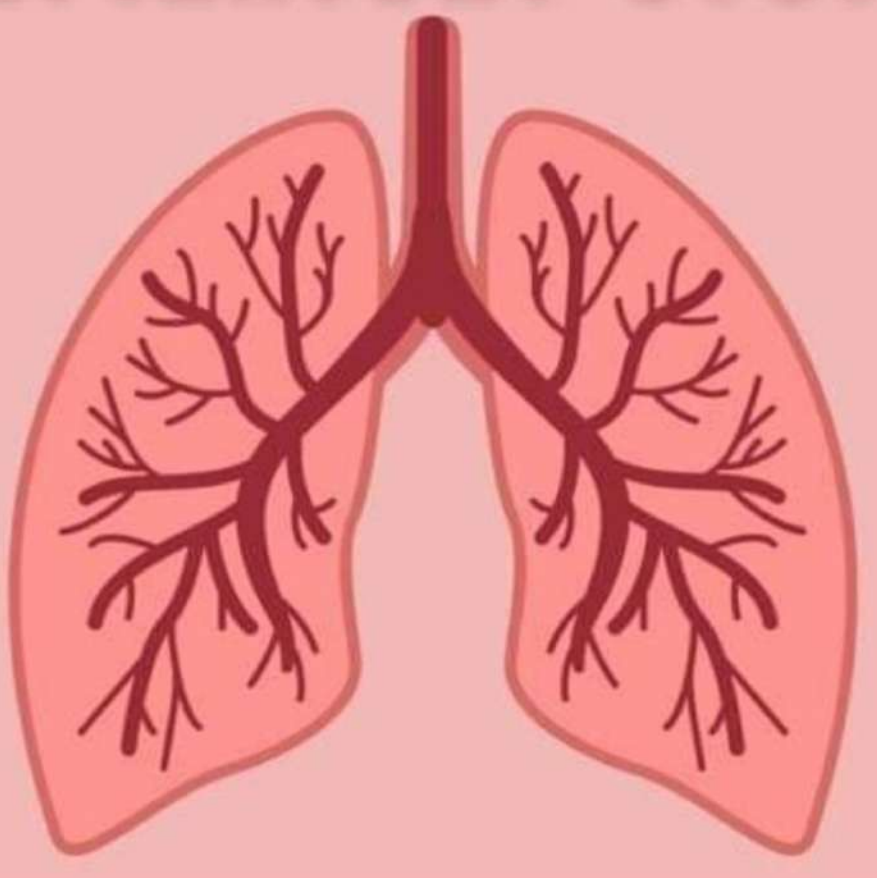
النادي الطبي

RESPIRATORY SYSTEM



SUBJECT : Rds

LECTURE : 1

DONE BY : Bahaa obeidat

Respiratory distress syndrome (RDS)

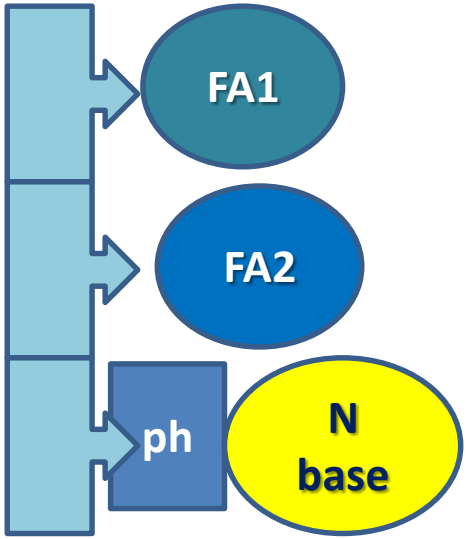
α1-Antitrypsin (α1- antiproteinase) deficiency

Cystic fibrosis

By

Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar

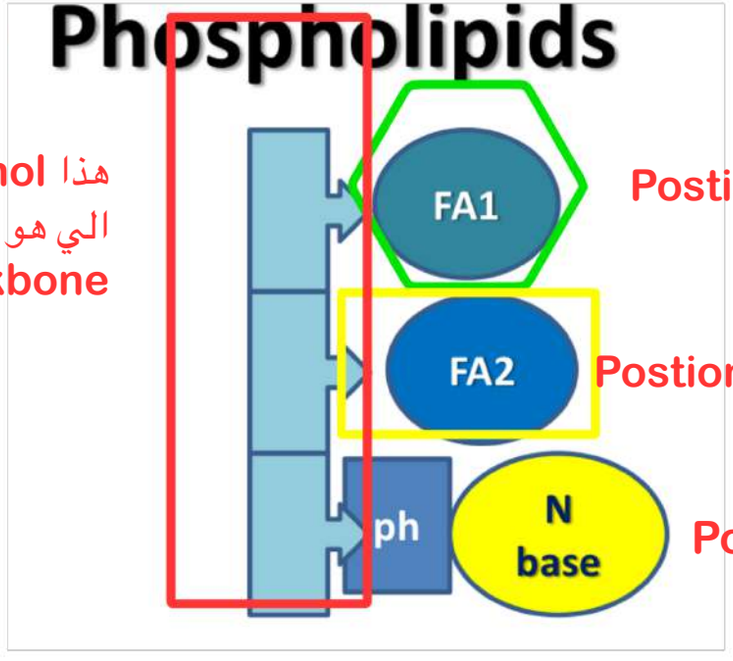
Phospholipids



Alcohol + FA (s) + phosphate + base

If the alcohol is glycerol ⟶ Glycerophospholipids = phosphoglycerides

If the alcohol is sphingosine ⟶ Sphingomylines



If the alcohol is glycerol ⟶ Glycerophospholipids = phosphoglycerides

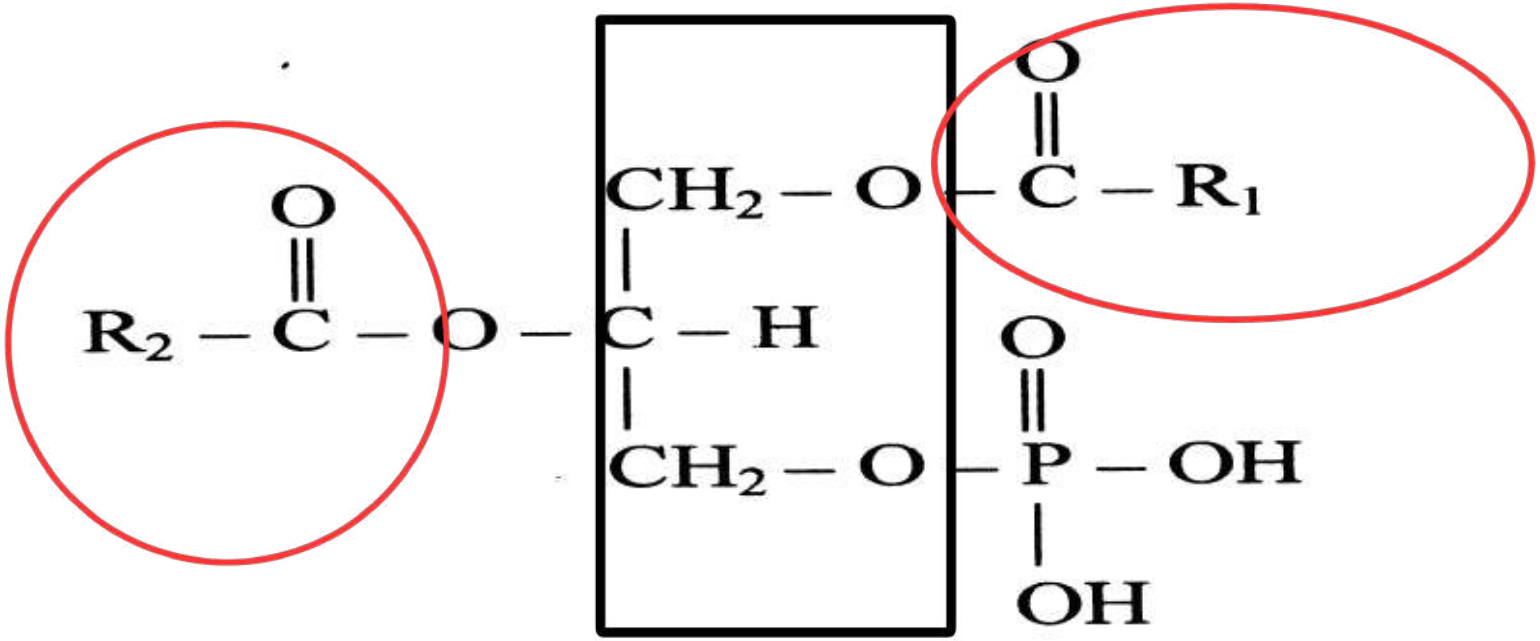
If the alcohol is sphingosine ⟶ Sphingomylines

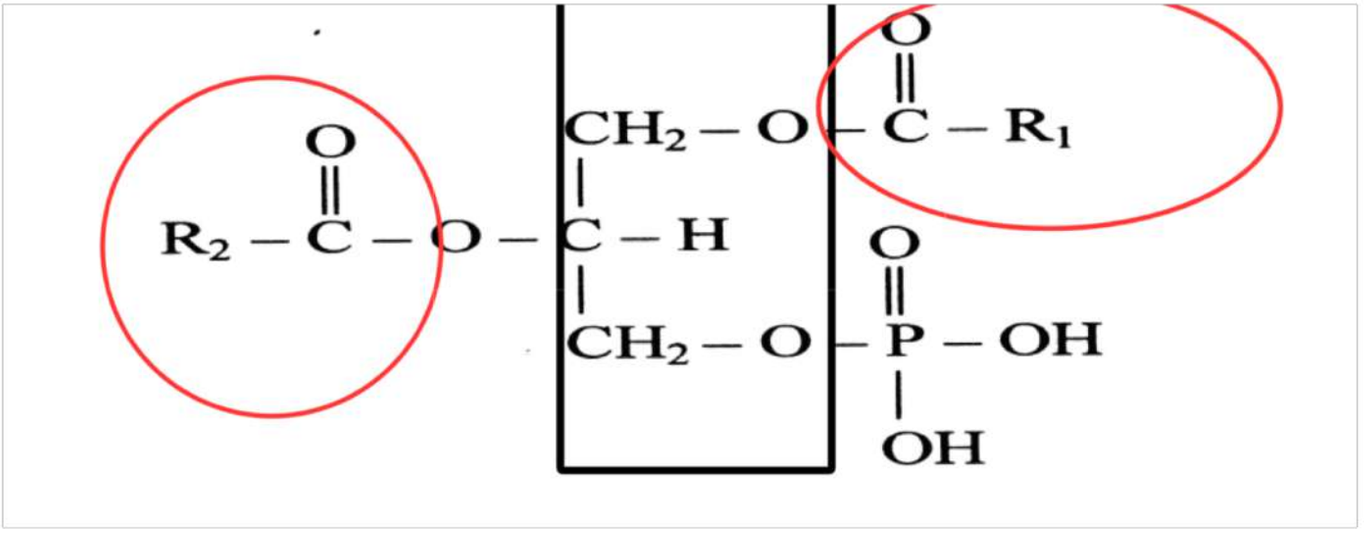
اول اشي رح نحكي عن تركيب ال phospholipidال back bone عبارة عن alcohol وبكون عندي بال position numper 1 بمسك فيه fatty acide وكمان ال postion nump2 ماسك فيه fatty acid وال3 positon nump ماسك فيهphosphate و n base عشان هيك بعبر عنه phospho انه فيه فوسفات و lipid يعني alcohol and fatty acid

االكحول كان منه نوعين النوع الاول glycerolفاذا كان الbackbone عندي مكون من glycrol كنت بسمي ال phosholipid اسم glycrophospholipid او phosphoglycerides لو الكحول كان sphingosine فبسمي ال phospholipid باسم sphingomylines

Phosphatidic acid:

- This is the simplest phosphoglyceride, and is the precursor of the other members of this group.



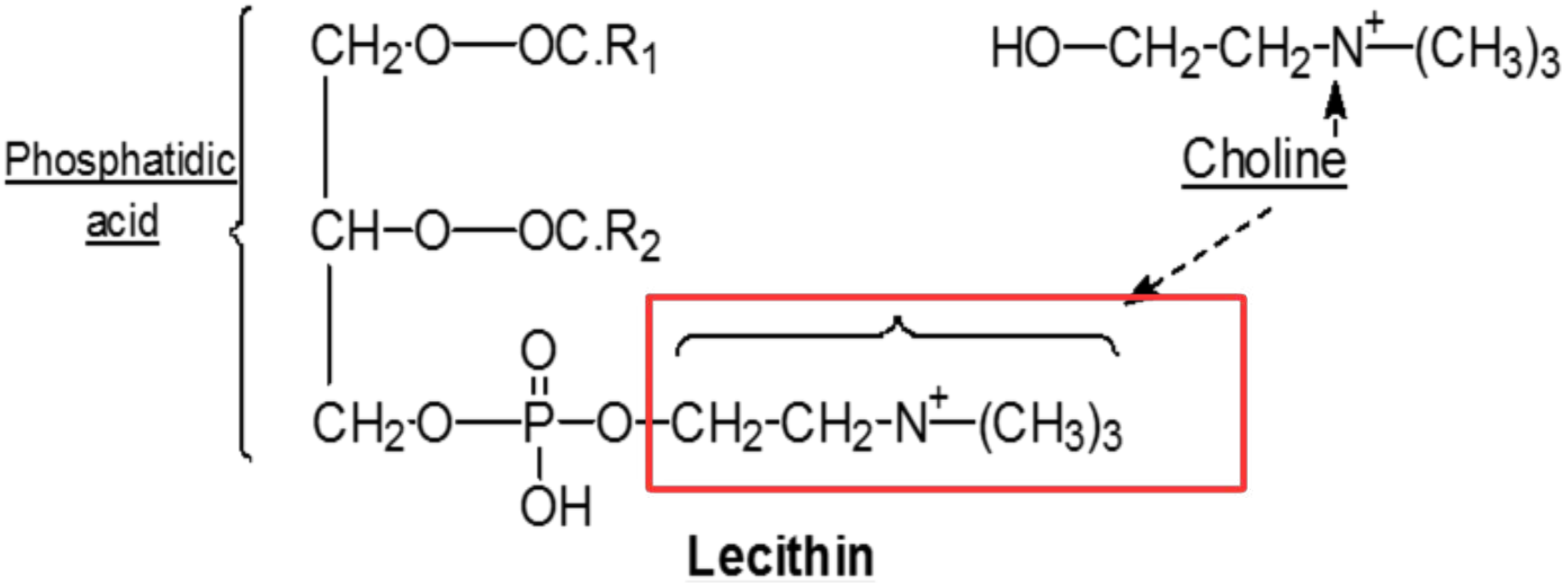


ال **backbone** هون عنا بنلاحظ انه **glycrol** وال **postion num1** ماسك فيه **fatty acid**
وكذلك ال **postion num2** ماسك فيه **fatty acid** وال**postion num3** ماسك فيه
phosphate فال **molecule** هاض بنحكي عنه **phosphatidic acid** وهو ابسط
phosphoglycride موجود عنا والي رح اشتق منه كل ال **member** تبعت ال **phospholipid**

طب كيف رح اشتق منه كل ال **member** تبعت ال **phospholipid** يعني لو ضفنا بعد ال**phosphate**
وشبكت فيها **n base** لنفترض مثلا انها **choline** فنوع ال **phospholipid** هون اسمه
phosphatidylcholineلو ضفت مثلا **serine** بصير اسمه **phosphatidylserine** فاي اشي بتضيفه
رح يصير اسمه **phosphatidyle +**الاشي الي ضفته عشان هيك حكينا انه هو **the simplest**
phosphoglycrid الي رح اشتق منه ال **other member of phospholipid** تبعنا

Phosphatidylcholine (lecithin):

- The phosphate group of phosphatidic acid was esterified with choline

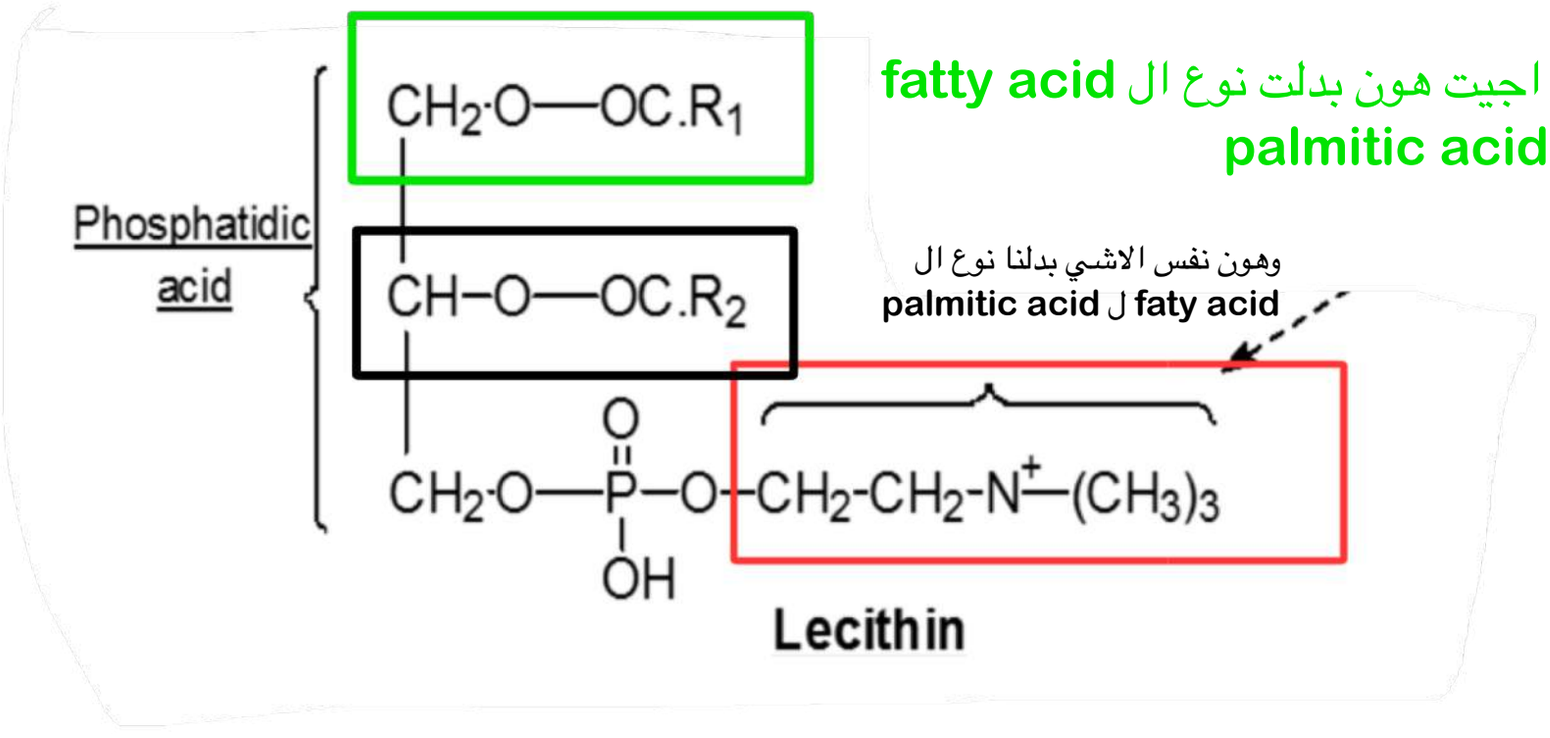


Lecithin

زي ما حكينا فوق اني لما اضيف ال **choline** على ال
phosphatidic acid رح يصير اسمه **phosphatidylecholine**
اله اسم ثاني ال ي هو ال **lecithin** الي هو عبارة عن
phosphatidic acid ماسك ب **choline**

Phosphatidylcholine =lecithin

طب احنا ليش مركزين على ال **lecithin** او ال**phosphatidylecholine**؟؟
خليني اشرحها تحت عالرسمة تحت



فصار اسم المركب تبعي dipalmitoyllecithinاو
dipalmitoyl-phosphatidylcholine هذا مركب مهم جدا
رح نشرح بالسلايد الجاي عنه

Dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC or dipalmitoylecithin)

- In DPPC, positions 1 and 2 on the glycerol are occupied by **palmitate**.
- DPPC, made and secreted by granular pneumocytes(Type II pneumocytes), is the major lipid component of lung surfactant (the extracellular fluid layer lining the alveoli).
- Lung surfactant is composed mainly of lipid with some proteins and carbohydrate. Surfactant activity is largely attributed to DPPC , which is synthesized shortly before parturition in full-term infants.

ليش هذا المركب مهم لانه المكون الاساسي لمادة اسمها الlung surfactant طيب مين الي بصنع ال DPPC الي بصنعه نوع من ال cell ببطن ال alveoli تبعت ال respiratory system تبعنا واسم هاي الخلايا type 2 nemocytes هاي الخلايا بتطلعلي ال lung surfactant الي المكون الرئيسي فيه ال dipalmitoyllecithin

ال **lung surfactant** بتتكون **mainly from lipid** وشويه **proteins** وشوية كربوهيدرات والـ **main lipid** الموجود هو ال **DPPC** عشان هيك حكينا انها المكون الرئيسي فوق **DPPC**بس ايضا لا ننسا انه في اله مكونات ثانية زي البروتينات والكربهيدرات لكن اكثر اشي **lipid**

والخصائص تبعت ال **surfactant** بترجع لوجود ال **DPPC** او عدم وجوده طب متى ال **type2 nemocyte** بتبدا تصنعلي **lung surfactant** والمكون الاساسي اله ال **DPPC** بيبدأ يتصنع قبل الولادة بفترة قصيرة بيبدأ الطفل ال **alveoli** تبعته ال **nemocyte** الي فيها تبدأ تتطلعلي ال **lung surfatant**

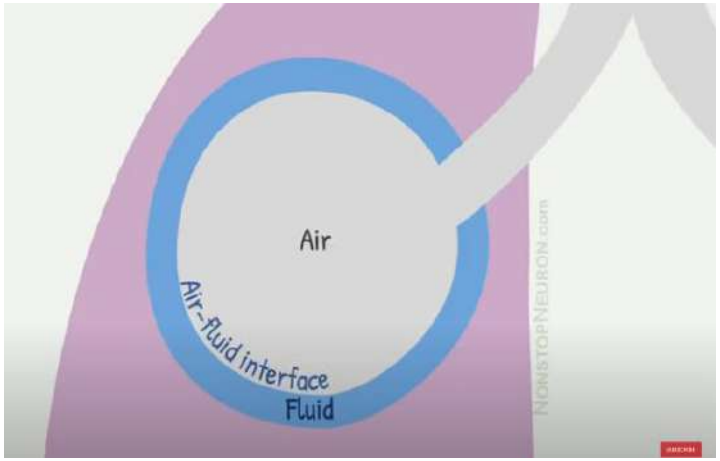
طب ليه بتبدا تطلع **lung surfatant**
شو وظيفتها ؟

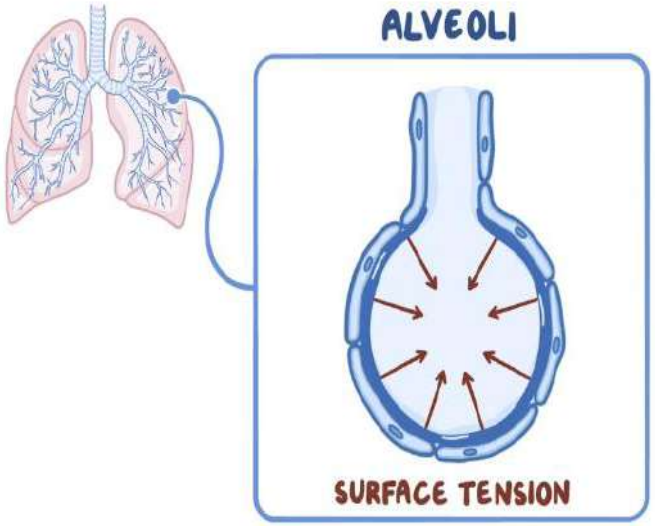
ال surfactant كأنها anti surface
tension يعني ايش يعني ال surfactant
بيعمل على تقليل ال surface tension
تبعت ال fluid layer الي بتبطن ال
alveoli

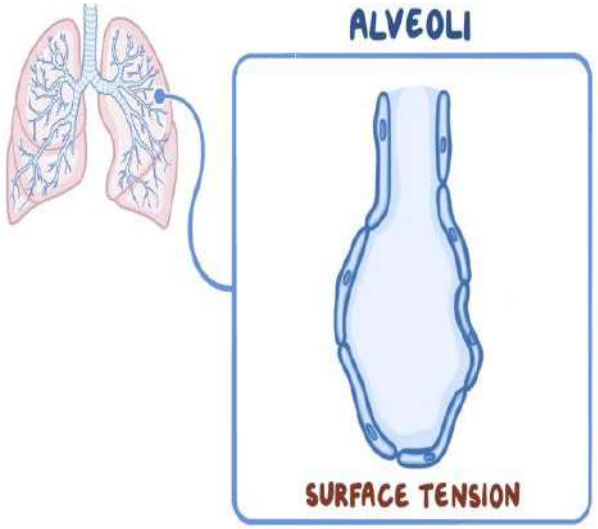
شرح الرسمة الي تحت

ال **alveoli** تبعتي ببطنها **fluid layer** والهوا داخل عادي من ال **resparatory airways**
داخل عشان يعبي ال **alveoli** اول ما الاقي **lequed air interface** يعني اول ما يكون في
fluid يتقابل مع ال **air** يبدا هذا ال **liqued** الخاصية تبعت ال **surface tension** الخاصة
بهذا ال **liquid** تبين يعني بتبدأ ال **molecule** تبعت ال **fluid**الي بتبطن ال **alveoli** يصير
بينها تجاذب فهذا التجاذب رح يؤدي انه رح يسكر ال **alveoli**

الي بمنع هذا الاشي انه يصير هو ال **surfactant**







هون بصير تجاذب بين الmolecule زي ما هو بالصورة فنتيجة لهذا التجاذب رح يصير تسكير للalveoli
فهذا هو المقصود بال surface tension

زمان ايام المدرسة كنا نعمل تجربة كنا نجيب كاسة مي ونعبيها كاملة ونجيب ابرة رفيعة وحطيناه بحذر شديد على سطح المي فما كانت تغرق بسبب ال **surface tension** تبع المي طب لو انا بدي اغرق هذا الدبوس كنت احط زيت فبالطريقة هاي بعزل ال**water** عن الهوا فبقل ال**surface tension** فبغرق الدبوس

نفس فكرة التجربة انه ال **surfactant** مصنوع اساسا من **lipid** فرح يقوم بعمل ال **oil** فلما تيجي تبطن ال **alveoli** بال**surfactant** فانته منعت ال **contact** ما بين ال **air** وال **water** فال **air-fluid interface** بطل موجود فال **surfacetension** رح يقل فبالتالي ال **alveoli** تبعتي ما رح يصيرلها **collapse** يعني ما رح تسكر مش رح احتاج ضغط كبير من الهوا مشان افتحها لانه لو كانت مسكرة زي ما هو موجود بالرسمة فرح تحتاج لضغط هوا عالي مشان تفتحها مرة ثانية

- Surfactant serves to decrease the surface tension of this fluid layer, reducing the pressure needed to reinflate alveoli, thereby preventing alveolar collapse (atelectasis).

بيطلع الsurfactant قبل الولادة والطفل لازم يكون full term
لازم ينولد كامل يعني قعد اسابيع الحمل كلها في بطن امه

- **Respiratory distress syndrome (RDS)** in pre-term infants is associated with insufficient surfactant production, and is a significant cause of neonatal deaths in western countries.

طب الاطفال الpre term يعني المولودين قبل ميعادهم رح ينزلو ال type 2nemocyte الموجودة بال alveoli
مش قادرة تطلع ال surfactant ومش قادرة تصنع ال DPPCطيب هيك رح ينتج كمية قليلة من الsurfactant
طب الطفل شو بصير فيه ؟رح يصير انه اول ما ينولد الطفل رح يعاني من respiratory distress syndrome ما رح يعرف يتنفس كويس ولازم يدخل ال ICU

- **Note** : Lung maturity of the fetus can be gauged by determining the ratio of DPPC to sphingomyelin , usually written as **L(lecithin)/S ratio**, in amniotic fluid. A ratio of 2 or above is evidence of maturity, because it reflects the major shift from sphingomyelin to DPPC synthesis that occcurs in the pneumocytes (alveolar cells) at about 32 weeks of gestation.

لو فرضا انه الام داخلة تولد لسبب ما بدري وانا بدي اتطمن عالطفل ال **lung maturity** كيف عنده طب هل في **test** ممكن اقيس فيه ال **ratio** تبعت ال **surfactant** واقيس ال**maturity** تبعت ال **lung** اه فيه اسمه **L/S ratio** الطبيعي قبل اسبوع رقم **28** من الحمل بتكون نسبة ال **lecithin** لل **sphengomylen** بتكون **1/1** طب ايش هو ال **shengomylen** هو نوع من انواع ال **phospholipid** حكينا عنه اول سلايد يعني نوع من انواع ال **lipid** والمكون الاساسي لل**surfactant** هو ال **lipid** بس مين المكون الرئيسي لل **surfactant** من ال **lipid** ال **DPPC** انما في **lipid** ثانية من ضمنها ال **shengomylen** اول ما يقرب الطقل من ال **full term** بعد ال **28**اسبوع حمل ال **upper hand** تبدا تصير ل **lecithin** لل **DPPC** فيبدا تصنيعه يزيد اكثر من ال **sphengomylen** وبتصير ال**ratio** اثنين او اكثر لل**DPPC** طب لو لقيت ال **ratio** اثنين او اكثر معناه انه دليل على ال **maturity** يعني انه ال **lung** تبعت الولد صارت **mature** ومش حخاف عليه ينولد مش رح يدخل ال **ICU** وما رح يعاني من **respiratory distress syndrom**

- Lung maturation can be accelerated by giving the mother glucocorticoids shortly before delivery.
- Administration of natural or synthetic surfactant (by intratracheal instillation) is also used in prevention and treatment of infants RDS.
- Respiratory distress syndrome due to an insufficient amount of surfactant can also occur in adults whose surfactant-producing pneumocytes have been damaged or destroyed, for example, as an adverse side effect of immunosuppressive medication or chemotherapeutic drug use.

طب فرضا كمان انه ام دخلت تولد بدري وانا شاك او نسبة ال **l/s ratio** مش مريحة يعني مش اكثر من اثنين هل ممكن اعطي الام اشي يسرع ال **lung maturation** اه ممكن اعطيها **glococorticoids** قبل الولادة طيب عملنا هيك والطفل نزل معاه شوية **RDS** بعطي هذا الطفل **surfactant** في انواع كثير من ال**surfactnt** منها طبيعي ومنه مصنع بدخله اياه عن طريق ال **trachia**

في شغلة مش موجودة بالسلايدات حكتها الدكتورة انه ال **insulin** بثبط ال **nemocyte** بحيث بما تطلع **surfactant** عشان هيك الام المصابة بالسكري الطفل تبعها ممكن ينزل معه **RDS** ليش طيب ؟

الام بكون عندها **hyperglacemia** وطبعا ال **glucose** يعبر ال **placenta** فبرتفع السكر عند الطفل فبتعمل **hyperplasia** لل**pancriatic beta cell** فرح يطلع **insulin** كثير عند ال **baby** فبثبط ال **nemocyte** فبنولد عنده **respiratory distess syndrom**

فلذلك الطفل تبع ال **diabitic mother** ممكن مش لازم يعني انه ينولد معه **RDS**بس اذا كانت الام بتوخذ ادويتها بانتظام فما رح ينولد معه **RDS**

هل ممكن الكبار يصير معهم نقص بال **surfactant** نعم ممكن تصير بحيث بكون طول عمره حياه عادية وبسبب damage لل nemocyts يصير معه نقص بال surfactant طب كيف بصير damage عن طريق advers effect لبعض الادوية زي ال chemotheraby وال immunosuppressive

α_1-Antitrypsin (α_1- antiproteinase)

- It is the chief **α_1 _ globulin.**
- **Increases during inflammations and in malignancy, and hence the name acute phase proteins or acute phase reactants.**
- **α_1- antiproteinase, is produced by the hepatocytes and macrophages. It forms complexes with plasma serine proteases (trypsin and elastase), inhibiting their activity.**

بدنا نحكي عن مشكله بسبب نقص بروتين اسمه **a1-antitrypsin** من اسمها رح نفسرها **antitrypsin** يعني ضد ال**trypsin** واسمها الثاني **antiproteinase** يعني ضد انزيمات بتكسر البروتينات

البروتين هذا ال **a1anti trypsen** نوع من اهم انواع ال a-globulin لقينا انه هذا البروتين بنفرز خلال ال inflamation و الmelignancy عشان هيك سميناه acute phase proteins واacute phase reactant

هذا البروتين بطلع من ال **hepatocytes** وال **macrophages** ايش بعمل لما يطلع بعمل **complex** مع **proteases**ايش هي هاي ال**proteases** هاي انزيمات بتكسر البروتينات مثال عليهم **trypsen** وال **elastase** احنا رح يهمنا ال **elastase** ك **protease** فقلنا انه البروتين رح يطلع من ال **hepatocytes** وبعمل **complex** مع ال **elastase** وبثبط ال **activity** تبعته

- When lung infection occurs, the lungs become infiltrated with polymorphonuclear leukocytes to combat infection.
- These leukocytes secrete elastase enzyme to help clear products of infection; excess elastase activity is checked by **α_1-antiproteinase.** **Thus, deficiency of this protein causes damage to lung tissue, leading to emphysema.**
- Smoking inactivates α1- antiproteinase, which explains the occurance of emphysema in smokers.

احنا رح نتخيل واحد معاه lung infection اول ما يصير lung infection رح lung ال
تكون infeltrated بالlecocytes عشان تدمر ال infection من وسائل الدفاع الي
بتستخدمها الlecocytes انه بتفرز ال elastase enzime ليش بتفرزه لانه بكسرلي
بعض البروتينات الموجودة في الcell membrane تبع البكتيريا لو ضلت تفرز elastase
وكسرت البكتيريا فاذا كانت كميته كبير رح يدخلي على ال elasten الي هو بروتين موجود بال
membrane تبع ال alveoli البروتين الي اسمه elasten بحافظ على ال elasticity
تبعت ال alveoliلانها طول الوقت بتفتح وبتسكر فهي بحاجة ل elasticity فمن ضمن
البروتينات الي موجودة بال membrane تبع الalveoli الelastin فلما ال lecocyte
تطلع elastase بكميات كبيرة رح يدخل على ال elastin فرح يكسر ال membrane تبع
الalveoli رح يخلي ال membrane تبع ال alveoli يكون fragile وما فيه
elasticty مش قادرة تتنفخ وتفضى بسهولة فبتدخلني بحالة اسمها emphysema

الي بحمينا من الزيادة بال elastase الي هو a1-antiproteases فاذا عندي نقص
بهذا البروتين ما رح الاقي حدا يوقف ال elastase ورح يدخلني بحالة ال emphysema

Cystic fibrosis

- It is an inherited autosomal recessive disorder
- Characterized by:

- Chronic bacterial infections of the airways and sinuses,
- Fat maldigestion due to pancreatic exocrine insufficiency,
- Infertility in males due to abnormal development of the vas deferens,
- Elevated levels of chloride in sweat (>60mmol /L).

هذا المرض **autosomal recessive disorder** يعني مشان
الشخص ينصاب فيه لازم يكون عنده جينين **abnormal**

مشكلة ال مرض هاض انه **multiorgan infected** يعني انه بأثر على اكثر من
organ بأثر على ال **liver** و ال **pancrease** وال **lung** وال **sweat gland** وال
kidny

الناس بكون عندها دايما **chronic bacterial infection** بال **air ways** وال
sinuses وهي هاي المشكلة الكبيرة الي غالبا بتكون سبب الوفاة في الناس هضول

عندهم مشكلة بالبنكرياس رح نحكي عن سبب المشكلة في السلايدات الجاية وبالتالي
الpancriatic digestive enzimes مش عارفة تطلع تساعد في ال digesiton تيع ال food

ارتفاع الكلور بال**sweat** يعتبر **diagnostic test** لهذا المرض فمن ضمن الاشياء الي
بتأكدلي **diagnostc** للمرض هاض ارتفاع ال **chlorid** اكثر من **60**

- The cystic fibrosis gene known as CFTR occurs on chromosome 7 and encode a protein of 1480 amino acids, named cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR), a cyclic AMP-regulated **CL^- channel.**
- An abnormality of membrane CL^- permeability is believed to result in the **increased viscosity of many bodily secretions.**
- CFTR is involved in production of sweat, digestive fluids, and mucus. When CFTR is not functional, secretions which are usually thin instead become thick

الجين المسؤل عن ال المرض هاض اسمه **cystic fibrosis**
او بنحكي عنه **CFTR** اختصار ل **cystic fibrosis** **gene**
transmembrane regulator

الجين هاض موجود على كروموسوم كروموسوم رقم 7 المهم البروتين
الي بطلع من الجين هاض بشتغل ك **chlorid channel**

يعني هو **transmembrane proten** وبكون **regulator** لايش لدخول
وخروج ال**chloride** من والى **cell** يعني من الاخر رح يشتغل ك **cl channel**

هذا البروتين بدخل في تكوين ال **sweat** وال**digestive fluids a**و **mucus** فاذا
بصير عطل بالبروتين هاض فهاي ال**screation** رح تصير لزجة ال **viscosity** تبعتها
عالية

- The commonest mutation in the CFTR gene is deletion of three bases, resulting in loss of residue 508, a phenylalanine so the mutant allele is three bases shorter than the normal allele , it is possible to distinguish them from each other by the size of the PCR products obtained by amplifying that portion of the DNA.
- *The name 'cystic fibrosis' refers to the characteristic fibrosis and cysts that form within the pancreas.*

في انواع **mutation** كثير بتصير ممكن تسببلي مشكله بهذا البروتين لكن ال **commonest** **mutation** انه بصير حذف ل **3basis** يعني اني بحذف **amino acid** لانه كل **3basis** بتعبر عن **amino acid** فهون صار حذف لواحد من ال**amino acid**الي هو رقمه **508**واسمه **phenylalanine** فال **allele** تبعي صار اقصر ب **3basis** من ال**normal allele**

الناس الطبيعية عندهم **1480amino acid** فالناس الي عندهم mutant من هذا النوع بكون عندهم نقص one amino acid

طب كيف افرق بين الطبيعي والمش طبيعي اعمل **pcr** وال **abnormal** رح يطلع اقصر من ال**normal** فهذا بساعدني بال**diagnosis** تبع ال**cyctic fibrosis** بالاضافة الى ال **chloride** بال**sweat**

حكينا فوق انه المرض بسبب مشكلة بالبنكرياس صح خلينا اقلك شو السبب هسا البنكرياس بفرز **digestive secreation** مشان يساعد بالهضم لكن اذا كان عندي مشكلة بالبروتين **CFTR** ال **viscosity** رح تزيد وتعملي تسكير بال**duct** فلما تسكر ال**secreation** رح تنحشر جوا **vacule** سموها **cyste** وهاي ال**cyste** بتضغط على البنكرياس وبتعماه **fibrosis**عشان هيك سمو المرض **cystic fibrosis**

- The most serious and life threatening complication is **recurrent pulmonary infections** due to overgrowth of various pathogens in the viscous secretions of the respiratory tract.
- The most current theory suggests that defective ion transport leads to dehydration in the airway epithelia, thickening mucus.
- In airway epithelial cells, the cilia exist in between the cell's apical surface and mucus in a layer known as airway surface liquid (ASL).

حكينا كمان انه ال most life threatening complication هي recurrent pulmonary infection ليه لانه احنا حكينا قبل شوي انه في mucus ببطن ال respiratory airwayوفي fluid فلما يكون عندي مشكلة بال CFTR ال viscosity رح تعلى كثير وبالتالي ال mucus رح يكون لزج فرح يخلي البكتيريا stick to itورح يكون وسط مغذي لانواع البكتيريا الي رح تتخبى في ال mucus وتعمي ال immune system

ال cilia موجودة في fluid lyer بنفل عليه periciliary layer وفوقها على طول بلاقي ال mucus lyer

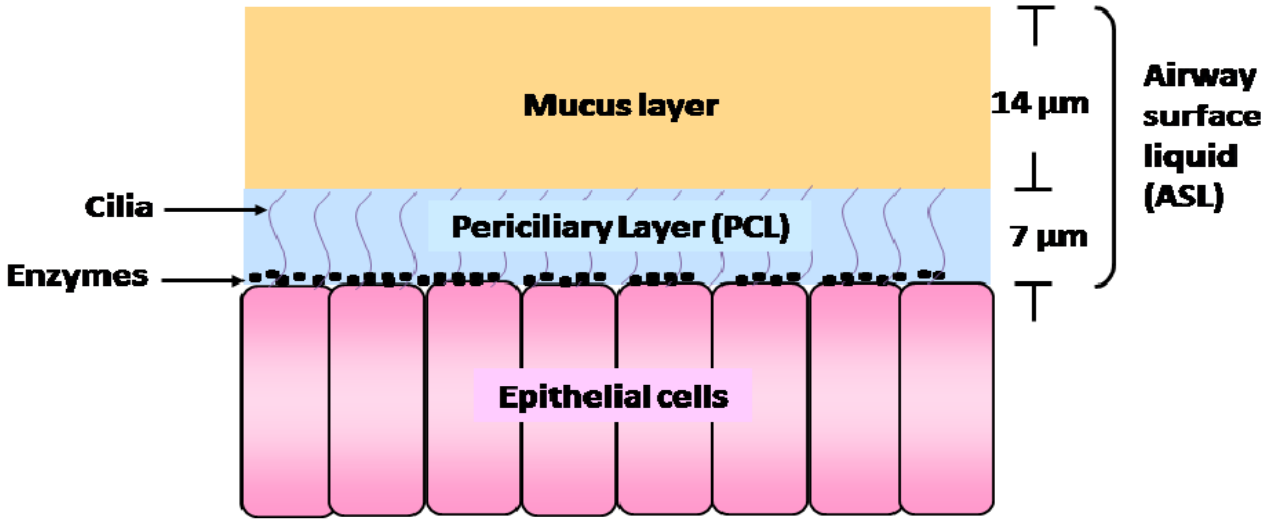


Figure 11: Layer structure of airway surface fluid (ASL) in human lungs. ASL is composed of two major layers: the mucus layer and the periciliary layer (PCL). PCL has similar thickness as cilia, which is about 7 micron. Mucus layer is approximately twice as thick as PCL.

The airway surface liquid consists of a layer termed the periciliary liquid layer and an overlying gel layer termed the mucus layer. The periciliary liquid layer is so named as it surrounds the cilia and lies on top of the surface epithelium.

- The flow of ions from the cell and into this layer is determined by ion channels such as CFTR.
- CFTR not only allows chloride ions to be drawn from the cell and into the ASL, but it also regulates another channel called **ENaC** (**Epithelial Sodium Channel)**, which allows sodium ions to leave the ASL and enter the respiratory epithelium.
- *Epithelial sodium channels facilitate Na^+ reabsorption across the apical membranes of epithelia in the respiratory and reproductive tracts and exocrine glands.*
- CFTR normally inhibits this channel, but if the CFTR is defective, then sodium flows freely from the ASL and into the cell.

ال **CFTR** بروتين بطلع ال **chlorid** من ال**epethilial cell** لجوا **ASL** وال**soduom** **channl** بدخل الصوديوم من برا لجوا الخلية هذا الطبيعي

لقينا بال **respiatory tract** لقينا انه **CFTR** بثبط Na channl فبخلي الNa برا فلما يضل برا فرح يسحب المي معه فبتقلل ال viscosityفي ال ASL فال cilia بتتحرك عادي هذا الطبيعي

بس اذا كان في مشكلة بال **CFTR**يعني ما رح اقدر اطلع **chlorid** وما رح اثبط ال **NA channl** فرح تتصرف بطبيعتها وتدخل الصوديوم لجوا فبالتالي رح يسحب الwater معهم ويزيدو ال **viscosity**بال **ASL** فال**cilia** ما رح تقدر تتحرك

- As water follows sodium, the depth of ASL will be depleted and the cilia will be left in the mucous layer. As cilia cannot effectively move in a thick, viscous environment, mucociliary clearance is deficient and a buildup of mucus occurs, clogging small airways.

- The accumulation of more viscous, nutrient-rich mucus in the lungs allows bacteria to hide from the body's immune system, causing repeated respiratory infections.

- The presence of the same CFTR proteins in pancreatic duct and skin cells also cause symptoms in these systems.

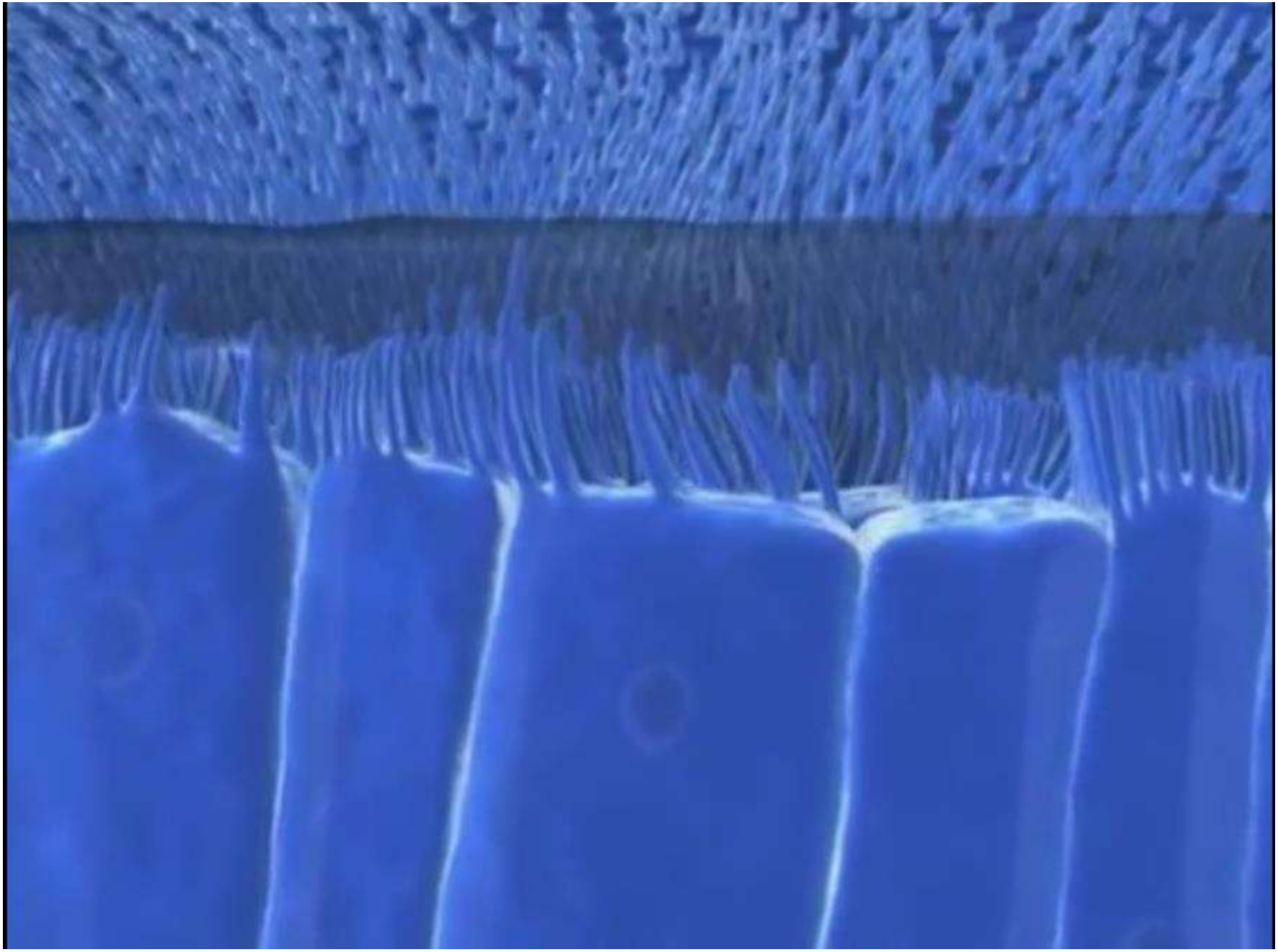
Mucociliary clearance is deficient

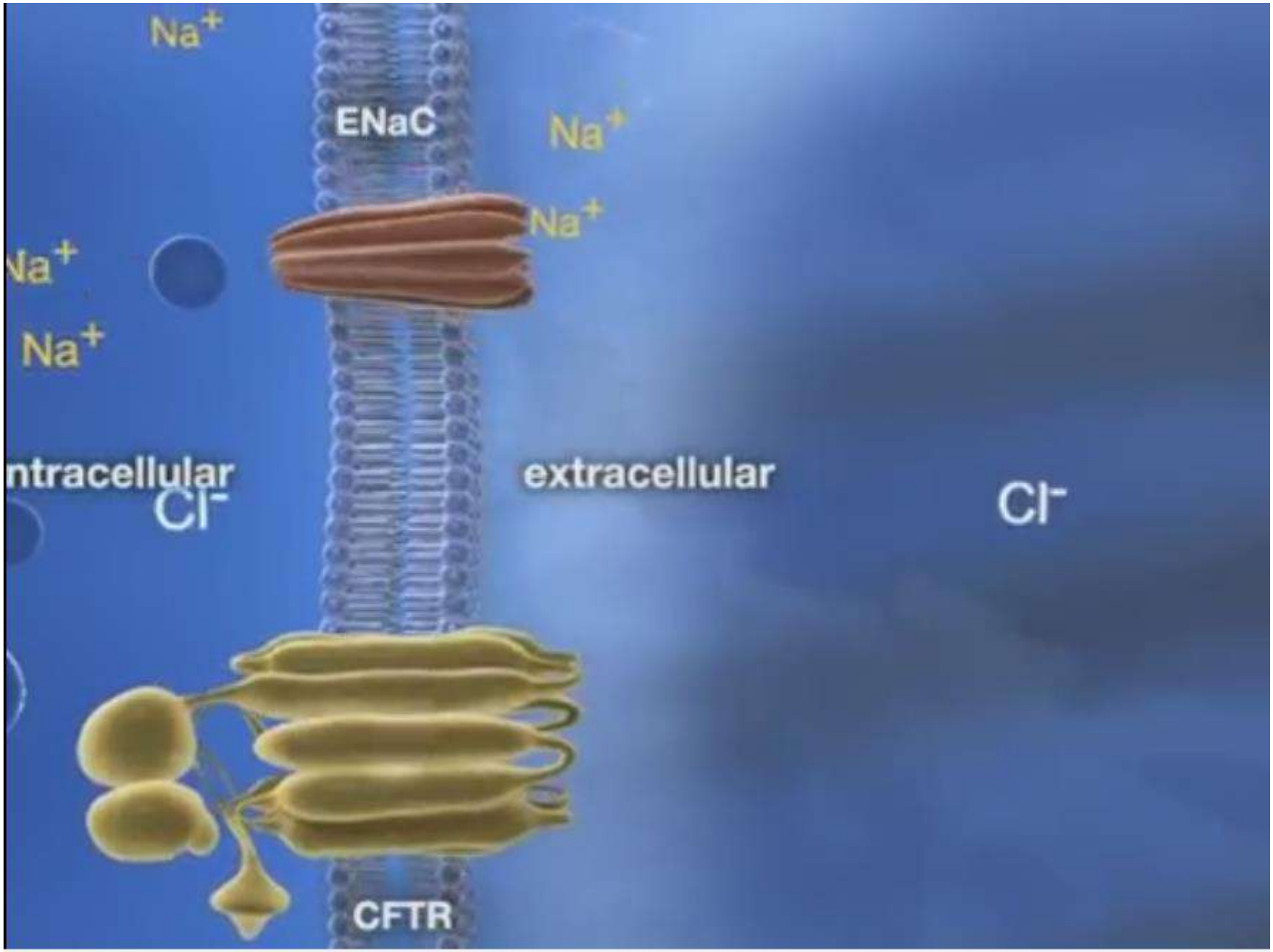
معناها انه احنا نتخلص من االmucus الزائد او نتخلص من اي forign materialخلص ما رح نقدر لانه ال cilia مش قادرة تتحرك

وبسبب ال viscosity العالية صار عندي تسكير بالsmall airways

وهذا ال mucus رح يسمح للبكتيريا انها تتخبى من الimmune system وهاي اخطر مشكلة عند هذول الناس

- Defective CFTR results in decreased secretion of chloride and increased reabsorption of sodium and water across epithelial cells. The resultant reduced height of epithelial lining fluid and decreased hydration of mucus results in mucus that is stickier to bacteria, which promotes infection and inflammation.




Na+
ENaC
Na+
Na+
Na+
Na+
ntracellular
Cl-
extracellular
Cl-
CFTR

ملخص لل **CFTR** الطبيعي رح يطلع الكلور من ال**cell** لل **ASL**

في **Na channel** هذي بطبيعتها بتدخل الصوديوم لجوا الخلية

وجدو فقط بال**respiratory tract** انه ال **CFTR** بثبط ال **Na channel** وبطلع الكلور لبرا لخلية فصار هيك يمنع دخول الصوديوم لجوا ويطلع الكلور لبرا فصارفصار الصوديوم والكلور برا فال **water** بلحقهم لبرا فبتقل ال**viscosity** بال **ASL** وبتتحرك ال**cilia** بسهولة

اذا كان في مشكلة بال **CFTR** ر ح يبطل يثبط ال**Na channel** ورح يصير مش قادر يطلع الكلور لبرا فا**water** بلحقه لجوا الخلية وبتزيد ال**viscosity** بال **ASL** فال**cilia** بتبطل قادرة تتحرك