

Receptory TRP i ich rola w nadreaktywności dróg oddechowych w astmie

Dr hab. n. med.
**Aleksandra
Szczepankiewicz**

Kierownik Pracowni Badań
Komórkowych i Molekularnych
Kliniki Pneumonologii,
Alergologii Dziecięcej i
Immunologii Klinicznej UM w
Poznaniu

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Anna
Bręborowicz

G E N E T Y K A – N O W O Ś C I

TRP receptors and their role in airway hyperactivity in asthma

S U M M A R Y

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by reversible airway obstruction and hyperactivity that clinically present as dyspnea and cough. The symptoms become more severe during exacerbations of disease in response to allergen or following viral infections contributing to hypersensitivity of nerve endings and increased expression of sensory receptors in the airways. In the response to the environmental stimuli crucial role plays the family of transient receptor potential (TRP) channels that belong to the nonselective cation channels permeable for calcium ions and responding to the chemical and physical stimuli. The present work describes the results of the most recent studies on the role of TRP channels in the pathophysiology of cough and airway hyperactivity including experimental models (cell culture and animal model) as well as molecular studies analyzing the association of TRP genes with asthma and bronchial hyperactivity. The summary implicates the potential of using TRP channels as targets for novel drug development attenuating cough and the development of airway hyperactivity in allergic diseases.

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, charakteryzującą się odwracalną obturacją oraz nadreaktywnością dróg oddechowych, które klinicznie manifestują się dusznością i kaszlem. Objawy te nasilają się w trakcie zaostrzeń choroby, w odpowiedzi na czynnik uczulający lub po infekcji wirusowej, co prowadzi do nadwrażliwości zakończeń nerwowych i zwiększonej ekspresji receptorów czuciowych w drogach oddechowych. Istotną rolę w odpowiedzi na bodźce ze środowiska odgrywa rodzina receptorów przejściowego potencjału TRP (ang. transient receptor potential) należące do rodziny nieselektywnych kanałów kationowych przepuszczających jony wapnia i reagujących na bodźce chemiczne i fizyczne. W pracy omówiono wyniki najnowszych badań nad rolą TRP w patofizjologii kaszlu i nadreaktywności dróg oddechowych z uwzględnieniem badań na modelu eksperymentalnym (hodowle komórkowe i model zwierzęcy) oraz badań molekularnych analizujących

związek genów receptorów TRP z astmą i nadreaktywnością oskrzeli. W podsumowaniu zasugerowano potencjalne możliwości wykorzystania receptorów TRP w opracowaniu nowych leków regulujących odruch kaszlowy i rozwój nadreaktywności dróg oddechowych w chorobach alergicznych.

Szczepankiewicz A.: Receptory TRP i ich rola w nadreaktywności dróg oddechowych w astmie. *Alergia*, 2014, 2: 37-38 

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, charakteryzującą się odwracalną obturacją oraz nadreaktywnością dróg oddechowych, które klinicznie manifestują się dusznością i kaszlem. Objawy te nasilają się w trakcie zaostrzeń choroby, wywoływanych najczęściej ekspozycją na czynnik uczulający lub w przebiegu infekcji wirusowej, co prowadzi do nadwrażliwości zakończeń nerwowych i zwiększonej ekspresji receptorów czuciowych w drogach oddechowych nasilając kaszel i świszczący oddech również w odpowiedzi na bodźce chemiczne takie jak dym papierosowy lub termiczne (zimne powietrze). Istotną rolę w odpowiedzi na bodźce ze środowiska odgrywa rodzina receptorów przejściowego potencjału TRP (ang. transient receptor potential), których ekspresję zaobserwowano m.in. w nerwach czuciowych dróg oddechowych [1-4], ale również na komórkach mięśni gładkich i nabłonkowych górnych i dolnych dróg oddechowych [5]. Kanały TRP należą do rodziny nieselektywnych kanałów kationowych przepuszczających jony wapnia i reagujących na bodźce chemiczne i fizyczne.

Receptory TRP

Rodzina receptorów TRP składa się z 28 białek podzielonych na 6 podrodzin ze względu na homologię sekwencji [6]), do których należą • TRPC (ang. canonical subfamily 7) • TRPV (vanilloid 6) • TRPM (ang. melastatin 8) • TRPA (ankyrin 1) • TRPP (polycystin 3) • TRPML (mucolipin 3) – przegląd w [7-9].

Kanały jonowe z rodziny TRP ulegają otwarciu w odpowiedzi na szereg bodźców chemicznych i fizycznych takich jak zmiany temperatury (gorąco lub zimno), zmiany potencjału błonowego i stres mechaniczny lub osmotyczny. Ponadto, dla różnych typów receptorów agonistami są różne substancje chemiczne: kapsaicyna dla TRPV1, mnetol dla TRPM8, akroleina dla TRPA1 jak wtórne przekaźniki sygnału w komórkach takie jak fosfatydyloinozitol lub metabolity kwasu arachidonowego [10-13]. W badaniach na modelu eksperymentalnym zaobserwowano, że agoniści receptorów TRPA1 i TRPV1 mogą wywoływać zapalenie neurogenne [3, 14, 15].

Niektóre z tych aktywatorów mogą również wzmacniać reakcje kanałów TRP na inne bodźce np. mediatory stanu zapalnego mogą obniżać stężenie kapsaicyny wymagane do aktywacji receptora TRPV1 [16]. Ponadto, wrażliwość receptorów TRP regulują również wewnątrzkomórkowe kaskady sygnału, przy czym fosforylacja przez kinazę białkową A (PKA) lub C (PKC) powoduje uwrażliwienie receptorów TRP, a defosforylacja przez fosfatazy białkowe zmniejsza wrażliwość na bodźce. Istotnym aktywatorem receptorów TRP są również cząsteczki pochodzenia wirusowego [17].

Badania na modelu eksperymentalnym

Badania na modelu zwierzęcym astmy wykazały, że późna reakcja alergiczna wywołana ekspozycją na alergen obejmuje aktywację neuronów czuciowych dróg oddechowych poprzez stymulację receptorów TRPA1, co prowadzi do skurczu oskrzeli [2].

W najnowszych badaniach na linii komórkowej neuroblastoma IMR-32 jako modelu neuronów czuciowych, wykazano, że zainfekowanie komórek wirusem HRV zwiększa

ekspresję receptorów TRP w neuronach [17], przy czym ekspresja receptorów TRPA1 i TRPV1 wzrosła w odpowiedzi na rozpuszczalne cząsteczki pochodzenia wirusowego, natomiast ekspresja receptora TRPM8 była największa po 48 godzinach od zainfekowania w odpowiedzi na replikujący wirus.

W badaniach nad korzystnym wpływem tiotropium na hamowanie objawów kaszlu w przebiegu astmy oraz przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc wykazano, że hamowanie kaszlu odbywa się przez blokadę receptorów TRPV1 (ale nie TRPA1) w neuronach czuciowych dróg oddechowych [18] niezależnie od aktywności antycholinergicznego tego leku.

Badania molekularne

Najnowsze wyniki badań genetycznych wskazują na związek funkcjonalnego polimorfizmu Ile585Val genu receptora waniloidowego TRPV1 z patofizjologią astmy, wykazano bowiem mniejsze ryzyko wystąpienia kaszlu i świszczącego oddechu u dzieci z astmą posiadających allel z waliną [19].

W analizie przeprowadzonej przez Smit i wsp. [20] wykazano związek 10 polimorfizmów genu TRPV1 z nocnym kaszlem u osób z grupy kontrolnej, przy czym 6 polimorfizmów wykazało związek ze zwykłym kaszlem, a 4 z kaszlem przewlekłym. W grupie pacjentów z astmą zaobserwowano związek 2 polimorfizmów genu TRPV1 ze zwykłym kaszlem. W tym samym badaniu haplotyp złożony z 7 SNPów genu TRPV1 wykazał asocjację z kaszlem nocnym u osób nie chorujących na astmę, natomiast haplotyp złożony z 9 polimorfizmów był związany ze zwykłym kaszlem.

W badaniach nad ekspresją genu TRPV1 w komórkach nabłonka oddechowego wykazano zwiększoną ekspresję u pacjentów chorujących na astmę, szczególnie na astmę ciężką w porównaniu z grupą kontrolną [21].

Badania typu knock-out

Odkrycie funkcji receptorów TRP było możliwe dzięki badaniom na modelu zwierzęcym, w którym wyłączono ekspresję określonego genu (tzw. knock-out genowy) i analiza powstałego fenotypu. Sel i wsp. [22] opracowali myszy knock-out genu TrpC6, który fenotypowo wykazywał upośledzoną reakcję zapalną w odpowiedzi na alergen, zmniejszenie eozynofilii w drogach oddechowych oraz stężenia IgE we krwi. U myszy pozbawionych genu TrpV1 obserwowano nasilenie zapalenia w drogach oddechowych oraz nadreaktywność oskrzeli po donosowym podaniu LPS [23, 24], natomiast myszy bez genu TrpM4 wykazywały zwiększoną aktywację komórek tucznych zależną od IgE, ostrą skórną reakcję anafilaktyczną i upośledzoną migrację komórek dendrytycznych zależną od chemokin (Vennekens 2007, Barbet 2008). W przypadku myszy z knock-outem genu TrpA1 obserwowano zmniejszenie stanu zapalnego w drogach oddechowych po ekspozycji na alergen oraz zmniejszoną produkcję śluzu i nadreaktywność na metacholinę [3].

Podsumowanie

Ostatnie lata obfitowały w badania nad rolą receptorów TRP w patogenezie wielu chorób człowieka [25]. Nowe strategie badawcze takie jak wyłączenie genów poszczególnych receptorów oraz selektywne narzędzia farmakologiczne pozwoliły na określenie funkcji receptorów TRP, co może w przyszłości pomóc w opracowaniu nowych leków regulujących ich działanie. Trwają badania kliniczne nad możliwością zastosowania

antagonistów receptorów TRP, między innymi TRPV1, TRPM8 i TRPV3, w terapii szeregu chorób, w tym alergicznego nieżytu nosa (antagonista receptora TRPV1) [26].

Mimo znacznego postępu jaki dokonał się w zrozumieniu funkcji receptorów TRP nadal istnieje wiele niewiadomych. Zrozumienie mechanizmów działania receptorów TRP utrudnia brak selektywnych środków farmakologicznych i swoistych przeciwciał służących wykrywaniu ich w komórkach *in vivo*, zwłaszcza chorobach układu oddechowego takich jak makrofagi i komórki nabłonka. Odkrycie roli i mechanizmu działania poszczególnych receptorów TRP w płucach stwarza nadzieję na wykorzystanie ich jako cząsteczek docelowych dla nowych leków w astmie. □

Pracę nadesłano 2014.05.15
Zaakceptowano do druku 2014.05.25

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)