Akciğerin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi

Akif Turna

Akciğerin Görevi

- Gaz alışverişi
- Havadan gelen patojenlere karşı direnç
  - Mukosiliyer temizlik
  - İmmünolojik savunma

Epitel Hücreleri

- Bazal Hücreler
  - Fonksiyonu bilinmiyor. Goblet ve siliyalı hücrelere dönüşebilir.
- Goblet Hücreleri
  - Mukus üretir (Müsin glikoproteini) Bronşit, KOAH, kistik fibroz,astma da artar
- Siliyalı Kolumnar epitel
  - Siliyalı hücre/goblet hücre: 5/1

Table 4-1 Epithelial Cells

Cells	Location	Function
Basal	Tracheobronchial airways	Barrier, progenitor
Columnar secretory	Tracheobronchial airways	Mucus production
Ciliated	Tracheobronchial airways	Mucociliary clearance
Clara	Bronchioles	Secretory progenitor
Alveolar type I	Alveoli	Air-blood barrier
Alveolar type II	Alveoli	Surfactant, progenitor

Siliyalı Kolumnar Epitel

- Yaklaşık her hücrede 250 siliya var.
- Her siliyada aksonem mikrotübülleri bulunur. (9+2 düzeni)
- Primer Siliyer Diskinezi de sorunludur: Bronşiektazi, kronij rinosinüzit, sperm motilitesi bozukluğu, Kartagener.
- 12-15/dk frekanslı.

Table 4-2 Factors Influencing Mucociliary Clearance

Factor	Effect on mucus	Effect on cilia
Smoke	Increase quantity	Decrease
Lidocaine	No effect	No effect
β-Adrenergic agonists	No effect	Increase
Expectorants	Mucolytic effect	No effect
Gravity	No effect	No effect
Hydration	Decrease viscoelasticity	No effect

Küçük İletici Havayolları

Küçük İletici Havayolları

- Bronkiollerdir.

Küçük İletici Havayolları

- Bronkiollerdir.
- Pulmoner asinusun hemen distalidir.

Küçük İletici Havayolları

- Bronkiollerdir.
- Pulmoner asinusun hemen distalidir.
- Clara hücreleri ile döşelidir.

Küçük İletici Havayolları

- Bronkiollerdir.
- Pulmoner asinusun hemen distalidir.
- Clara hücreleri ile döşelidir.
- Silialı ve skuamöz değildir.

Clara Hücreleri

Clara Hücreleri

- Metabolik işlevleri bulunur.

Clara Hücreleri

- Metabolik işlevleri bulunur.
- Bir çok endoplazmik retikulum var.

Clara Hücreleri

- Metabolik işlevleri bulunur.
- Bir çok endoplazmik retikulum var.
- Sürfaktan apoproteinini üretir.

Clara Hücreleri

- Metabolik işlevleri bulunur.
- Bir çok endoplazmik retikulum var.
- Sürfaktan apoproteinini üretir.
- Arişidonik asid metabolizması ve anti-lökoproteaz aktiviteye sahiptir.

Clara Hücreleri

- Metabolik işlevleri bulunur.
- Bir çok endoplazmik retikulum var.
- Sürfaktan apoproteinini üretir.
- Arişidonik asid metabolizması ve anti-lökoproteaz aktiviteye sahiptir.
- Oksidan gazların hedefidir.

Prolifere olur.

Alveol Tip I Hücreler

Alveol Tip I Hücreler

- Alveol epitelinin baskın hücresi

Alveol Tip I Hücreler

- Alveol epitelinin baskın hücresi
- Genii ve düz, sitoplazmik uzantılı.

Alveol Tip I Hücreler

- Alveol epitelinin baskın hücresi
- Genii ve düz, sitoplazmik uzantılı.
- Bölünme yeteneği yok.

Alveol Tip I Hücreler

- Alveol epitelinin baskın hücresi
- Genii ve düz, sitoplazmik uzantılı.
- Bölünme yeteneği yok.
- Kandan sıvı ve çözünür maddelerin sızmasını önler. (Sıkı bağlantılar)

Alveol Tip I Hücreler

- Alveol epitelinin baskın hücresi
- Genii ve düz, sitoplazmik uzantılı.
- Bölünme yeteneği yok.
- Kandan sıvı ve çözünür maddelerin sızmasını önler. (Sıkı bağlantılar)
- Kayıp ile alveole sıvı sızar ve ardından Tip II proliferasyonu olur.

Alveol Tip II Hücreleri

Alveol Tip II Hücreleri

- Akciğer distalindeki hücrelerin %15'i

Alveol Tip II Hücreleri

- Akciğer distalindeki hücrelerin %15'i
- Kübik özellikte.

Alveol Tip II Hücreleri

- Akciğer distalindeki hücrelerin %15'i
- Kübik özellikte.
- 'Granüler pnömosit'

Alveol Tip II Hücreleri

- Akciğer distalindeki hücrelerin %15'i
- Kübik özellikte.
- 'Granüler pnömosit'
- Yüzey aktif madde üretir.

Alveol Tip II Hücreleri

- Akciğer distalindeki hücrelerin %15'i
- Kübik özellikte.
- 'Granüler pnömosit'
- Yüzey aktif madde üretir.
- Alveol hasarında prolifere olur.

Alveol Tip II Hücreleri

- Akciğer distalindeki hücrelerin %15'i
- Kübik özellikte.
- 'Granüler pnömosit'
- Yüzey aktif madde üretir.
- Alveol hasarında prolifere olur.
- MHC Sınıf I ve II ifadesi vardır.

Table 4-3 Components of Surfactant

Component	Percentage	Function
Lipids	95	
Phospholipids	78	Modify surface tension
Neutral lipids	10	Modify surface tension
Proteins	5–10	
Serum proteins	0–5	Variety of functions
Apoproteins	5	Regulate turnover

Endotel Hücreleri

Endotel Hücreleri

- Pulmoner arterden distal vene kadar, pencere oluşturmadan damarı döşer.

Endotel Hücreleri

- Pulmoner arterden distal vene kadar, pencere oluşturmadan damarı döşer.
- Tüm akciğerdeki hücrelerin %40'ı.

Endotel Hücreleri

- Pulmoner arterden distal vene kadar, pencere oluşturmadan damarı döşer.
- Tüm akciğerdeki hücrelerin %40'ı.
- Organel yok. Toplamı 130 m^2 ve 30-55 nm kalınlığında (Gaz alışverişi için)

Endotel Hücreleri

- Pulmoner arterden distal vene kadar, pencere oluşturmadan damarı döşer.
- Tüm akciğerdeki hücrelerin %40'ı.
- Organel yok. Toplamı 130 m^2 ve 30-55 nm kalınlığında (Gaz alışverişi için)

Table 4-4 Endothelial Cell Surface Proteins and Enzymes

Angiotensin-converting enzyme
Nucleotidases
Lipoprotein lipase
Thrombin
Fibrinolytic factors
Antifibrinolytic factors

Lümen membranı

Lümen membranı

- ACE

Lümen membranı

- ACE
- İnsülin

Lümen membranı

- ACE
- İnsülin
- Glikozaminoglikanlar

Lümen membranı

- ACE
- İnsülin
- Glikozaminoglikanlar
- LDL

Lümen membranı

- ACE
- İnsülin
- Glikozaminoglikanlar
- LDL
- Lipoprotein lipaz

Lümen membranı

- ACE
- İnsülin
- Glikozaminoglikanlar
- LDL
- Lipoprotein lipaz
- Ig, fibrinojen, Alfa2 makroglobulin, albumin

Alveol Makrofajları

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla
- Partikül temizliği yapar.

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla
- Partikül temizliği yapar.
- Fagositoz

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla
- Partikül temizliği yapar.
- Fagositoz
- Staph. aureus çabuk temizlenir.

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla
- Partikül temizliği yapar.
- Fagositoz
- Staph. aureus çabuk temizlenir.
- Pseudomonas ve Klebsiella dirençli.

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla
- Partikül temizliği yapar.
- Fagositoz
- Staph. aureus çabuk temizlenir.
- Pseudomonas ve Klebsiella dirençli.

Alveol Makrofajları

- T lenfositlerinden 5-10 kat fazla
- Partikül temizliği yapar.
- Fagositoz
- Staph. aureus çabuk temizlenir.
- Pseudomonas ve Klebsiella dirençli.

Akciğer Lenfatikleri

Akciğer Lenfatikleri

- Lavaj: %60 T, %10 B Hücreleri.

Akciğer Lenfatikleri

- Lavaj: %60 T, %10 B Hücreleri.
- Bronchus Associated Lymphoid Tissue: BALT

Akciğer Lenfatikleri

- Lavaj: %60 T, %10 B Hücreleri.
- Bronchus Associated Lymphoid Tissue: BALT
- Hilum ve mediastinumda daha fazla.

Akciğer Lenfatikleri

- Lavaj: %60 T, %10 B Hücreleri.
- Bronchus Associated Lymphoid Tissue: BALT
- Hilum ve mediastinumda daha fazla.
- Lenf nodu endoteli: HEV (High endothelian venule)

Genetik Regülasyon

Genetik Regülasyon

- Kistik Fibroz

Genetik Regülasyon

- Kistik Fibroz
- $Alfa_1$ Antitripsin Eksikliği

Genetik Regülasyon

- Kistik Fibroz
- $Alfa_1$ Antitripsin Eksikliği
- Kanser

Genetik Regülasyon

- Kistik Fibroz
- $Alfa_1$ Antitripsin Eksikliği
- Kanser

Genetik Regülasyon

- Kistik Fibroz
- $Alfa_1$ Antitripsin Eksikliği
- Kanser

Karsinogenez

Karsinogenez

- Onkogen Aktivasyonu

Karsinogenez

- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)

Karsinogenez

- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)
  - Mutasyon (kras,hras, braf vb)

Karsinogenez

- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)
  - Mutasyon (kras,hras, braf vb)
- Anti-Onkogen Supresyonu

Karsinogenez

- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)
  - Mutasyon (kras,hras, braf vb)
- Anti-Onkogen Supresyonu
  - p53

Karsinogenez

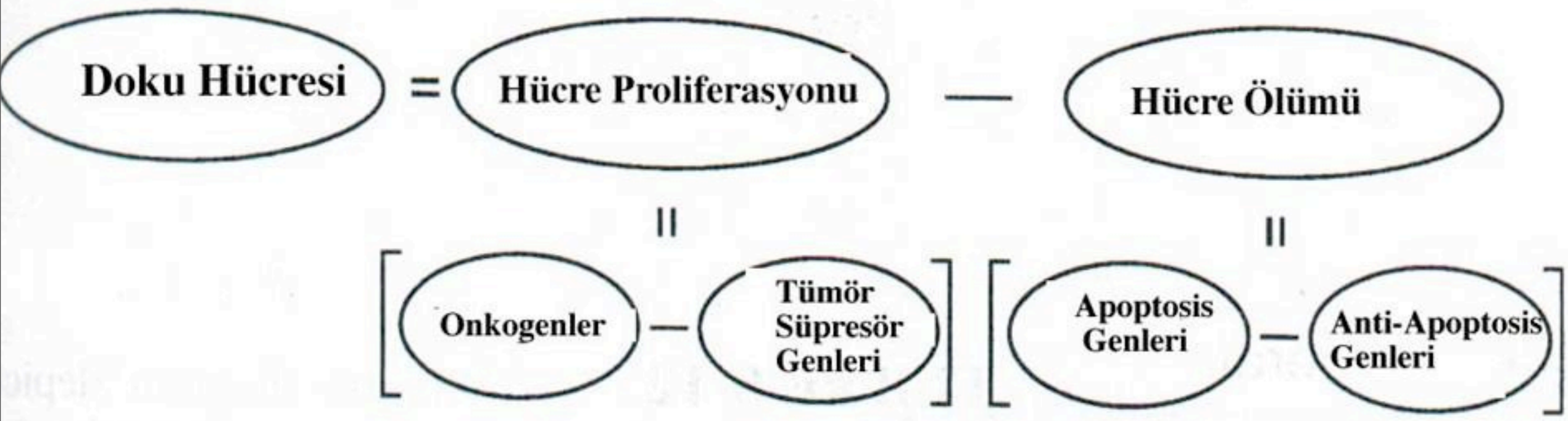
- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)
  - Mutasyon (kras,hras, braf vb)
- Anti-Onkogen Supresyonu
  - p53
  - rb

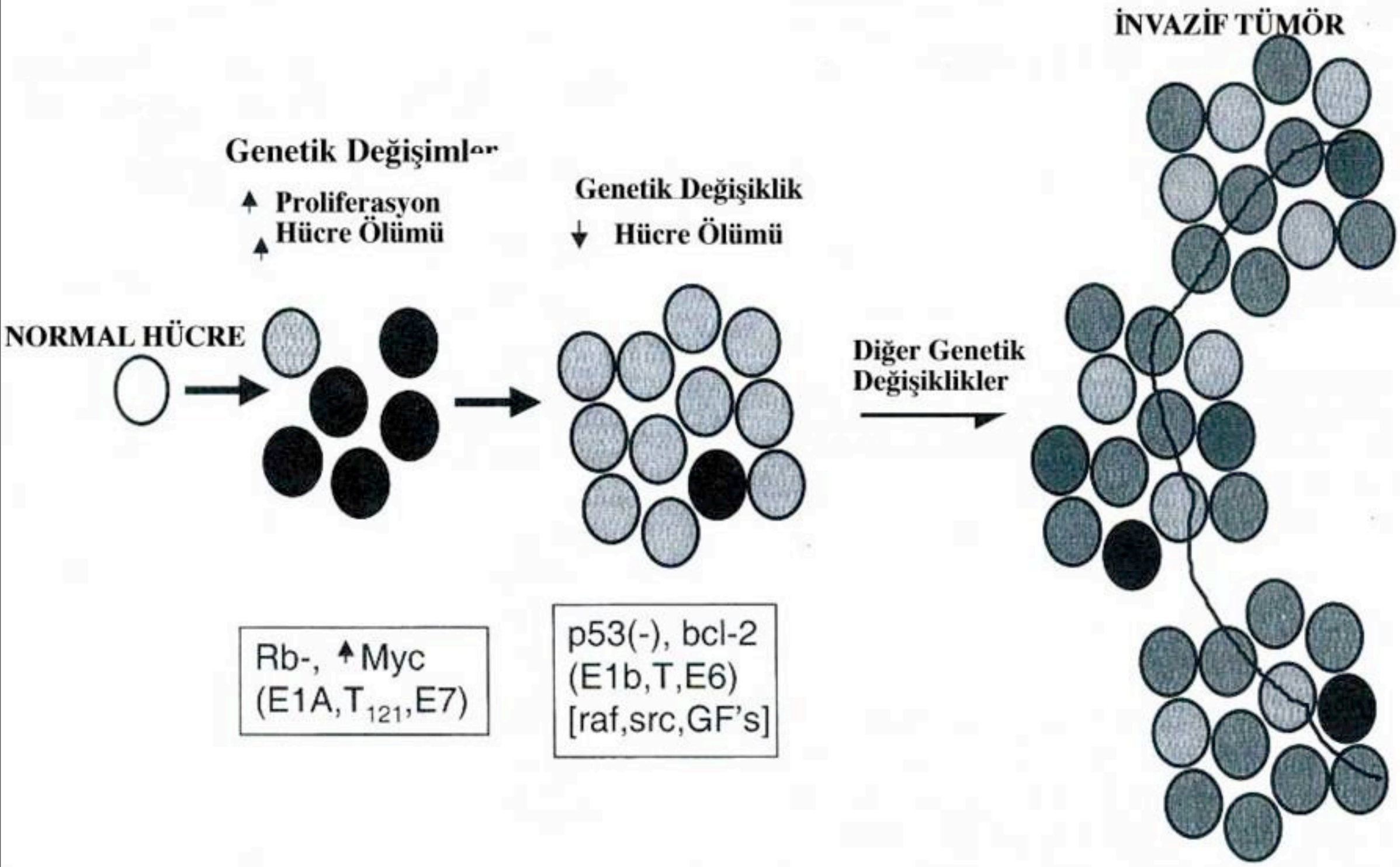
Karsinogenez

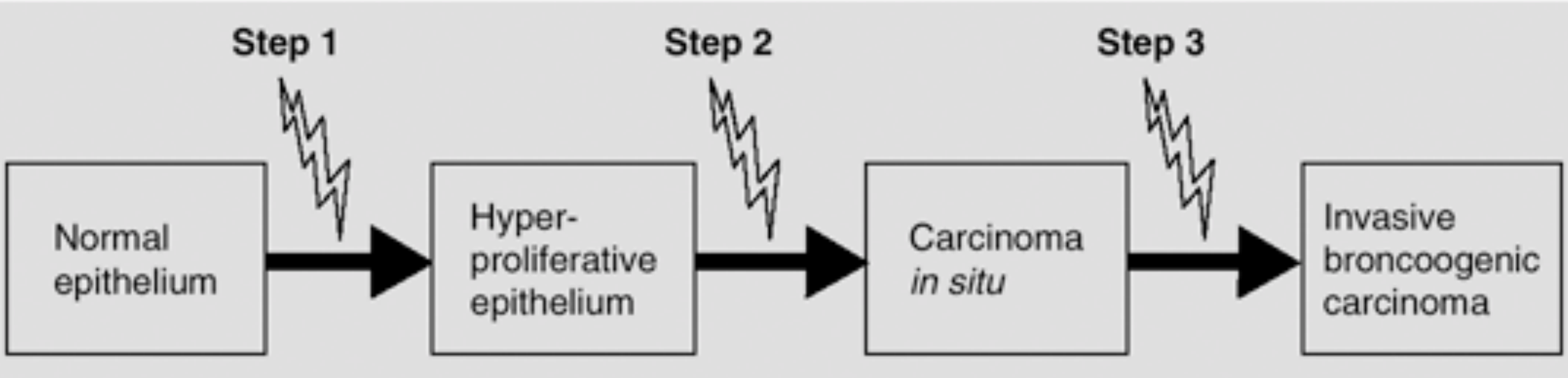
- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)
  - Mutasyon (kras,hras, braf vb)
- Anti-Onkogen Supresyonu
  - p53
  - rb
- Epigenetik Değişiklikler

Karsinogenez

- Onkogen Aktivasyonu
  - Kromozom tekrar düzenlenimi (rearrangement) (myc, erg1vb)
  - Mutasyon (kras,hras, braf vb)
- Anti-Onkogen Supresyonu
  - p53
  - rb
- Epigenetik Değişiklikler


Doku Hücresi
=
Hücre Proliferasyonu
—
Hücre Ölümü
Onkogenler
—
Tümör Süpresör Genleri
Apoptosis Genleri
—
Anti-Apoptosis Genleri


İNVAZİF TÜMÖR
Genetik Değişimler
Proliferasyon
Hücre Ölümü
Genetik Değişiklik
Hücre Ölümü
NORMAL HÜCRE
Diğer Genetik
Değişiklikler
Rb-, Myc
(E1A,T121,E7)
p53(-), bcl-2
(E1b,T,E6)
[raf,src,GF's]


Step 1
Step 2
Step 3
Normal epithelium
Hyper-proliferative epithelium
Carcinoma *in situ*
Invasive broncoogenic carcinoma

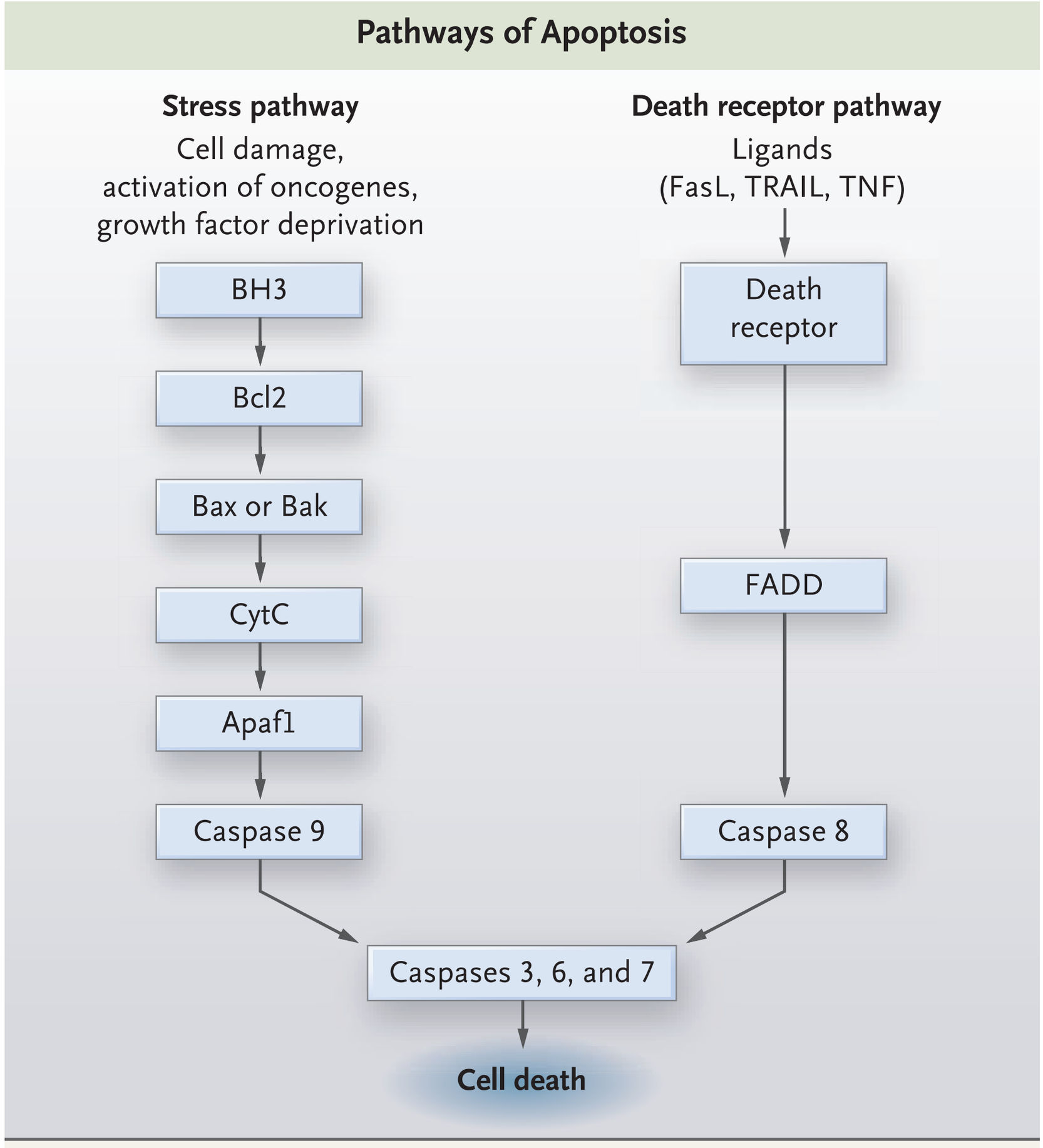
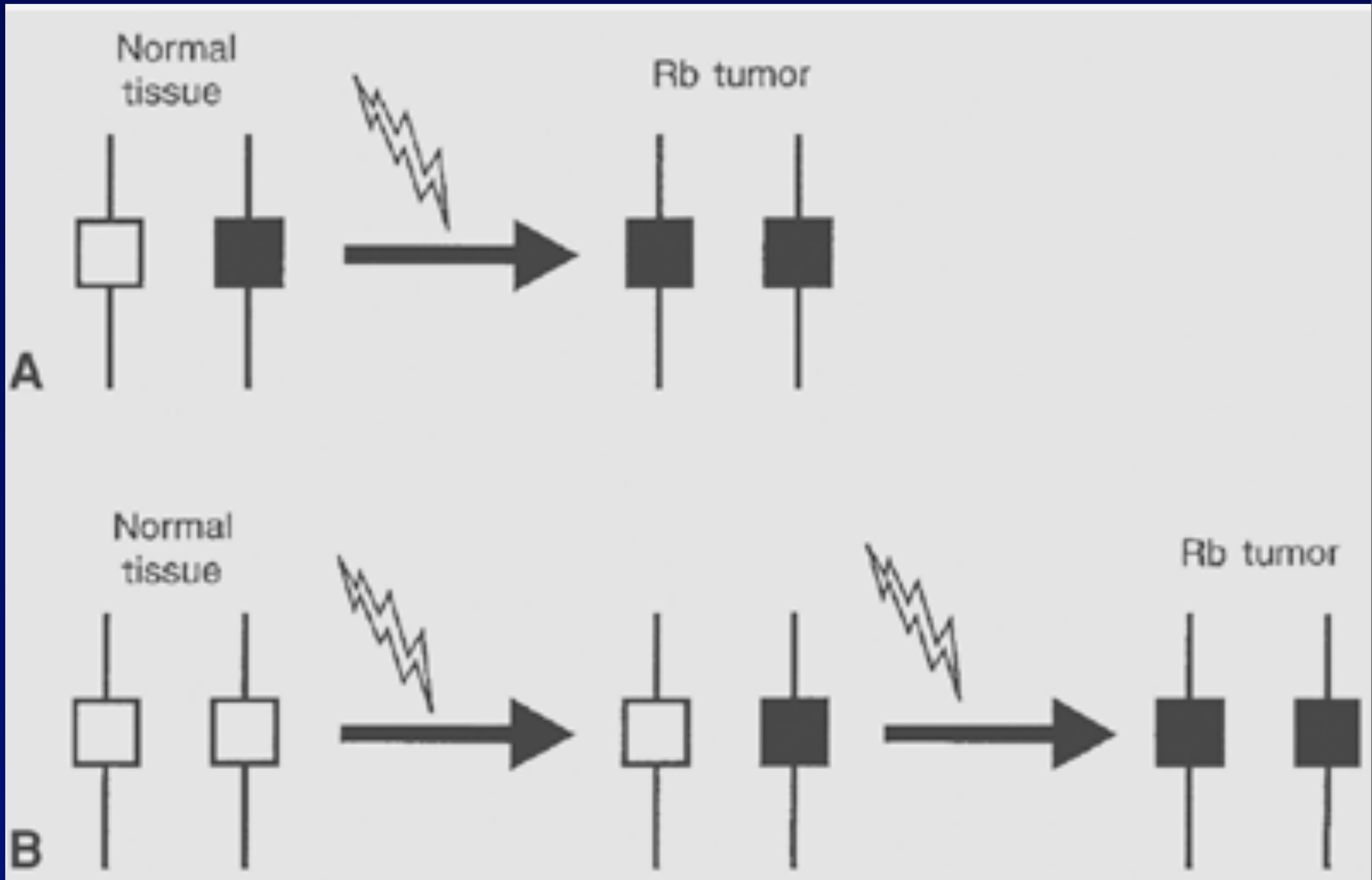
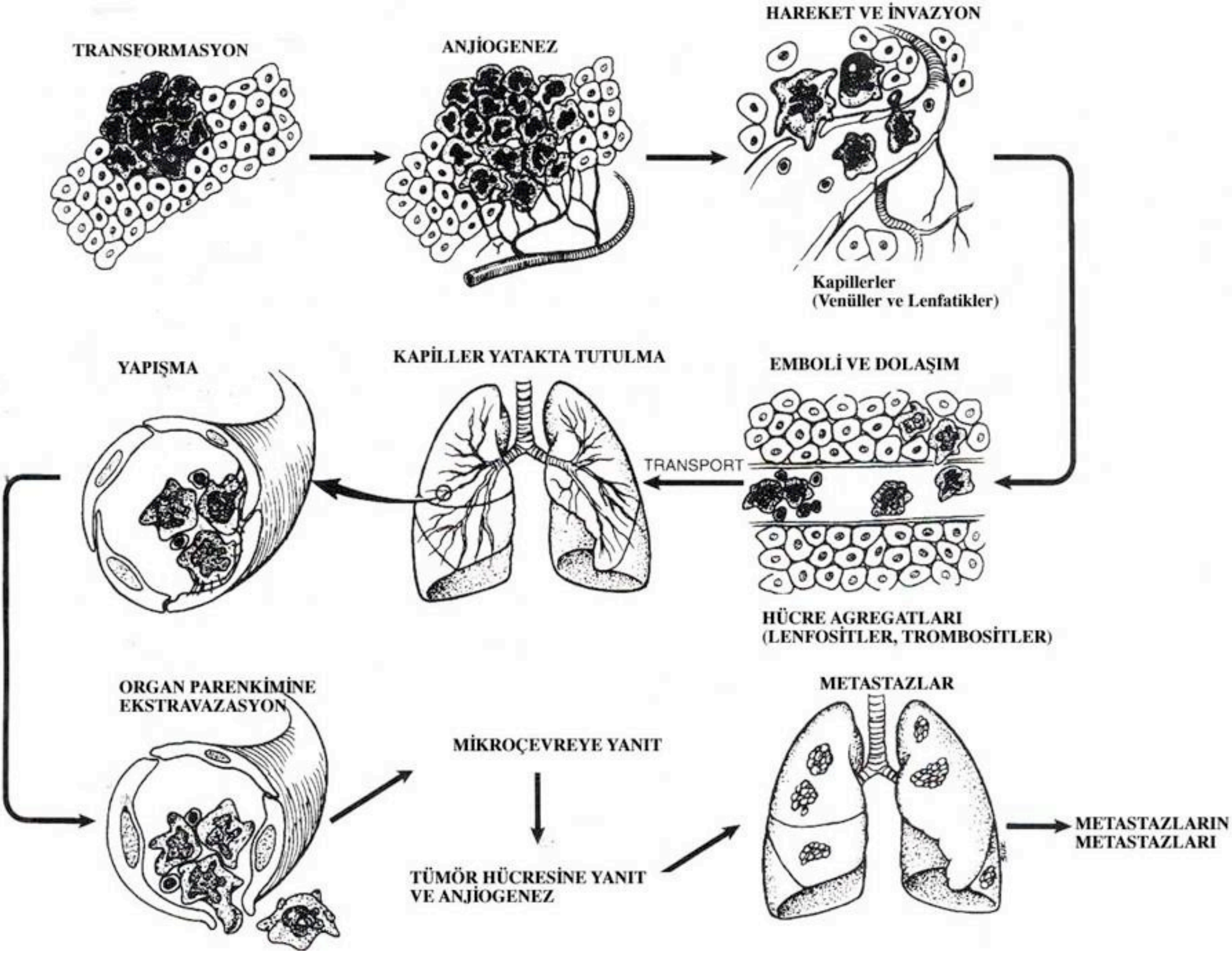

Pathways of Apoptosis
Stress pathway
Cell damage,
activation of oncogenes,
growth factor deprivation
BH3
Bcl2
Bax or Bak
CytC
Apaf1
Caspase 9
Death receptor pathway
Ligands
(FasL, TRAIL, TNF)
Death
receptor
FADD
Caspase 8
Caspases 3, 6, and 7
Cell death

Table 1. **Genetic Abnormalities Specific in the Lung to Non–Small-Cell Lung Cancer and Small-Cell Lung Cancer.***

Abnormality	Non–Small-Cell Lung Cancer		Small-Cell Lung Cancer
	Squamous-Cell Carcinoma	Adenocarcinoma	
Precursor			
Lesion	Known (dysplasia)	Probable (atypical adenomatous hyperplasia)	Possible (neuroendocrine field)†
Genetic change	*p53* mutation	*KRAS* mutation (atypical adenomatous hyperplasia in smokers), *EGFR* kinase domain mutation (in nonsmokers)	Overexpression of c-MET
Cancer			
KRAS mutation	Very rare	10 to 30%‡	Very rare
BRAF mutation	3%	2%	Very rare
EGFR			
Kinase domain mutation	Very rare	10 to 40%‡	Very rare
Amplification§	30%	15%	Very rare
Variant III mutation	5%¶	Very rare	Very rare
HER2			
Kinase domain mutation	Very rare	4%	Very rare
Amplification	2%	6%	Not known
ALK fusion‖	Very rare	7%	Not known
MET			
Mutation	12%	14%	13%
Amplification	21%	20%	Not known
TITF-1 amplification	15%	15%	Very rare
p53 mutation	60 to 70%	50 to 70%‡	75%
LKB1 mutation	19%	34%	Very rare
PIK3CA			
Mutation	2%	2%	Very rare
Amplification	33%	6%	4%


Normal tissue
Rb tumor
A
Normal tissue
Rb tumor
B


TRANSFORMASYON
ANJİOGENEZ
HAREKET VE İNVAZYON
Kapillerler
(Venüller ve Lenfatikler)
YAPIŞMA
KAPİLLER YATAKTA TUTULMA
EMBOLİ VE DOLAŞIM
TRANSPORT
HÜCRE AGREGATLARI
(LENFOSİTLER, TROMBOSİTLER)
ORGAN PARENKİMİNE
EKSTRAVAZASYON
MİKROÇEVREYE YANIT
TÜMÖR HÜCRESİNE YANIT
VE ANJİOGENEZ
METASTAZLAR
METASTAZLARIN
METASTAZLARI

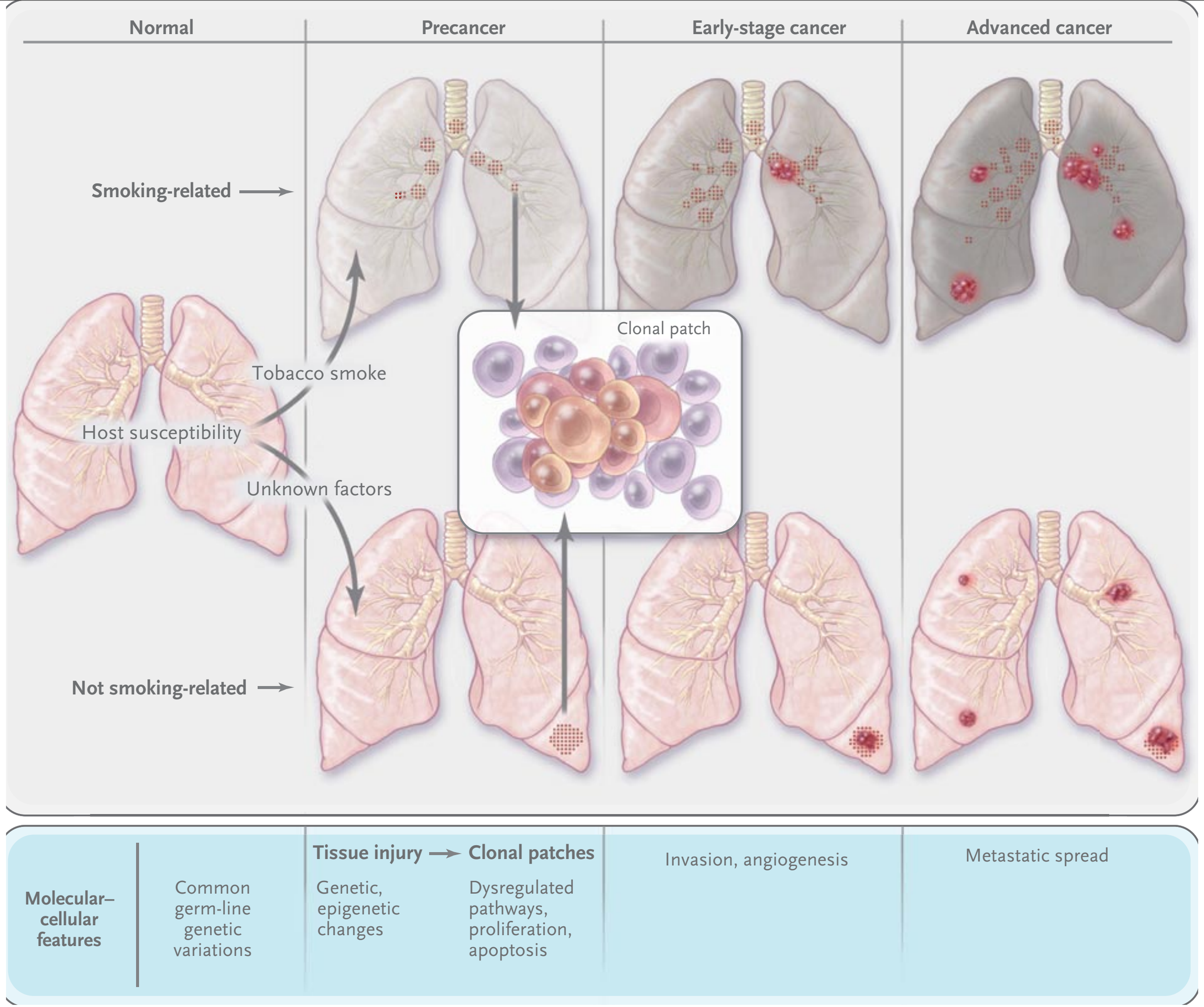

Normal
Precancer
Early-stage cancer
Advanced cancer
Smoking-related
Tobacco smoke
Host susceptibility
Unknown factors
Clonal patch
Not smoking-related
Molecular–cellular features
Common germ-line genetic variations
Tissue injury
Clonal patches
Genetic, epigenetic changes
Dysregulated pathways, proliferation, apoptosis
Invasion, angiogenesis
Metastatic spread

Table 4-5 Common Oncogenes

Name	Tumor associations
erb-b2, *neu*	Breast, ovary, gastric
MYC	Lymphomas, carcinomas
RET	Thyroid carcinoma
K-*ras*	Lung, colon
H-*ras*	Bladder
NMYC	Neuroblastoma

Table 4-6 Oncogenes Associated With Human Lung Cancer

Name	Frequency (%)
K-*ras*	30
MYC	10–40[a]
erb-2	25
bcl-2	25

[a] Expression of *myc* varies from 10% in non-small-cell lung cancers to up to 40% in some series of small-cell lung carcinomas.

Table 4-7 Common Tumor Suppressor Genes

Name	Tumor association
DCC	Colon
APC	Colon, familial polyposis
BRCA-1, BRCA-2	Hereditary breast, ovarian
p53	Leukemia, multiple carcinomas
Rb	Retinoblastoma
WT1	Wilms' tumor

Table 4-7 Common Tumor Suppressor Genes

Name	Tumor association
DCC	Colon
APC	Colon, familial polyposis
BRCA-1, BRCA-2	Hereditary breast, ovarian
p53	Leukemia, multiple carcinomas
Rb	Retinoblastoma
WT1	Wilms' tumor

Kistik Fibroz

Kistik Fibroz

- CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator : Klor sekresyonu kontrolü

Kistik Fibroz

- CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator : Klor sekresyonu kontrolü
- 1/2500

Kistik Fibroz

- CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator : Klor sekresyonu kontrolü
- 1/2500
- Karaciğer, akciğer, barsaklar ve pankreası etkiliyor.

Kistik Fibroz

- CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator : Klor sekresyonu kontrolü
- 1/2500
- Karaciğer, akciğer, barsaklar ve pankreası etkiliyor.
- 900 den fazla mutasyon saptanmış.

Kistik Fibroz

- CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator : Klor sekresyonu kontrolü
- 1/2500
- Karaciğer, akciğer, barsaklar ve pankreası etkiliyor.
- 900 den fazla mutasyon saptanmış.
- en sık mutasyon: F508 de fenilalanin