηση της (MLCK) και της συστολής των λείων μυϊκών ινών. Η MLCK φωσφορυλιώνει τις ελαφρές αλυσίδες στην κεφαλή της μυοσίνης

και η φωσφορυλιωμένη εγκάρσια γέφυρα προσδένεται στην ακτίνη, οπότε ο μηχανισμός διολίσθησης νηματίων ακτίνης και μυοσίνης τίθεται σε λειτουργία για πρόκληση σύσπασης. [17,18].

Ταυτόχρονα η PKG προάγει την αποφωσφορυλίωση της κινάσης των ελαφρών αλυσών (MLCK), προάγοντας σε αγγειοδιαστολή των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων.

Το cGMP μέσω της PKG φωσφορυλιώνει τον υποδοχέα της IP₃R1 στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα αναστολή εξόδου Ca⁺⁺ από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στο κυτταρόπλασμα. Η PKG-Ia μπορεί επίσης να μειώνει την μυϊκή συστολή παρεμποδίζοντας την παραγωγή IP₃ μέσω της σηματοδοτικής οδού GPCR. Φυσικά η αλληλοεπικάλυψη πολλών και διαφορετικών μηχανισμών μηχανισμών είναι μεγάλη. Τελικά ο αγγειακός τόνος των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, εξαρτάται πλήρως από την ισορροπία MLCK και MLCP.

ΟΔΟΣ ΠΡΟΣΤΑΚΥΚΛΙΝΗΣ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί οι κύριες αγγειακές αλλαγές στην ΠΑΥ [19] είναι η αγγειοσυστολή, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η θρόμβωση, ως αποτέλεσμα των μεταβολών των συγκεντρώσεων των PGI₂ και TXA₂, παραγώγων των εικοσανοειδών. Με τον όρο εικοσανοειδή [20-24] εννοούμε μια μεγάλη οικογένεια προϊόντων, παραγώγων του αραχιδονικού οξέος (AA), που περιλαμβάνει

προσταγλανδίνες, θρομβοξανία και λευκοτριένια και εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής.

Το AA αποθηκεύεται υπό τη μορφή εστέρων με γλυκερόλη, στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Η απελευθέρωση του αραχιδονικού σε μορφή ελευθέρου λιπαρού οξέος γίνεται από την φωσφολιπάση A₂(PLA₂) ή την φωσφολιπάση C (PLC) ή την φωσφολιπάση D (PLD). Στην συνέχεια, μέσω του ενζύμου COX (κυκλοοξυγονάση) το αραχιδονικό (AA) μεταβολίζεται στο ενδοϋπεροξειδίο PGH₂. Η φωσφολιπάση A₂ υδρολύει τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης και απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ, το οποίο μέσω ενζύμου κυκλοοξυγονάση (COX) και συγκεκριμένα της COX-1 και COX-2, μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂). Από την PGH₂ μέσω της συνθετάσης των θρομβοξανίων (TXA₅) λαμβάνεται θρομβοξανή (TXA₂). Η προστακυκλίνη PGI₂ εμφανίζει αντίρροπη ενέργεια της θρομβοξανής. Οι προσταγλανδίνες όπως και τα περισσότερα φάρμακα, ασκούν την βιολογική δράση τους μετά την σύνδεση τους με υποδοχείς. Οι υποδοχείς για το TXA₂ είναι οι TP-υποδοχείς, ενώ για την προσταγλανδίνη I₂ (PGI₂) είναι οι IP. Η προστακυκλίνη που συντίθεται από το ενδοθήλιο, προκαλεί αγγειοδιαστολή αλλά μπορεί επίσης να δράσει και στον παρακείμενο λείο μυ προκαλώντας χαλάρωση. Στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η ισορροπία μεταξύ αυτών των δυο παραγόντων είναι διαταραγμένη υπέρ της θρομβοξανής A₂.

Η TXA₂ συντίθεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η TXA₂ προκαλεί αγγειοσυσπασση λόγω της σύνδεσης της με

ειδικούς υποδοχείς που υπάρχουν στα λεία μυϊκά κύτταρα, όπου δρα σαν αγωνιστής, μέσω της διέγερσης G-πρωτεϊνών που συνδέονται με την δραστηριοποίηση της PLC. Ειδικότερα η TXA₂ συνδέεται με τους TP υποδοχείς της μεμβράνης των λείων μυϊκών συζευγμένων με Gq πρωτεΐνη και προάγει σε διέγερση της PLC και παραγωγή τριφωσφορικής φωσφοινοσιτόλης (IP₃) και διακυλογλυκερόλης (DAG). Η IP₃ συνδεόμενη στο ενδοπλασματικό δίκτυο απελευθερώνει Ca⁺⁺. Η DAG ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) με αποτέλεσμα αγγειοσυσπασση και πνευμονική υπέρταση. [25,26]

Η προστακυκλίνη (PGI₂) παράγεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (από PGH₂ με την δράση της συνθετάσης της προστακυκλίνης) και συνδέεται στον υποδοχέα της, ο οποίος ονομάζεται IP (prostacyclin receptor) και είναι ένας GPCR υποδοχέας. Η σύνδεση της προστακυκλίνης στον υποδοχέα της, αλλάζει την διαμόρφωση του υποδοχέα με αποτέλεσμα την ανταλλαγή GDP με GTP. Τότε αποχωρίζεται η υπομονάδα G_α του υποδοχέα από το σύμπλεγμα Gβγ με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης (τελεστής). Η αδενυλική κυκλάση μετατρέπει το ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) σε cAMP, ο οποίος ως δεύτερος μεταβιβαστής (second messenger) ενεργοποιεί PKA. Η εξαρτώμενη από το cAMP πρωτεϊνική κινάση A (cAMP-dependent PKA), φωσφορυλιώνοντας την MLCK, προάγει σε μείωση της συγγένειας (affinity) MLCK και του συμπλέγματος calmodulin [27-31] και την μη φωσφορυλλίωση των ελαφρών αλυσίδων της μυοσίνης από την MLCK, με συνέπεια την χάλαση (αγγειοδιαστολή).

Η ισορροπία μεταξύ κινάσης και φωσφατάσης των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης μεταβάλλεται συνεπώς από την παρουσία δευτέρων διαβιβαστών (second messengers) όπως είναι το cAMP και το cGMP.

Προστακυκλίνη και πυρηνικοί υποδοχείς

Η προστακυκλίνη όμως (PGI₂) συνδέεται όχι μόνον στους υποδοχείς IP των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων προκαλώντας χάλαση και συνεπώς αγγειοδιαστολή, αλλά επίσης ασκεί πληθώρα άλλων ενεργειών, συνδεδεμένη σε πυρηνικούς υποδοχείς όπως περιγράφεται στην συνέχεια. [32,33]. Οι πυρηνικοί υποδοχείς είναι κυτταρικοί υποδοχείς, όμως εξελικτικά αποτελούν ένα πρωτόγονο ορμονικό σύστημα ελέγχου και μεταγωγής σήματος. Ενώ οι μεμβρανικοί υποδοχείς δρουν μέσω πολύπλοκων οδών μεταγωγής σήματος με G πρωτεΐνες, τελεστές και κινάσες, οι πυρηνικοί υποδοχείς είναι μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται από συνδέτες (ligands). Μπορεί να είναι κυτταροπλασματικοί ή εξαρχής να βρίσκονται στον πυρήνα. Ο πυρηνικός υποδοχέας μετά τη δέσμευση με την ορμόνη, στην περιοχή σύνδεσης του συνδέτη του, (ligand binding domain-LBD, εισέρχεται στον πυρήνα αφού συνδεθεί σε ειδική αλληλουχία του DNA, στην περιοχή σύνδεσης DNA (DNA binding domain-DBD), που ονομάζεται στοιχείο απόκρισης στην ορμόνη, (hormone response element HRE) και ρυθμίζει τη μεταγραφή του γονιδίου που περιέχει φυσικά την HRE. Για την διάκριση τους από τους υποδοχείς που βρίσκονται στην

κυτταρική μεμβράνη ονομάζονται και διαλυτοί υποδοχείς.

Στην υπερ-οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων, ανήκουν οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πολλαπλασιαστές υπεροξεισωμάτων (PPARs). Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται με τα ρετινοειδή μια ομάδα χημικών ενώσεων που τα μέλη της είναι παράγωγα της βιταμίνης Α. Διακρίνουμε τις ακόλουθες ισομορφές, PPAR δ , PPAR α , PPAR β .

Οι PPARs είναι πυρηνικοί υποδοχείς-μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται από προσδέτες, μετά από ετεροδιμερισμό 2 υποδοχέων, του RAR (retinoic acid receptor-υποδοχέας του 9-cis ρετινοϊκού, όπου 9-cis ρετινοϊκό, εννοούμε την ορμόνη-συνδέτη), και του πυρηνικού υποδοχέα RXR (retinoid x receptors). Το ετεροδιμερές σύμπλοκο οδεύει στον πυρήνα και προσδένεται στις αλληλουχίες DNA-PPRE (peroxisome proliferator response element) και ξεκινά η μεταγραφή γονιδίων.

Πράγματι προσδέτες για τον PPAR γ [34-36] είναι διάφορα προστανοειδή όπως ο μεταβολίτης της PGJ₂, η 15-δεόξυ- δ 12,14-προσταγλανδίνη J₂ (15d-PGJ₂), το 15-υδρόξυ-εικοσατετρενοϊκό οξύ (15-HETE), μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος και λιπαρά οξέα.

Η διέγερση των PPAR γ από PGI₂ προάγει σε αντιφλεγμονώδεις - αντιαθηρογόνες δράσεις ή αναστολή αιμοπεταλιακών δράσεων, καταστέλλοντας για παράδειγμα την έκφραση μορίων που σχετίζονται με την παθογένεση της πνευμονικής υπέρτασης, όπως τα προσκολλητικά μόρια VCAM, [32,33,37], (vascular cell adhesion molecule) η

ιντερλευκίνη 6 (IL6) και η MCP-1(monocyte chemoattractant protein 1).

Η προστακυκλίνη όμως φαίνεται ότι ασκεί τις παραπάνω δράσεις της στα αγγεία, συνδεόμενη κλασικά με τους IP, τους PPAR γ αλλά επίσης και μέσω των υποδοχέων PPAR δ , οι οποίοι εκφράζονται στα λεία μυϊκά των αγγείων [38]. Έτσι βλέπουμε ότι ο ίδιος συνδέτης (PGI 2) προάγει 2 διαφορετικές σηματοδοτικές οδούς συνδεόμενος είτε με μεμβρανικό υποδοχέα είτε με πυρηνικό υποδοχέα.

Η ενεργοποίηση των PPAR γ από 15 δ PGJ 2 [39] διεγείρει την σύνθεση NO από το ενδοθηλίο. Αν και ο μηχανισμός αυτός δεν είναι πλήρως κατανοητός, εν συντομία ισχύουν τα ακόλουθα: Η eNOs, είναι μια ομάδα ενζύμων που μετατρέπουν το αμινοξύ L αργινίνη σε κιτρουλίνη και NO. Σε βασικές καταστάσεις η e-NOs παραμένει ανενεργή. Η ενεργοποίηση της γίνεται από ουσίες αγωνιστές αλλά και φυσικά από την διατμητική τάση στο τοίχωμα των αγγείων (shear stress). Όπως προαναφέρθηκε η αγγειοδιασταλτική δράση του NO σχετίζεται με το cGMP. Η eNOS αποτελεί ένζυμο της κυτταρικής μεμβράνης, το οποίο εντοπίζεται κυρίως στο εσωτερικό ιδιαίτερων εγκοιλώσεων της, που ονομάζονται caveolae. Η eNOs, [40] στο εσωτερικό των caveolae, συνδέεται σε σύμπλοκο με την πρωτεΐνη καβεολίνη-1, η οποία ασκεί ανασταλτική ρύθμιση στη δράση της NO συνθετάσης. Η ενεργότητα της eNOs αυξάνει παράλληλα με την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστίου (το σαρκοπλασματικό δίκτυο είναι σε εγγύτητα με τις caveolae) και της συνεπαγομένης ενεργοποίησης της

καλμοδουλίνης (CaM) [41] η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αποσύνδεση της καβεολίνης-1 από το σύμπλοκο με την eNOs. [42]. Οι PPAR γ προάγουν την σύνθεση NO μειώνοντας την ανασταλτική αλληλεπίδραση μεταξύ eNOS-caveolin 1 [39,43,44] και φυσικά προάγονται όλα τα ευεργετικά αποτελέσματα της διάχυσης του NO στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.

ΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΤΙΚΟΥ ΑΥΧΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ- β (TGF- β)

Η αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων ως έκφραση της παθολογικής ανταπόκρισης των λείων μυϊκών ινών, αποτελεί ένα από τα πλέον πρόιμα χαρακτηριστικά της ΠΑΥ. Η υπερβολική αγγειοσύσπαση [45,46] σχετίζεται με ανώμαλη έκφραση των διαύλων καλίου στα λεία μυϊκά κύτταρα καθώς και με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Όμως, η μειωμένη έκφραση των διαύλων καλίου σχετίζεται και με υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αρτηριών καθώς επίσης και την μειωμένη απόπτωση αυτών.

Η χρόνια δυσλειτουργία του ενδοθηλίου οδηγεί σε ελαττωματική παραγωγή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η προστακυκλίνη, καθώς επίσης και σε υπερέκφραση βιομορίων με ιδιότητες αγγειοσύσπασης και πολλαπλασιασμού (θρομβοξάνη A 2 και ενδοθηλίνη-1) όπως έχει ήδη αναφερθεί.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι συνήθως αποτέλεσμα της διαταραχής της

τοιχωματικής διατμητικής τάσης (shear stress) [47,48] στον αυλό του αγγείου από τη ροή του αίματος κοντά στα σημεία διχασμού και καμπύλωσης των αρτηριών. Η διαταραχή στην ισορροπία έκκρισης αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων προκαλεί αύξηση του τόνου του αγγειακού τοιχώματος και προάγει σε αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων (vascular remodeling). Με τον όρο αυτό εννοούμε τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λείων μυϊκών ινών και των ινοβλαστών που καταλήγουν στην προοδευτική απόφραξη των μικρών πνευμονικών αρτηριών και τη δημιουργία των αποκαλούμενων πλεξοειδών βλαβών (plexiform lesions).

Ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β (Transforming Growth Factor - beta-TGF- β) είναι αρνητικός ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού σε πολλές κυτταρικές σειρές και αναμενόμενα υπεισέρχεται στην παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης.

Η οικογένεια του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό πολυπεπτιδίων που ρυθμίζουν πολλές βιολογικές λειτουργίες, όπως πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, κυτταρική απόπτωση, ρύθμιση ανοσολογικών μηχανισμών και καρκινογένεση.

Ονομάστηκε μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας εξαιτίας της ικανότητάς του να προκαλεί μεταμόρφωση κάποιων κυττάρων, όπως τα καρκινικά σε φυσιολογικά κύτταρα.

Η οικογένεια TGF- β περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τις ακόλουθες υποομάδες:

α) τρεις ισομορφές TGF- β (1, 2 και 3), β) μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (bone morphogenetic proteins-BMPs) και γ) ακτιβίνες.

Ο TGF- β παράγεται σε λανθάνουσα μορφή που δεν είναι ικανή να δεσμευτεί στον υποδοχέα του. Αυτή η μορφή απαρτίζεται από διμερές TGF- β , μία κεντρική περιοχή το πεπτιδίο LAP- latency associated peptide-LAP και την πρωτεΐνη LTBP [49-51]. Για την ενεργοποίηση του TGF- β είναι απαραίτητη η αποδέσμευση της LTBP και της LAP από το μόριο του.

Κάθε μέλος της οικογένειας TGF- β συνδέεται με τα κύτταρα - στόχους μέσω ειδικών υποδοχέων, διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, οι οποίοι διακρίνονται σε τρεις τύπους: τύπου I (TGF β R-I), τύπου II (TGF β R-II) και τύπου III (TGF β R-III).

Οι τύπου I υποδοχείς ονομάζονται επίσης και ALKs (υποδοχέας ακτιβίνης με ενεργότητα κινάσης -Activin receptor Like Kinase).

Επίσης οι τύπου III υποδοχείς είναι βοηθητικοί υποδοχείς, οι οποίοι έχουν μικρή ενδοκυτταρική περιοχή και διαδραματίζουν έμμεσο ρόλο στην μεταγωγή του σήματος. Η ενδογλίνη (endoglin) [52-54] είναι ένας τέτοιος υποδοχέας τύπου III.

Έτσι το ομοδιμερές του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα, συνδέεται αρχικά με ένα υποδοχέα τύπου II, ο οποίος με την σειρά του φωσφορυλλιώνει τον υποδοχέα τύπου I και σχηματίζεται ένα τετραμερές σύμπλεγμα απαραίτητο για την μεταβίβαση σήματος.

Ο υποδοχέας τύπου III υποβοηθάει τα μόρια του TGF-β να παρουσιαστούν στον υποδοχέα τύπου II. Το τετραμερές σύμπλεγμα με τη σειρά του φωσφορυλλιώνει μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη της οικογένειας SMAD. Οι πρωτεΐνες SMAD [55] είναι υπεύθυνες για την μεταβίβαση του σήματος στον πυρήνα του κυττάρου. Πρόκειται για πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Ακολουθεί αποσύνδεση των ενεργοποιημένων SMAD από τον υποδοχέα και, εν συνέχεια, σχηματίζουν ενδοκυττάρια σύμπλοκα με την SMAD4 (π.χ. SMAD2/4, SMAD3/4) και εισέρχονται στον πυρήνα, όπου και ασκούν τον μεταγραφικό τους ρόλο.

Οποιαδήποτε διαταραχή στη μεταβίβαση του σήματος διάμεσου της οδού TGF-β μέχρι τον πυρήνα, θα έχει ως αποτέλεσμα διαταραχή της μεταγραφής των γενετικών πληροφοριών και επομένως τη διαταραχή των ανάλογων κυτταρικών διεργασιών, όπως είναι για παράδειγμα ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η ανάπτυξη και η απόπτωση.

Οι παράγοντες TGF-β και BMP [55-57] ασκούν πολλαπλές επιδράσεις στα κύτταρα των αγγείων (ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα κ.α.). Συγκεκριμένα, η έκφραση των TGF-β και BMP κάτω από φυσιολογικές συνθήκες προκαλεί αναστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και αλλαγή της ευαισθησίας στην απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων του τοιχώματος των μικρών πνευμονικών αρτηριών. Τυχόν δυσλειτουργία στους υποδοχείς τους (π.χ. μεταλλάξεις του υποδοχέα BMPRII ή του TGFβR-II) οδηγεί σε αντίστροφα αποτελέσματα, δηλαδή αυξημένο

πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και αυξημένη απόπτωση ενδοθηλιακών, προάγοντας έτσι την εμφάνιση ΠΑΥ. Η ενεργοποίηση της οδού TGF-β1, κατόπιν σύνδεσης με τον υποδοχέα ALK1 και φωσφορύλλωση της Smad1/5/8, διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ η ενεργοποίηση της οδού TGF-β1/ALK5/Smad2/3 αναστέλλει τις προηγούμενες λειτουργίες. Η διαταραχή στην φυσιολογική αλληλεπίδραση αυτών των προαναφερόμενων οδών οδηγεί σε ΠΑΥ λόγω μειωμένης απόπτωσης και αυξημένου πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αδυναμία σύνδεσης του παράγοντα μορφογενετική πρωτεΐνη 4 (BMP-4) με τους υποδοχείς BMPR-2 [58], προάγει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών με αποτέλεσμα την πάχυνση του μέσου και έσω χιτώνα του τοιχώματος των πνευμονικών αρτηριών και την ανάπτυξη ΠΑΥ.

Επιπροσθέτως ο TGF-β εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των CDKs (κυκλινοεξαρτωμένων κινασών), ενζύμων του κυτταρικού κύκλου, που είναι απαραίτητα για την διέλευση του κυττάρου από το σημείο περιορισμού (G1R) και την έναρξη της φάσης S του κυτταρικού κύκλου.

Ειδικότερα η ρυθμιστική διαδικασία του κυτταρικού κύκλου εξασφαλίζεται μέσω των κυκλινών. Οι CDKs επάγουν την δράση μιας κυκλίνης. Οι κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες (CDKs) ελέγχουν το πέρασμα από το σημείο ελέγχου-restriction point.

Restriction point κυτταρικού κύκλου

Ο κυτταρικός κύκλος χωρίζεται σε δύο φάσεις: α) την μεσόφαση και β) την μίτωση.

Η **μεσόφαση** καταλαμβάνει ποσοστό 90% - 95% της διάρκειας ζωής του κύτταρου και στην ουσία το κύτταρο ετοιμάζεται για διαίρεση και δεν βρίσκεται σε μια φάση ηρεμίας ακριβώς. Το κύτταρο μπορεί να παραμείνει σε φάση G0 της μεσόφασης ή να εισέλθει στην φάση G1 αυτής, που το προπαρασκευάζει για άμεση νέα διαίρεση. Ανά πάσα στιγμή και με την επίδραση των μεταβολών των εξωτερικών ερεθισμάτων η φάση ηρεμίας (G0) μπορεί να μετατραπεί σε φάση G1. Το καθοριστικό σημείο μετάπτωσης από την φάση ηρεμίας (G0) στην φάση G1 ονομάζεται *restriction point* (R - περιοριστικό σημείο επαναλειτουργίας). Αν ξεπεραστεί το σημείο αυτό τότε το κύτταρο θα ολοκληρώσει τον κύκλο ανεξάρτητα από τις συνθήκες του περιβάλλοντος. Το πέρασμα από το σημείο ελέγχου απαιτεί την ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών ενζύμων γνωστών ως κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες (CDKs), τις οποίες αναστέλλει ο TGF-β. Η αναστολή των CDKs γίνεται μέσω αναστολέων των κινάσων εξαρτώμενων από κυκλίνες (CDKIs). Όταν ενεργοποιηθούν αυτοί οι αναστολείς, εμποδίζουν την μετάβαση από φάση G1 στην φάση S. Άρα η παραγωγή του TGF-β διατηρεί μια ισορροπία πολλαπλασιασμού και απόπτωσης.

Τέλος, οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs) [59-61] ως μέλος της οικογένειας TGF-β εμπλέκονται στην παθογένεση της ΠΑΥ, μειώνοντας την έκφραση των διαύλων K⁺. Γενικότερα όμως στην πολυπαραγοντική

παθοφυσιολογία της ΠΑΥ κατέχουν σημαντική θέση οι διαυλοι K⁺ (K⁺ channels), που βρίσκονται στην μεμβράνη των λείων μυϊκών ινών των αγγείων της πνευμονικής αρτηρίας. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι διαυλοι K⁺ είναι ανοικτοί και παρατηρείται μια διάχυση K⁺ προς το εξωτερικό του κυττάρου λόγω ηλεκτροχημικής διαφοράς από το εσωτερικό του κυττάρου στο εξωτερικό. Σύγκλιση των διαύλων καλίου σημαίνει ότι το εσωτερικό του κυττάρου καθίσταται θετικότερο. Όταν οι διαυλοι K⁺ για κάποιο λόγο κλείσουν τότε μένουν ανοικτοί οι διαυλοι Na⁺ και εισρέουν στο κύτταρο ιόντα Na⁺, άρα έχουμε εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Τότε όμως έχουμε ενεργοποίηση των τασηο-εξαρτώμενων διαύλων Ca⁺⁺ (L-type Ca⁺⁺ channels), που οδηγεί σε αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου και αγγειοσυσπασση [62-65], διά του γνωστού μηχανισμού σύνδεσης Ca⁺⁺ σε calmodulin (CaM) και ενεργοποίησης στην συνέχεια της MLCK. Οι τασηο-εξαρτώμενοι διαυλοι K⁺ (voltage gated) ανοίγουν μετά από εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, όμως υπάρχουν και τασηο-εξαρτώμενοι διαυλοι K⁺ ευαίσθητοι ταυτόχρονα στο Ca⁺⁺ (voltage gated calcium sensitive ή Big Potassium -BK).

Οι διαυλοι BK ενεργοποιούνται από το μεμβρανικό δυναμικό και από την συγκέντρωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Οι διαυλοι BK έχουν ειδικές θέσεις σύνδεσης για ασβέστιο και η σύνδεση τους προάγει το άνοιγμα αυτών των διαύλων K⁺, άρα στην έξοδο των ιόντων K⁺ από το κύτταρο και στην υπερπόλωση της μεμβράνης. Η υπερπόλωση της μεμβράνης των VSMCs, προκαλεί την σύγκλιση των τασηο-εξαρτώμενων διαύλων

Ca⁺⁺ με αποτέλεσμα μείωση ασβεστίου και την χάλαση των λείων μυϊκών ινών και αγγειοδιαστολή. Το Ca⁺⁺ προέρχεται από το σαρκοπλασματικό δίκτυο του λείου μυϊκού κυττάρου και στην όλη διαδικασία υπεισέρχονται και οι υποδοχείς ρυανοδίνης του σαρκοπλασματικού δικτύου, όπου μαζί με τους δίαυλους BK, απαρτίζουν μια λειτουργική μονάδα που ρυθμίζει τελικά τον αρτηριακό τόνο [66-69].

WARBURG EFFECT

Είναι η καταστολή της μιτοχονδριακής λειτουργίας - οξειδωτικής φωσφορυλλίωσης, που επάγεται από αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης και αυξημένης γλυκόλυσης. Αποτελεί χαρακτηριστικό των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (καρκινικά).

Ειδικότερα στο πρώτο στάδιο της γλυκόλυσης, η οποία απαιτεί οξυγόνο (αερόβια καύση), η γλυκόζη δεσμεύεται από το κύτταρο και με την εξοκινάση μετατρέπεται σε 6 φωσφορική γλυκόζη. Τελικά από φωσφοενολοπυροσταφιλικό μέσω της πυροσταφιλικής κινάσης λαμβάνουμε πυροσταφιλικό. Από το πυροσταφιλικό λαμβάνεται μέσω της πυροσταφιλικής αφυδρογονάσης (PDH) acetylCoA. Αυτή η αντίδραση ονομάζεται transition reaction γιατί συνδέει τον κύκλο του κιτρικού (KREBS) με την γλυκόλυση. Το acetylCoA συμπυκνώνεται μαζί με οξαλικό και δίνει κιτρικό (τρικαρβοξυλικό).

Η οξείδωση (απώλεια ηλεκτρονίων) των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) ως κύρια πηγή acetylCoA (μετά από fatty acid

activation από acylCoA synthetase των μιτοχονδρίων) γίνεται στο μιτοχόνδριο και έχει τελικά ως αποτέλεσμα να παράγεται NADH και FADH₂ αναγωγικές ουσίες, δηλαδή δότες ηλεκτρονίων, τα οποία μεταφέρονται στην αλυσίδα μεταφοράς (αναπνευστική αλυσίδα) ηλεκτρονίων (electron transport chain) των μιτοχονδρίων, με τελικό αποδέκτη το οξυγόνο και ταυτόχρονα παραγωγή ενέργειας. Καθώς τα ηλεκτρόνια ρέουν στα σύμπλοκα της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων, χάνεται ενέργεια που χρησιμοποιείται για την άντληση πρωτονίων προς τον διαμεμβρανικό χώρο των μιτοχονδρίων. Έτσι, δημιουργείται μια διαφορά ηλεκτροχημικού δυναμικού εκατέρωθεν της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης που οδηγεί σε σύνθεση ATP.

Έτσι, η οξειδωτική φωσφορυλλίωση είναι η διεργασία στην οποία παράγεται ATP, κατά τη μεταφορά e⁻ από το NADH ή το FADH₂.

Όταν έχουμε στροφή του μεταβολισμού από την οξειδωτική φωσφορυλλίωση στην γλυκόλυση (glycolytic reprogramming), ένα φαινόμενο που παρατηρείται στους καρκίνους, έχουμε το φαινόμενο Warburg. Η μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλλίωση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της αναπνευστικής αλυσίδας και κατά συνέπεια καταστολής ενός παράγωγου της, του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), το οποίο όμως επάγει σε απόπτωση των κυττάρων. Η αποκατάσταση συνεπώς της οξειδωτικής φωσφορυλλίωσης καθιστά τα κύτταρα ευαίσθητα σε απόπτωση και παρεμποδίζει την αγγειακή αναδιαμόρφωση (vascular remodeling). Η υποξία στην ΠΑΥ (HIF-1, HIF 2) αναστέλλει

την μετατροπή του πυροσταφυλικού σε acetylCoA από την πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDH). Παράλληλα συνυπάρχει μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Τελικά, το φαινόμενο Warburg προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την πνευμονική υπέρταση.

Η αναστολή των παραπάνω παθογενετικών οδών συμβάλλει στην μείωση του βαθμού ανάπτυξης ΠΑΥ και αποτελεί την βάση της θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης,

Δρουν στους υποδοχείς της ενδοθηλίνης τύπου A, στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Με την δράση της στους υποδοχείς ET_B των λείων μυϊκών ινών των αγγείων προάγουν την παραγωγή NO και προστακυκλίνης (PGI₂).

Η αμβρισεντάνη είναι από του στόματος ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων ET_A που βελτιώνει σε μονοθεραπεία συμπτώματα. Η βοσεντάνη, ένας από του στόματος ανταγωνιστής των ET_A και των ET_B υποδοχέων. Η μασιτεντάνη είναι ένας νέος από του στόματος ανταγωνιστής των ET_A και ET_B υποδοχέων.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5

Η παραγωγή του NO από το ενδοθήλιο υπολείπεται στην ΠΑΥ μειώνοντας την επίδραση του στην αγγειοδιαστολή και

αναστολή πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών. Το NO δρα μέσω ενεργοποίησης της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης που παράγει κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) το οποίο στην συνέχεια προάγει σε αγγειοδιαστολή, χάλαση του τόνου των λείων μυϊκών ινών κ.α.

Οι cGMP-φωσφοδιεστεράσες ανήκουν σε μια μεγάλη οικογένεια ενζύμων τα οποία χρησιμοποιούν το cGMP ως υπόστρωμα και καταλύουν την υδρόλυση του σε GMP. Όλοι επομένως οι αναστολείς των φωσφοδιεστεράσων (PDEi) έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του cGMP ή του cAMP με προφανή ευεργετικά αποτελέσματα. Και οι τρεις αναστολείς PDE-5 [70,71] αρχικά χορηγούμενοι για στυτική δυσλειτουργία, σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη, προκαλούν σημαντική αγγειοδιαστολή.

Αγωνιστές υποδοχέα προστακυκλίνης (IP receptor): [72] selexipag.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς ασβεστίου, νιφεδιπίνη, διλτιαζέμη, αμλοδιπίνη (Calcium channel blockers- CCBs), αποτελούν τα κλασσικά αγγειοδιασταλτικά φάρμακα. Αναστέλλουν την είσοδο ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα, προκαλώντας αγγειοδιαστολή [73]. Έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως είτε η νιφεδιπίνη, είτε η διλτιαζέμη. Δίδονται μετά από εκτίμηση της ανταπόκρισης σε βραχείας δράσης αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες.

Διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης.

Riociguat ενεργοποιεί άμεσα την sGC, [74] προάγοντας αγγειοδιαστολή.

Ανάλογα προστακυκλίνης

Η προστακυκλίνη (prostacyclin-PGI₂) παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και

έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση. Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση παρατηρήθηκε μείωση της σύνθεσης της, έτσι προτάθηκε η χορήγηση συνθετικών αναλόγων της όπως [75,76] ειοπρεστενόλη, Treprostinil, ή εισπνεόμενη ιλοπρόστη.

Επίσης στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιείται και [77] το **εισπνεόμενο NO**.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moreira EM, Gall H, Leening MJ, Lahousse L, Loth DW, Krijthe BP, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PLoS One*. 2015;10(6): e0130072.
2. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62: D4-12.
3. Yanagisawa M, H. Kimura SK, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, et al. Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415.
4. Kawanabe Y, Okamoto Y, Miwa S, Hashimoto N, Masaki T. Molecular mechanisms for the activation of voltage-independent Ca²⁺ channels by endothelin-1 in Chinese hamster ovary cells stably expressing human endothelin A receptors. *Mol Pharmacol*. 2002; 62:75–80.
5. Kohan, DE, Rossi, NF, Inscho EW, Pollock DM. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol. Rev*. 2011;91(1):1–77.
6. Houde, M, Desbiens L, D'Orleans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *Adv. Pharmacol*. 2016; 77:143–175.
7. Nasser, SA, El-Mas, MM. Endothelin ETA receptor antagonism in cardiovascular disease. *Eur. J. Pharmacol*. 2014; 737:210–213.
8. Thorin E, Webb DJ. Endothelium-derived endothelin-1. *Pflugers Arch*. 2010; 459:951–958.
9. Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci*. 1997; 22:477–481.
10. Poulos TL. Soluble guanylate cyclase. *Current Opinion in Structural Biology*. 2006; 16:736-743.
11. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74 (8):3203-3207.

12. Pan J, Zhong F, Tan Xiangshi. Soluble guanylate cyclase in NO signaling transduction. *Rev Inorgan Chem.*2013;193–205.
13. Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and Regulation of Soluble Guanylate Cyclase. *Annu. Rev. Biochem.*2012;(81):533–59.
14. Zhao Y, Marletta M. A. Localization of the heme binding region in soluble guanylate cyclase. *Biochemistry.*1997;(50):15959-15964).
15. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Stewart I, Park J, Chepenik KP et al. Guanylyl Cyclases and signaling by Cyclic GMP. *Pharmacological Reviews.*2000;(3):375-413.
16. Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest.*1986;(78): 1-5.
17. Yao X, Kwan HY, Chan FL, Chan NW, Huang Y. A protein kinase G-sensitive channel mediates flow-induced Ca²⁺ entry into vascular endothelial cells. *FASEB J.* 2000;14 (7): 932–938.
18. Dou D, Ma H, Zheng X, Ying L, Guo Y, Yu X, Gao Y. Degradation of leucine zipper-positive isoform of MYPT1 may contribute to development of nitrate tolerance. *Cardiovasc Res.*2010; 86: 151–159.
19. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004;(351):1655–1665.
19. Christman BW, Mcpherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*1992;327 (2):70–5.
20. Kelton JG, Blajchman MA. Prostaglandin I₂ (prostacyclin). *Can Med Assoc J.*1980;122(2):175-9.
21. Dorris SL, Peebles RS. PGI₂ as a regulator of inflammatory diseases. *Mediator inflamm.* 2012; 2012:926968.
22. Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A. Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. *Biochim Biophys Acta.*1995;1259(1):109-19.
23. Hassall DG, Owen JS, Bruckdorfer KR. The aggregation of isolated human platelets in the presence of lipoproteins and prostacyclin. *Biochem J.*1983;216(1):43-9.
24. Lian L, Wang Y, Draznin J, Eslin D, Bennett JS, Poncz M et al. The relative role of PLC beta and PI3K gamma in platelet activation. *Blood.* 2005;106(1):110-7.
25. Zhu, S.; McGrath, B.C.; Bai, Y.; Tang, X.; Cavener, D.R. PERK regulates Gq protein-coupled intracellular Ca²⁺ dynamics in primary cortical neurons. *Mol. Brain* 2016, 9, 87),
26. Chen H. Role of thromboxane A₂ signaling in endothelium-dependent contractions of arteries. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018, 134, 32–37).
27. de Lanerolle P, Nishikawa M, Yost DA, Adelstein RS. Increased phosphorylation of myosin light chain kinase after an increase in cyclic AMP in intact smooth muscle. *Science.* 1984; 223:1415-1417.
28. Strassheim D, Karoor V, Stenmark K, Verin A, Gerasimovskaya E. A Current view of G protein-coupled receptor - mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel plus.*2018;2:29.

29. Adelstein RS, Eisenberg E. Regulation and kinetics of the actin-myosin-ATP interaction. *Annu. Rev. Biochem.*1980; 49:921–956),
30. Kamm KE, Stull JT. The function of myosin and myosin light chain kinase phosphorylation smooth muscle. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 1985; 25:593–620.
31. Shirazi A, Iizuka K, Fadden P, Mosse C, Somlyo AP., Somlyo AV et al. Purification and characterization of the mammalian myosin light chain phosphatase holoenzyme: the differential effects of the holoenzyme and its subunits on smooth muscle. *J. Biol. Chem.*1994;269 (50):31598-606.
32. Chu L, Liou JY, Wu KK. Prostacyclin protects vascular integrity via PPAR/14-3-3 pathway. *Prostaglandins other Lipid Mediat.*2015;118-119: 19–27.
33. Mubarak, KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* 2010; 104, 9–21).
34. Krey G, Braissant O, L'Horsset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker MG, and Wahli W. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol.*1997;11: 779– 791.
35. Huang JT, Welch JS, Ricote M, Binder CJ, Willson TM, Kelly C, Witztum JL, Funk CD, Conrad D, and Glass CK. Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature.* 1999; 400 (6472):378–382.
36. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell.* 1995; 83: 803–812.
37. Ikeda Y, Yonemitsu Y, Kataoka C et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283 (5):H2021–H2028.
38. Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, Hirata M, Yamasaki A, Sugimoto Y, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature.*1997;388:678–682.
39. Calnek DS, Mazella L, Roser S, Roman J, Hart CM: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23: 52-57.
40. Venema RC, Ju H, Zou R, Ryan JW, Venema V. Subunit interactions of endothelial nitric oxide synthase. Comparisons to the neuronal and inducible nitric oxide synthase isoforms. *J Biol Chem.*1997;272: 1276-82.
41. Cho HJ, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderk KM, Lee TD et al. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med.*1992;176: 599-604.
42. Michel JB, Feron O, Sacks D, Michel T. Reciprocal regulation of endothelial nitric-oxide synthase by Ca²⁺-calmodulin and caveolin. *J Biol Chem.*1997;272: 15583-6.
43. Konduri GG, Ou J, Shi Y, Pritchard KA Jr. Decreased association of HSP90 impairs endothelial nitric oxide synthase in fetal lambs with persistent pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285 (1):H204–H211.

44. Murata T, Sato K, Hori M, Ozaki H, Karaki H. Decreased endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory proteins in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Biol Chem.* 2002; 277(46):44085–44092.
45. Mandegar M., Yuan J.X. *Vascul Pharmacol* Role of K⁺ channels in pulmonary hypertension. 2002; 38(1):25-33.
46. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. The role of K⁺ channels in determining pulmonary vascular tone, oxygen sensing, cell proliferation, and apoptosis: implications in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary arterial hypertension. *Microcirculation* 2006;13(8):615-32.
47. Ravensbergen J, Ravensbergen JW, Krijger JK, Hillen B, Hoogstraten HW. Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrobasilar junction geometries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:708-16.
48. Nerem RM. Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *J Biomech Eng* 1992; 114:274-82.
49. Miyazono, K, Hellman U, Wernstedt C, and Heldin C. H. Latent high molecular weight complex of transforming growth factor beta 1. Purification from human platelets and structural characterization. *J Biol Chem.* 1988;263 (13): 6407-6415.
50. Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK et al. Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature.*1985; 316:701-705.
51. Dubois CM, Laprise MH, Blanchette F, Gentry LE, Leduc R. Processing of transforming growth factor beta 1 precursor by human furin convertase. *The Journal of Biological Chemistry.* 1995;270 (18):10618–24.
52. Finnson KW, Parker WL, Chi Y, Hoemann CD, Goldring MB, Antoniou J, et al. Endoglin differentially regulates TGF- β -induced Smad2/3 and Smad1/5 signalling and its expression correlates with extracellular matrix production and cellular differentiation state in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(11):1518-27.
53. Ray, BN, Lee NY, How T, Blobel GC. ALK5 phosphorylation of the endoglin cytoplasmic domain regulates Smad1/5/8 signaling and endothelial cell migration. *Carcinogenesis.* 2010; 31(3): 435–441.
54. Massague J, and Chen YG. Controlling TGF- β signaling. *Genes Dev.* 2000;14 (6): 627-644.
55. Zakrzewicz A, Kouri FM, Nejman B, Kwapiszewska G, Hecker M, Sandu R et al. The transforming growth factor- β /Smad2,3 signalling axis is impaired in experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 29:1094- 1104.
56. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Lebrin F, Larsson J, Mummery C et al. Activin receptor-like kinase (ALK1) is an antagonistic mediator of lateral TGF β /ALK5 signaling. *Mol Cell.* 2003;12 (4):817-828.
57. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 13S-24S.

58. Teichert-Kuliszewska K, Kutryk MJ, Kuliszewski MA, Karoubi G, Courtman DW, Zucco L., Granton J, Stewart DJ. Bone morphogenetic protein receptor-2 signaling promotes pulmonary arterial endothelial cell survival: implications for loss-of-function mutations in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2006; 98(2):209-17.
59. Ekhterae D, Platoshyn O, Krick S, et al. Bcl-2 decreases voltage-gated K⁺ channel activity and enhances survival in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281: C157–C165.
60. Zhang S, Fantozzi I, Tigno DD, et al. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L740–L754.
61. Yu PB, Beppu H, Kawai N, Li E, Bloch KD. Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor deletion reveals BMP ligand-specific gain of signaling in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2005; 280:2443-50.
62. Yuan XJ. Voltage-gated K⁺ currents regulate resting membrane potential and [Ca²⁺]_i in pulmonary arterial myocytes. *Circ Res.* 1995;77: 370-378.
63. Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan AT, Schremmer B, Mercier JC, El Yaagoubi A et al. Molecular identification of the role of voltage-gated K⁺ channels, Kv1.5 and Kv2.1, in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes. *J Clin Invest.* 1998;101: 2319-2330.
64. Li Z, Lu N, Shi L. Exercise training reverses alterations in Kv and BKCa channel molecular expression in thoracic aorta smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Res.* 2014; 51 (6): 447–457.
65. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;(1): 28–38.
66. Nelson MT, Cheng H, Rubart M, Santana LF, Bonev AD, Knot HJ et al. Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks. *Science.* 1995; 270 (5236):633–637.
67. Brayden JE. Potassium channels in vascular smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996; 23 (12): 069–1076.
68. Zhang Y, Gao YJ, Zuo J, Lee RMKW, Janssen LJ. Alteration of arterial smooth muscle potassium channel composition and BKCa current modulation in hypertension. *Eur J. Pharmacol.* 2005; 514(2-3): 111–119.
69. Whidden MA, Basgut B, Kirichenko N, Erdos B, Tumer N. Altered potassium ATP channel signaling in mesenteric arteries of old high salt-fed rats. *J. Exerc Nutr Biochem.* 2016;(2):20 58–64.
70. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardio.* 2004; 44:1488-1496.
71. Wharton J, Strange JW, Moller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:105-113.
72. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N. et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015;373Q 2522–2533),

73. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension Rich S, Kaufmann E, Levy PS *N Engl J Med.* 1992;327(2):76-81
74. Ghofrani, HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert, M, Jing, Z.C et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:330–340.
75. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:296–301.
76. Vachiéry JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;121(5):1561-1565.
77. Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Paré C, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2004;98(3):225-234.

REVIEW

Pulmonary arterial hypertension: current review of pathophysiological pathways and therapeutic interventions

I. Protopsaltis, P. Mavroudis, T. Palantzas, T. Tzinieris, A. Archondikis, S. Geordiadis, T. Trivyzaki, D. Kalomoiris, P. Tsiamalos, E. Sereti

Third Department of Internal Medicine, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease of pulmonary vascular remodeling, characterized by increased pulmonary vascular resistance causing right ventricular failure and death. The causes of PAH are multifactorial, however there is an imbalance in vasoactive mediators produced by endothelial cells, towards impaired vasodilation from reduced prostacyclin (PGI₂) and eNOS function and concurrent upregulation of Endothelin -1, leading to excessive pulmonary vasoconstriction. The management of PAH has improved by understanding its pathophysiology, based on the nitric oxide, prostacyclin-thromboxane and endothelin-1 pathways. Specific therapies targeting these pathways, include those that affect NO, such as phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) and guanylate cyclase (GC) stimulators, prostanoids and endothelin receptor antagonists (ERA).

Keywords: pulmonary hypertension, prostacyclin, NO, TGF- β , endothelin, thromboxane, Warburg

I. Protopsaltis, P. Mavroudis, T. Palantzas, T. Tzinieris, A. Archondikis, S. Geordiadis, T. Trivyzaki, D. Kalomoiris, P. Tsiamalos, E. Sereti. Pulmonary arterial hypertension: current review of pathophysiological pathways and therapeutic interventions. *Scientific Chronicles* 2021; 26(4): 566-586
