



Dr n. med.
Beata Narożna

Pracownia Badań
Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii
Klinicznej

Kierownik Pracowni:
Prof. dr hab. n. med.
Aleksandra
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Dr hab. n. med.
Irena Wojsyk-Banaszak

Rola TRPV1 w chorobach alergicznych

The importance of TRPV1 in allergic diseases

S U M M A R Y

The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) is a non-selective cationic channel, activated by high temperature, low pH and several chemical substances, such as capsaicin. It was originally described as a receptor found in airway sensory nerves, where it is responsible for the sensations of pain and heat. However, numerous studies have proven that it can be found in a much wider group of cells, including the airway epithelium and airway smooth muscle cells, where it may be responsible for the release of inflammatory mediators and the hyperresponsiveness of the airways. This paper focuses on the studies that describe the role of TRPV1 gene in allergic diseases.

Receptor waniloidowy przejściowego potencjału 1 (TRPV1) jest nieselektywnym kanałem kationowym, aktywowanym przez wysoką temperaturę, niskie pH oraz niektóre substancje chemiczne, m.in. kapsaicynę. Pierwotnie został opisany jako receptor odpowiedzialny za odczucia gorąca i bólu, znajdujący we włóknach nerwów czuciowych. Liczne badania udowodniły jednak, iż występuje on w znacznie szerszej grupie komórek, w tym m.in. w komórkach nabłonka i mięśni dróg oddechowych, gdzie może być odpowiedzialny za uwalnianie mediatorów stanu zapalnego i reakcję nadreaktywności. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd doniesień dotyczących roli genu TRPV1 w chorobach alergicznych.

Narożna B.: Rola TRPV1 w chorobach alergicznych. *Alergia*, 2022, 4; 20-21

Podczas zaostrzenia astmy oskrzelowej u pacjentów obserwuje się nadreaktywność dróg oddechowych: czynniki zewnętrzne, takie jak aerozole, silne zapachy i gwałtowne zmiany w temperaturze mogą powodować kaszel i świszczący oddech [1]. Jedną z hipotez wyjaśniających to zjawisko jest wystąpienie nadekspresji receptorów odpowiedzialnych za percepcję czynników chemicznych i fizycznych. Jednym z takich receptorów jest gen TRPV1 - receptor waniloidowy przejściowego potencjału typu 1 (ang. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1), za którego odkrycie w 2021 roku David Julius i Ardem Patapoutian otrzymali nagrodę Nobla [2].

Chociaż głównym zadaniem tego białka jest reakcja na bodźce zewnętrzne, takie jak temperatura i pH, to ostatnie badania wskazują, iż może ono również odgrywać istotną rolę w regulacji funkcjonowania komórek układu odpornościowego poprzez stymulację produkcji mediatorów stanu zapalnego [3]. TRPV1 pełni także istotną rolę w sygnalizacji wapniowej, będącej podstawą aktywacji wielu typów komórek i która wydaje się mieć związek z mechanizmem obronnym dróg oddechowych w postaci kaszlu [4-7]. Szeroki zakres funkcji tego białka spowodował, iż stało się ono przedmiotem licznych badań dotyczących patogenezy chorób dróg oddechowych i chorób alergicznych.

Gen TRPV1

Gen ten znajduje się na chromosomie 17 i koduje białko będące nieselektywnym kanałem kationowym z rodziny białek kanałów jonowych TRP, którego głównym zadaniem jest reakcja na bodźce zewnętrzne. TRPV1 reaguje na szeroki zakres czynników fizycznych i chemicznych, m.in. wysoką temperaturę (powyżej 42°C), niskie zewnątrzkomórkowe pH (<6), stres mechaniczny i osmotyczny oraz różne substancje chemiczne (głównie waniloidy, w tym kapsaicynę) [8-10].

TRPV1 występuje głównie w neuronach, chociaż liczne badania wykazały, iż ulega on ekspresji także w innych typach tkanek i komórek, w tym komórkach nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych, komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych, fibroblastach oraz na powierzchni limfocytów T [11-13].

W genie TRPV1 zidentyfikowano kilka polimorfizmów, które mogą mieć związek z występowaniem chorób alergicznych. Najczęściej opisywany polimorfizm rs8065080 (Ile585Val, substytucja izoleucyny na walinę w pozycji 585) w genie TRPV1 co prawda nie wykazuje bezpośredniego związku z występowaniem astmy, ale wykryto jego asocjacje z ryzykiem występowania świszczącego oddechu i kaszlu u dzieci z astmą [14]. Dodatkowe badania funkcjonalne tego SNP w linii komórkowej wykazały, iż komórki z wariantem Ile585 charakteryzowały się zwiększoną produkcją jonów wapnia w odpowiedzi na temperaturę i kap-

Słowa kluczowe:
astma, gen, kanał jono-
wy, stan zapalny, nadre-
aktywność oskrzeli

Key words:
asthma, gene,
ion channel,
inflammation, airway
hyperresponsiveness



saicynę niż komórki wariantu Val585. Substytucja izoleucyny na walinę powoduje więc 20-30% osłabioną funkcję TRPV1 jako kanału jonowego. Inna grupa badawcza wykazała z kolei związek dwóch polimorfizmów w obrębie 3'UTR genu TRPV1 (rs4790521 i rs4790522) z astmą dziecięcą w populacji chińskiej [15].

Rola TRPV1 w astmie

Głównym aktywatorem TRPV1 jest kapsaicyna – związek odpowiedzialny za ostrość papryczek chilli. Pacjenci chorzy na astmę po kontakcie z kapsaicyną częściej kaszlą i występuje u nich skurcz oskrzeli [16, 17]. Co ciekawe, stan zapalny towarzyszący zaostrzeniom astmy charakteryzuje się podwyższoną temperaturą dróg oddechowych, obniżonym pH i zwiększoną produkcją metabolitów kwasu arachidonowego, będących mediatorami stanu zapalnego [18-20]. Wszystkie z wymienionych czynników powodują aktywację receptora TRPV1, co sprawia, iż stał się on przedmiotem wielu analiz i eksperymentów dotyczących patofizjologii astmy.

Badania nad nabłonkiem dróg oddechowych uzyskanym w procesie bronchoskopii wykazały, iż gen TRPV1 ulega ekspresji w tym typie komórek zarówno na poziomie mRNA, jak i białka [21].

U osób z astmą ciężką zauważono istotnie wyższą ekspresję TRPV1 w porównaniu do pacjentów z astmą umiarkowaną i osób zdrowych.

Z kolei eksperymenty z wykorzystaniem pierwotnych linii komórkowych nabłonka potwierdziły, iż kanał ten jest w pełni funkcjonalny: inkubacja z kapsaicyną doprowadziła do uwolnienia mediatorów stanu zapalnego, a redukcja zewnątrzkomórkowego pH spowodowała zmiany w potencjale błonowym. Autorzy badania zauważyli również zależność pomiędzy dawką kapsaicyny, a stężeniem interleukiny 8 (IL-8). Interleukina ta może powodować utrzymującą się nadwrażliwość mechaniczną receptorów bólowych stąd też hipoteza, iż aktywacja kanału TRPV1 w nabłonku dróg oddechowych może spowodować sensytyzację neuronów sensorycznych dróg oddechowych, a w rezultacie - nadreaktywność i kaszel [22]. Badacze zaobserwowali również częściowe odwrócenie aktywności TRPV1 za pomocą kapsazepiny, antagonisty receptora, co stanowi obiecujący punkt zaczepienia dla poszukiwania nowych leków.

Badania roli TRPV1 w mysim modelu astmy przewlekłej wykazały natomiast, iż zastosowanie zarówno siRNA wyciszającego mRNA TRPV1, jak i kapsazepiny (antagonisty TRPV1) powoduje redukcję stanu zapalnego, jak i nadreaktywności dróg oddechowych i częściowe odwrócenie remodelingu [23].

Ponadto, badacze zaobserwowali, iż inhibicja TRPV1 spowodowała również zmniejszenie ekspresji cytokin Th2: interleukin 4, 5, 13, 33, 25 i TSLP. Praca ta pokazuje więc, iż niekoniecznie celem terapeutycznym musi być białko kanału, ale może być to także mRNA, co zwiększa potencjalne możliwości terapeutyczne.

Rola TRPV1 w AZS

Jednym z głównych objawów atopowego zapalenia skóry (AZS) jest świąd spowodowany przez uwalnianie

histaminy przez komórki tuczne. Histamina odpowiedzialna jest za ekscytację pewnej grupy neuronów sensorycznych, które posiadają receptor TRPV1, prawdopodobnie kluczowy w odczuwaniu świądu [24]. Badacze założyli więc, że skoro TRPV1 może być także aktywowany przez produkty metabolizmu lipooksygenazy, to histamina nasila tę reakcję [25].

Dzięki hodowli komórkowej neuronów sensorycznych zidentyfikowano mechanizm, w którym to histamina wzmacnia przewodnictwo neuronów, a podanie antagonisty receptora TRPV1 (kapsazepiny) i inhibitorów szlaku lipooksygenazy i fosfolipazy A2 częściowo odwraca ten proces.

Dalsze badania na modelu zwierzęcym wykazały, iż histamina nasila sygnalizację wapniową; reakcja ta jest nieobecna u myszy z delecją genu TRPV1. Podanie podskórne histaminy zwierzętom laboratoryjnym spowodowało u nich świąd i wzmożone drapanie (o zauważalnie mniejszym nasileniu w przypadku myszy z delecją), które to z kolei udało się zredukować przez podanie blokera TRPV1.

Jeden z antagonistów TRPV1 – asivatrep - przeszedł także pozytywnie badania kliniczne 3 fazy u pacjentów z AZS [26]. Preparat był podawany w formie maści, a jego działanie spowodowało istotne zmniejszenie objawów po ośmiu tygodniach stosowania. U pacjentów nie zaobserwowano też niepożądanych reakcji na lek, co wskazuje na wysokie bezpieczeństwo tej substancji.

Rola TRPV1 w ANN

Receptor waniloidowy stał się także przedmiotem badań w alergicznym nieżycie nosa (ANN). Zastosowanie kapsaicyna, olwanilu i anandamidu u osób chorych na ANN wykazało świąd i wyciek z nosa jedynie w trakcie sezonu alergicznego – poza sezonem objawy te nie wystąpiły. Prawdopodobnie ekspozycja na alergen stymuluje odpowiedź TRPV1 [27]. W innej pracy zbadano wpływ blokera TRPV1 (SB-705498) u pacjentów chorych na ANN: preparat był podany w postaci płynu do irygacji. Nie przyniósł on jednak poprawy jeśli chodzi o redukcję symptomów [28]. Być może należałoby zmodyfikować postać podania leku.

Podsumowanie

Nadreaktywność dróg oddechowych, charakteryzująca się podrażnieniem układu oddechowego, kaszlem i skurczem oskrzeli to jeden z głównych objawów astmy, a świąd w przypadku kontaktu z alergenem towarzyszy AZS i ANN. Przytoczone prace wskazują, iż kanał jonowy TRPV1 może mieć istotny udział w procesie powstawania nadreaktywności i świądu w odpowiedzi na czynniki fizyczne i chemiczne, a także ma wpływ na rozwój stanu zapalnego. Może więc stanowić obiecujący biomarker oraz cel terapii w chorobach dróg oddechowych. Badania dotyczące antagonistów receptora TRPV1 mogą być pomocne zarówno w zrozumieniu roli tego receptora w patofizjologii chorób alergicznych, jak i opracowaniu nowych metod terapeutycznych, ukierunkowanych na to białko.

Prace nadesłano

22.09.2022

Zaakceptowano do

druku 30.09.2022

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.