ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: http://www.researchgate.net/publication/275944287

A leukotrién-, kortikoszteroid-, béta-adrenerg- és muszkarinreceptorok légzőrendszerbeli eloszlása

ARTICLE · JULY 2014

CITATION
1

READS
16

1 AUTHOR:

Paula Herke
Ambulance of Lung Diseases, Szigetszentm…

36 PUBLICATIONS **2** CITATIONS

SEE PROFILE

Available from: Paula Herke
Retrieved on: 14 November 2015

Dr. Herke Paula

A leukotrién-, kortikoszteroid-, béta-adrenerg- és muszkarinreceptorok légzőrendszerbeli eloszlása

Az inhalációs terápia kulcskérdése, hogy a belélegzett gyógyszer arra a területre jusson, ahol talál olyan receptort, amelyhez kapcsolódva – annak ligandjává válva – a tüdőben zajló gyulladásos folyamatok valamelyik szintjén beavatkozhasson a jelátviteli rendszerbe. A cél lehet a különböző gyulladásos kaszkádok kialakulásának fékezése, de a már kialakult gyulladás tüneteinek, az akut események intenzitásának csökkentése is. A sikeres terápiához a minőségi hatóanyagon és eszközön kívül tehát szükség van a terápiás célterület meghatározására is, aminek igen fontos eleme a különböző típusú receptorok térbeli és sűrűségbeli eloszlása.

Kulcsszavak: RECEPTOR, DENZITÁS, LEUKOTRIÉN, GLÜKOKORTKOID, β_2-RECEPTOR, NEURONÁLIS ÉS NEM NEURONÁLIS ACETILKOLIN

Jelen munka a szakirodalomban fellelhető adatok alapján két témát szeretne tisztázni. Egyrészt szól a tüdőben található, a jelenlegi pulmonológiai gyakorlatban már terápiás célpontul szolgáló négy receptor lokalizációjáról; másrészt tisztázni próbálja, hogy csupán marketing célú, vagy valódi jelentőséggel bír a különböző jelátviteli rendszerek részét képező receptorok denzitásának számszerű összehasonlítása adott légúti szakaszon. Elöljáróban szeretném egyértelművé tenni, hogy mind az asthma bronchiale, mind a COPD kezelése tüneti terápia. Nem tisztázott molekuláris szinten, így nem is befolyásolható az a pillanat, amikor adott genetikai tulajdonságokat hordozó egyénben valamilyen hatás, környezeti ártalom gyulladást hoz létre, ezzel befolyásolja a jelátviteli folyamatokat, módosítja a génexpressziót és végső soron a szöveti szerkezetet.

Receptorokról általában[1,2] (1. ábra)

Az *extracelluláris receptorok* a ligand kötése után a ligand közvetítette jelet a sejt belseje felé továbbítják. A cél lehet a sejtmag, ahol valamilyen gén transzkripciójára hatnak, de igen gyakran egy, a citoplazmában már meglévő fehérje felhasználásával, foszforilációs kaszkádon keresztül egy célenzim aktivációja következik be (2. ábra).

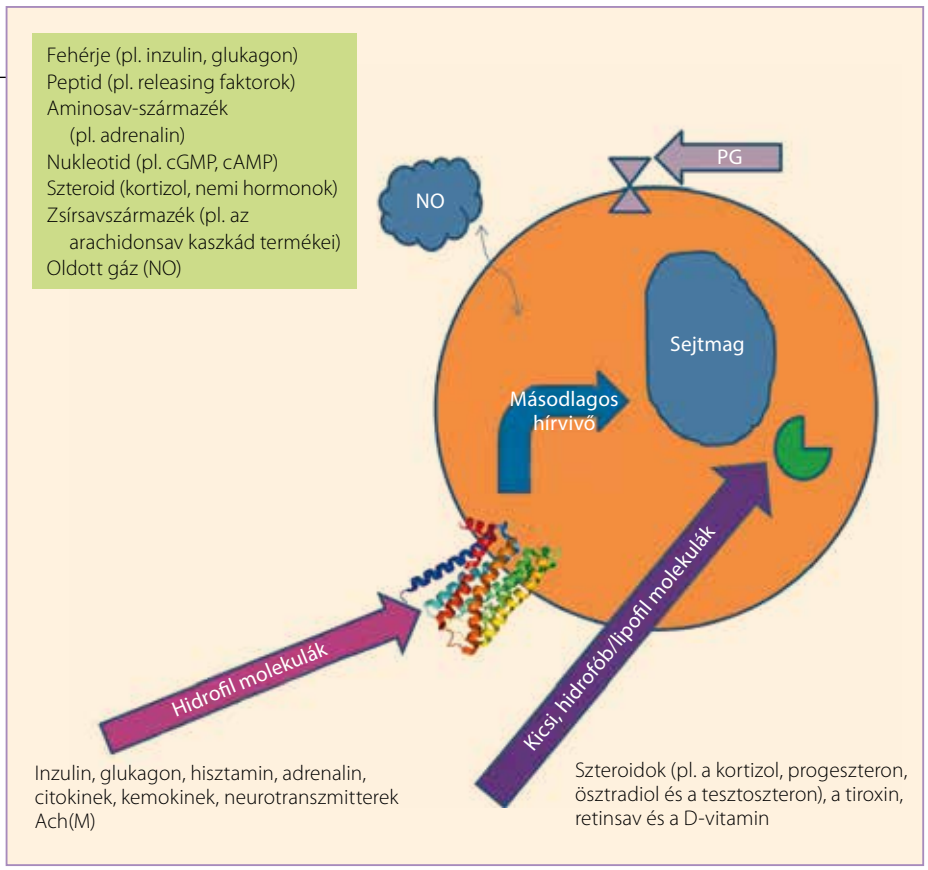
Fajtái:

- ***Ioncsatorna-receptorok.*** Aktiváció hatására az ioncsatorna receptorok kinyílnak és ionok áramlanak rajtuk keresztül. Ilyen például az acetilkolin nikotinreceptora.
- ***7-transzmembrán receptorok.*** 7-TM – mivel hétszer szelik át a sejtmembránt. G-fehérjéhez kapcsolt receptoroknak (G-protein-coupled receptors – GPCR) is nevezik őket. Az adrenalin, prosztaglandinok, tromboxánok, hisztamin, acetilkolin (M), kemokinek, bradikinin receptorai mellett több száz más ligand receptora is idetartozik.
- ***Enzimhez kötött receptorok:*** „áthidalják" a membránt. Ligand kötődésekor enzimatikus aktivitás hatására a jelátviteli kaszkád beindul. Vagy az intracelluláris doménjük rendelkezik saját enzimatikus aktivitással, vagy kapcsolódnak egy intracelluláris enzimhez.

Az *intracelluláris receptorok* a citoplazmában úszva „várják" a sejtmembránon átjutó jelmolekulát, pl. egy szteroidot. A receptor önmagában azért nem aktív, mert egy inhibitor fehérjével képez komplexet, ami meggátolja a sejtmagba való bejutást. Ez a ligand kötésekor leválik a receptormolekuláról és így az új komplex képes lesz átjutni a maghártyán, ott a DNS kettős spiráljához kötődni, ezzel aktiválni annak bizonyos génjeit. A transzaktivációnak nevezett folyamat következménye végső soron valamilyen válaszfehérje/enzim/peptid szintézise lesz a citoplazmában. Szemben az extracelluláris receptorokon zajló folyamatokkal, ez időigényes folyamat: a biológiai válasz órák, napok múlva következik be. Maguk a jelképző molekulák is hosszan vannak jelen a szervezetben – általában valamilyen fehérjéhez kötődve keringenek és „lassan" eliminálódnak – ezzel a válaszreakció is „elnyúltabb". Emellett kétfázisú is: az először aktivált gének termékei között vannak olyanok, melyek szintén képesek behatolni a magba, ahol más gének transzkripcióját indítják be (3. ábra).

Szakorvosi Rendelőintézet, Szigetszentmiklós

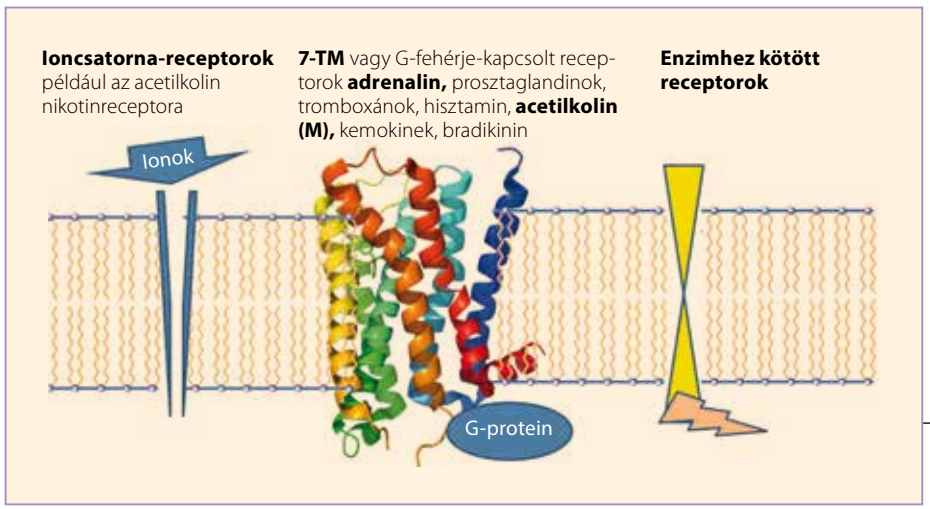
1. ábra. A receptorhoz kötődő szignálmolekula: a ligand



Az asthma bronchiale és a COPD inhalatív terápiájában célpontul szolgáló receptorok és funkciójuk, légzőrendszeri eloszlásuk a szakirodalom szerint

A légzés szabályozásában a szimpatikus és paraszimpatikus idegek egymással ellentétes feladatot látnak el. A paraszimpatikus tónus fokozódása (kolinerg rendszer) vagy a szimpatikus aktivitás csökkenése (adrenerg rendszer) a hörgők szűkületéhez és a gyulladásos folyamatok erősödéséhez vezet.[3,4] Az obstruktív légúti betegségek kezelésében részben hörgőtágításra, részben a gyulladás csökkentésére törekszünk. Célreceptoraink a béta-adrenerg, a muszkarin típusú kolinerg, a cys-leukotrién és a szteroidreceptorok. Az első három a 7-TM, azaz G-fehérjéhez kapcsolt receptorok csoportjába tartozik. A szteroidreceptorok a citoplazmában, illetve intranukleárisan „úsznak", de vannak membránhoz kötöttek is.

A *leukotriének* számos gyulladásos megbetegedés mediátorai. A *leukociták citoplazmájában*, a membránfoszfolipidekből keletkeznek az ismert arachidonsav-kaszkád során. Az instabil LTA_4 két irányban is átalakulhat. A keletkezett termékek kijutnak az extracelluláris térbe, megcélozva egy *másik* szerkezeti (epiteliális, endoteliális, simaizom) vagy gyulladásos *sejt külső plazmamembránján lévő receptort.* Az LTB_4-nek elsősorban a neutrofil granulociták toborzásában, így többek között a COPD patofiziológiájában van szerepe. A ciszteinil-leukotriéneknek (LTC_4, LTD_4, LTE_4) az eozinofil gyulladásban, a későbbiekben pedig az asztmás remodellingben van szerepük. A ciszteinil-leukotriének (Cys-LT) is több receptorhoz csatlakozhatnak, így a $CysLTR_1$ az elhúzódó hörgőgörcsöt és a légutak ödémáját közvetíti,



2. ábra. A receptorok általános felépítése. Extracelluláris receptorok

a *CysLTR*$_2$ a vaszkuláris permeabilitást és a fibrózist mediálja. A CysLTR$_1$ expressziója fokozott asztmában, főleg az aszpirintúlérzékeny formákban és krónikus rinoszinuszitiszben.[6] Antagonistáinak adását hasznosnak találták a β_2-adrenoreceptor-agonistákra való válaszkészség fokozásában. Az antileukotriéneket *szisztémásan* adagolják (4. ábra).

A leukotriénreceptorok (LTR) lokalizációja[7,8]

A CysLT$_1$ receptorokat döntően a légúti simaizmokon mutatták ki. Lényegesen kisebb számban megtalálhatók a légúti makrofágokon is. Az LTR-antagonistáknak a szteroidokénál jelentősen kisebb gyulladáscsökkentő hatása alapján gondolják, hogy a légutakban a simaizmokon kívül nagyon kevés LTR található. Kimutathatók ezen kívül a perifériás vérben: az eozinofil fehérvérsejteken és a monocitákon. Egyéb szövetekben relatíve kevés cys-LTR$_1$ van.

Cys-LTR$_2$ is van a tüdőben, a perifériás vérben az eozinofil fehérvérsejteken és a monocitákon. Jelentős számban van az agyban, a mellékvesében, szívben az erek endoteljében, de funkciója és disztribúciója még nem tisztázott. Szezonális allergiás rinitiszes betegek orrnyálkahártyájában egyaránt van cys-LTR$_1$ és Cys-LTR$_2$.

Szteroidreceptorok

A terápiában használt glükokortikoidok genomikus (lassú) és nem genomikus (gyors) hatását egyaránt kihasználjuk számos krónikus gyulladás és exacerbációjuk, de akut állapotok: status asthmaticus, allergia vagy sokk kezelésére is. A két hatás egymáshoz viszonyított aránya készítményenként eltérő lehet. Gyulladáscsökkentő hatásuk nagyobb részben a transzkripció gátlásán keresztül (transzrepresszió), míg a kezeléssel összefüggő mellékhatások nagy része a géntranszkripció aktiválásán (transzaktiváció) keresztül jön létre.[9]

A szteroidok hatása lehet direkt és permisszív. Permisszív hatás: a glükokortikoid önmagában nem idézi elő az adott hatást, de kialakulásához feltétlen szükséges a jelenléte. Elengedhetetlen jelenlétük többek közt a katekolaminok bronchodilatátor hatásához.

A mellékvesekéreg hormonjai és mesterséges analógjai két különböző típusú receptorhoz is kötődhetnek. Az *I. típusú = mineralokortikoidreceptor* (pl. vesében, nyálmirigyben, vastagbélben, agyban): nagy affinitással köt mineralo- és glükokortikoidokat. A *II. típusú = glükokortikoidreceptor* (pl. májban, izomban): nagy affinitással köt glükokortikoidokat. A limbikus rendszerben elhelyezkedő nagyszámú glükokortikoid receptor részt vesz a szabályozásban (negatív visszacsatolás). *Ezen belül* a GR-α köti a glükokortikoidokat és aktiválja a DNS-t, a GR-β a DNS ugyanazon kötőhelyéhez kapcsolódik, de nem aktiválja a DNS-t. A GR-β-nak szerepe lehet az asztmában észlelt szteroidrezisztenciában.

Lokalizáció és disztribúció a légzőrendszerben

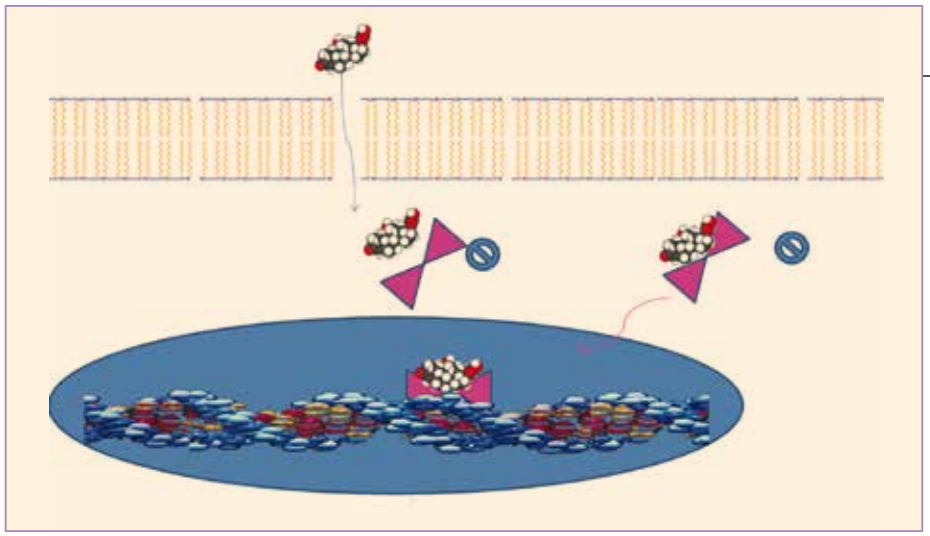
GR valamennyi légúti sejtben kifejeződik.[7] Adcock és mtsai egészséges és asztmás tüdőben a GR-t azonos eloszlásban találtak. Legnagyobb koncentrációban az alveolusok falában, a bronchiális erek endoteliumában és simaizmában volt. Valamennyivel kevesebb volt a légutak epitéliumában és simaizmaiban. Megtalálható a masztocitákon, a bazofil, neutrofil és eozinofil granulocitákon, a limfo- és monocitákon, a makrofágokon. A glükokortikoidok gátolják ezekből a sejtekből a cito-és kemokinek és egyéb gyulladásos mediátorok felszabadulását.[10]

Az inhalációs glükokortikoidok (ICS) bronchiális erekre gyakorolt vazokonstriktor hatása

A bronchiális erekben (tehát a légcserében nem részt vevő, konduktív területek artériás vérellátását biztosító erekben) az áramlást (Q_{aw}) alapvetően a bronchiális simaizomzat tónusa határozza meg. Az ICS-ek nem genomiális, gyors hatásmechanizmussal (30–60 percen belül) vazokonstrikciót okoznak és így csökken a bronchiális véráramlás. A hatás valószínűleg az α_1-adrenerg receptorok gátlásán át jön létre. A tapasztalat az, hogy asthma bronchialés betegek körében emelkedik a Q_{aw}, valószínűleg a gyulladás miatti vazodilatáció és az új erek képződése miatt. Az ICS-ek gyors, dózis- és hatóanyagfüggő Q_{aw}-t csökkentő hatását mind asztmásokon, mind egészségeseken igazolták.Az effektus nagyobb volt asztmában, mint az egészséges tüdőben.[11–13]

Adrenerg/adrenoreceptorok[14]

A különböző típusú adrenoreceptorok (α_1, α_2, β_1, β_2, β_3) eloszlása a szervezetben egyébként sem egyenletes, hormonhatásra (pajzsmirigy és női hormonok) pedig számuk változik. A humán légutakban és a tüdőparenchimában döntő, kiemelkedő szerepe a β_2-receptoroknak van, de jelentős mennyiségű a β_1 is. Állatkísérletes adatok a különböző fajokban ettől eltérő eloszlást mutatnak.[15] A β_1: a szívizomban van többségben. A működést fokozza. COPD-ben szerepe lehet a remodellingben.[16] β_2: bronchusban,



3. ábra. *A receptorok általános felépítése. Intracelluláris receptorok*

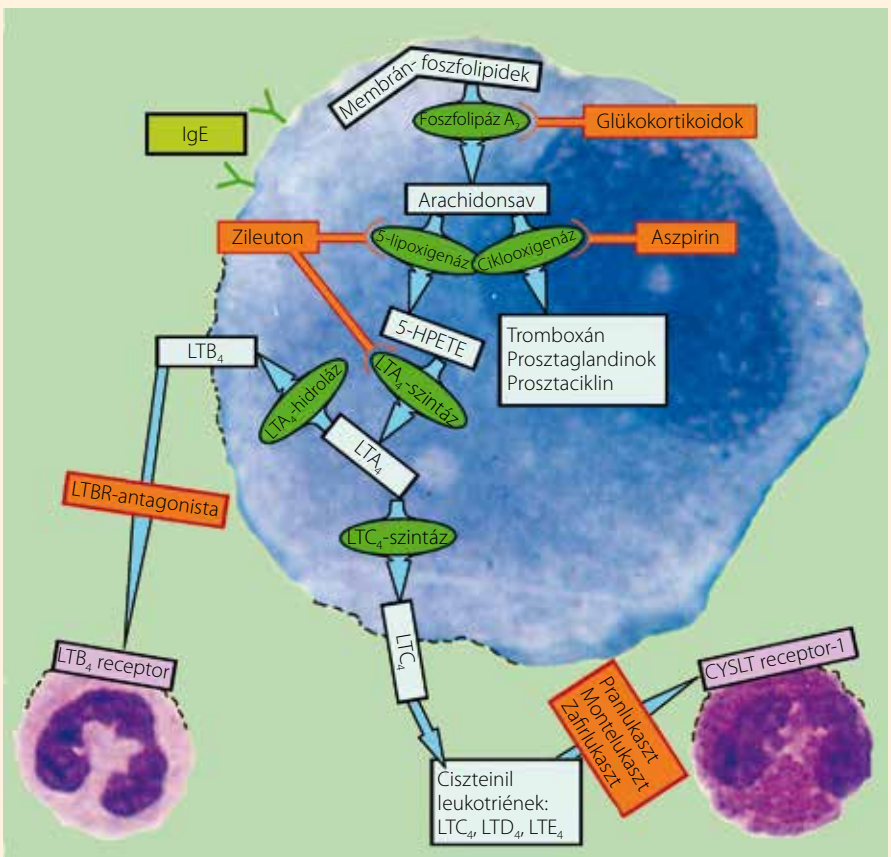
uterusban dominál. *Ingerlésre az izom ellazul.* β_3: eloszlása fajra specifikus. Specifikus agonistája kutyában bronchodilatátor, de nem hat emberben, tengerimalacban vagy birkában.[17] Dominálóan a bőr alatti zsírszövetben van. A lipolízist fokozza.

A β_2*-receptorokat* ADRB2-nek is jelölik a szakirodalomban. Ezeknek a transzmembrán fehérjéknek az extracelluláris végéhez kötődnek mind az agonisták, mind az antagonisták. Az intracelluláris végük kötődik a G-proteinhez. Az agonista kapcsolódása indítja be a cAMP közvetítésével a bronchodilatációt, fokozza a mukociliáris transzportot vagy gátolja a masztocitákból a mediátorfelszabadulást. Emellett a fő útvonal mellett egyéb messengerek közvetítésével is kialakulhat a β_2-agonistákra jellemző hatás.[18,19]

Jellemző lokalizációjuk:[20] légúti (bronchiális + alveoláris) simaizomsejtek, bronchiális epitelsejtek, alveoláris II típusú epitel, érendotel, fibroblasztok, vázizomzat sejtjei. Nem dominálnak, de jelen vannak a szívizomban is. Itt az összes adrenoreceptor 10–50%-át képezik.[21]

A β_2-agonisták aktiválhatják közvetlenül a receptort (salbutamol), beléphetnek egy membrándepotba (formoterol), vagy kapcsolódhatnak egy járulékos receptorspecifikus kötőhelyhez (salmeterol). A különböző hatásmechanizmus miatt eltérő a simaizom-relaxáció kinetikája.[22]

A rövid (SABA) és hosszú hatású (LABA) inhalációs β_2-agonisták alkalmazásakor tolerancia alakul ki, melyet szteroid adásával próbálják befolyásolni. A tanulmányok alapján a kortikoszteroidok fokozzák az ADRB2 expresszióját (magyarán több lesz), kö-



4. ábra. *Az antileukotriének hatáspontjai*[5]

vetkezésképp mérséklik az agonisták tartós (2 hét már annak számít) adagolása során fellépő deszenzitizációt és toleranciát. Vica versa: a LABA felerősíti a kortikoszteroid gyulladáscsökkentő hatását.[14,23] January és mtsai úgy találták, hogy a salbutamol és a parciális agonista salmeterol deszenzitizációs és internalizációs hatása kisebb, mint az adrenaliné. Valószínűleg azért, mert ritkábban indítják be a receptor foszforilációját. Konkrétan a béta$_2$-adrenoceptor kináz/béta-ARK foszforilációjáról van szó, mert a cAMP-dependens protein-kináz (PKA) által mediált foszforiláció ugyanolyan mértékű, mint az adrenalinnál.[24]

Az adrenerg receptorok kódját tartalmazó gének az 5. kromoszómán találhatók. Polimorfizmusuk jelentősen befolyásolja a beteg asztmáját, a hörgtágítóra adott választ és az egyes népekben eltérő „génmintázatot" hoz létre.[25–27] COPD akut exacerbációjában az ADRB2 gén haplotípusok az obstrukció mértékét befolyásolták, és nem közvetlenül a salbutamolra adott választ.[28]

A β_2-receptorok légúti eloszlása.[29,30,31] Gyakran találkozunk tényként azzal az adattal, hogy a „légutakban" vagy a bronchiális simaizmokban egyenletesen magas a β_2-receptorok száma; tehát centrálisan és perifériásan is, konkrét hörgőgeneráció megjelölése nélkül. A receptorok feltérképezése újra reneszánszát éli. Az új adatok kiegészítik, de egyben meg is erősítik az előbbi állítást. Minneman és mtsai[31] 1979-ben *patkányban* vizsgálták a β_1:β_2 arányt. Szívben 83:17, tüdőben 15:85, agykéregben 81:19, cerebellumban 15:85, hippocampusban 81:15, dienkefalonban 71:29 volt az arány. Abszolút számot nézve az agyban a β_2-receptorok eloszlása sokkal egyenletesebb volt, mint a β_1-receptoroké. Johnson több munkájában[14,22,32] kifejti, hogy a β_2-adrenoceptorok nagy mennyiségben jelen vannak a légutakban, kiváltképp a légúti simaizomzatban. Barnes és munkatársai[33] a tüdő egész területén jelentős mennyiségű β-receptort írtak le. A legmagasabb koncentrációban a bronchiolusok simaizomzatában volt és valamennyivel kevesebbet találtak a nagy légutak simaizmaiban. Ugyancsak volt a légúti epiteliumban, a szubmukóza mirigyeiben és a vaszkuláris simaizmokban. Erősen jelzett az alveoláris fal, a II. típusú pneumociták. A kapillárisok endotelsejtjein és az I. típusú pneumocitákon lévő receptorok feladata pontosan nem ismert. Az alveoláris sejteken lévő ABRD2 Mutlu és mtsai szerint a clearance-folyamatok szabályozásában játszik szerepet.[34] *Humán* vizsgálatok alapján[15,35] a *tüdőparenchimában a* β_1:β_2 *= 1:2.* Ikeda és mtsai 2012-ben[16] nemdohányosok műtéti specimenjéből, *ép tüdőrészletből* (opus tüdőtumor miatt) végeztek receptordenzitási vizsgálatokat. A betegek nem kaptak a műtét előtt legalább 2 hónapig sem béta-agonista, sem kolinerg-antagonista kezelést. A humán bronchus és tüdő β_2-*adrenoceptorok* száma a periféria fele nőtt: *segment bronchus < subsegment bronchus < tüdőparenchima.* β_1-adrenoceptorokat szintén találtak a tüdőparenchimában, de a bronchusokban nem.

1. táblázat. A neuronális és nem neuronális Ach közötti különbség[39]

	Neuronális	**Nem neuronális**
Keletkezés helye	Idegvégződések	Valamennyi sejt
Tárolás	Vezikulumokban	Citoszol
Felszabadulás	Szakaszosan	Folyamatosan
Receptorok	Egyenetlen eloszlásban: „hot spots"	Egyenletesen a szervezetben
Hatás	Rövid	Folyamatos
Elimináció	Gyors	Lassú

Kolinerg receptorok

Az *acetilkolin* (Ach) az élővilágban igen elterjedt átvivőanyag. Kolinból, egy acetát gyök kapcsolódásakor szintetizálódik az acetiltranszferáz enzim segítségével. Az idegvégződések vezikulumaiban tárolódó Ach az intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedésekor kiürül a szinaptikus résbe, ahol kolinerg receptorokhoz kötődik, depolarizálja a posztszinaptikus membránt, majd acetilkolin-észteráz hatására 0,15 s alatt elbomlik. A paraszimpatikus idegrendszerben szerepe közismert. A légzőrendszerben paraszimpatikus hatásra szűkülnek a hörgők és fokozódik a nyákszekréció. A centrális és a perifériás idegrendszer kolinerg szinapszisainak működése és receptorai nem különböznek. A nem neuronális Ach kutatása, amelynek fontos szerepe van a COPD patofiziológiájában, az utóbbi két évtizedben vált jelentőssé.[36–38] A két rendszer között van néhány alapvető különbség[39] (1. táblázat).

Az acetilkolinnak alapvetően kétféle receptora van: a nikotinos és a muszkarinos. Mindkettőn belül több alcsoportot különböztetünk meg. *Nikotinos acetilkolin-receptoroknak* nincs jelentősége az obstruktív légúti betegségek kezelésében. Pentamer molekulák. Alegységei (2α, egy β, γ (a vázizmokban: ε) és δ együtt ioncsatornát

alkotnak. A nikotinos AchR aktivációjakor megemelkedik a sejten belüli kalciumszint. A megnövekedett intracelluláris kalciumszint egy bonyolult kaszkádot indít be. *Centrális hatásuk kevéssé ismert,* de szerepet játszanak a szinapszisok képzésében, az axonnövekedésben, a neurotranszmisszió preszinaptikus szabályozásában. A memóriazavarok és a neurodegeneratív kezelésnek terápiás célpontjai lehetnek. A több altípust is felvonultató neuronális típusú nikotinos AchR megtalálható a perifériás idegrendszer ganglionjaiban és a mellékvesevelőben is. Az izom típusú nikotinos AchR a harántcsíkolt izmokra jellemző. A *muszkarinos acetilkolin-receptoroknak* is van centrális idegrendszeri funkciója, gátlásuk tudatzavart okoz. Részt vesznek a rövid távú memória fenntartásában, diszfunkciójuknak szerepe van a parkinsonizmus kialakulásában. A légutakban a kolinerg idegek a bronchiális tónust és a mucus-szekréciót szabályozzák. A muszkarinreceptor-antagonisták, azaz paraszimpatolitikumok vagy kolinolitikumok működése posztszinaptikus gátláson alapul.

Muszkarinos acetilkolin-receptorok.[40-42] G-protein kapcsolt, 7TM receptorok, azaz van három extracelluláris és 3 intracelluláris hurokjuk. A ligandok az extracelluláris hurkokból kialakult kötőhelyhez kapcsolódnak. A harmadik intracelluláris huroknál többféle G-proteinhez kötődhetnek, és ettől függően ugyanolyan típusú receptornál is más lehet az ingerléskor kiváltott hatás (2. táblázat). Az mAch-receptorokat kódoló gének nagy egyezést mutatnak a különböző emlős fajokban. Emberben az öt receptor más genetikai lókuszon kódolt.

A muszkarinos acetilkolin-receptoroknak összefoglalva tehát *öt altípus*a van. Szervi lokalizációjuk eltérő sűrűséget mutat:[43]

M1 –Gq-kötött. A központi idegrendszerben, vegetatív ganglionokban posztszinaptikusan, gyomorban is megtalálható. Szabályozza a víz és elektrolitszekréciót. *A légzőrendszerben:* a bronchiális simaizmokban, bronchiális fibroblasztokon és epitelen. A légúti epitelsejtek proliferációját fokozza, együtt a nikotinos receptorokkal.[44] Stimulálása bronchokonstrikciót okoz.

M_2–G_i-kötött (szívben, idegekben, simaizomban): *autoreceptor.* A posztganglionáris idegeken prejunkcionálisan helyezkedik el. Ingerlése csökkenti az acetilkolin-kibocsátást, következményesen az izomtónust is. Megtalálható a tüdő, a humán trachea és a bronchusok paraszimpatikus idegvégződéseiben, de a bronchiolusokban nem. Lassítja a ciliáris transzportot.

M_3–G_q-kötött (exokrin mirigyekben, simaizomban): bél, húgyhólyag, ureter, *trachea, bronchus.* Stimuláló. (Tehát ingerlésekor izomspazmus, következményes *bronchokonstrikció* alakul ki, növekszik a nyálkaszekréció. Fokozza a ciliáris aktivitást. Az erekben az endotelből felszabaduló NO hatására csökkenti a tónust, direkt kolinerg beidegzésük nincs.)

M_4–G_i-kötött. Központi idegrendszerben, uterusban, *tüdőben:* gátló, azaz *bronchokonstriktor.*

M_5–G_q-kötött. Kimutatták a központi idegrendszerben. Az immunrendszerben a különböző T-sejteken eltérő eloszlásban. Az M_1-gyel együtt részt vesz a citokintermelés szabályozásában.[44]

MAch-receptorok légzőrendszerbeli eloszlása

Állatkísérletes modellekben a domináló bronchiális receptortípus az M_2, a */humán hörgőkben viszont az M_3.*[35,45,46,47] Emberben tehát az M_3 felelős elsősorban a bronchokonstrikcióért. Az M_2 nagy száma alapján valószínűsíthető a jelentős patofiziológiai szerepe.[48–50] Ikeda és mtsai[16] „egészséges tüdőn" végzett vizsgálatukban, a nagylégutakban jóval „sűrűbbnek" találták a MAchR-okat, mint a kis hörgőkben. Az M_3 altípus dominált a bronchusokban, de *denzitása csökkent a szegmentális hörgőktől a szubszegmens bronchusok felé haladva, és nem volt kimutatható a tüdőparenchimában.* Az M_1 viszont csak a tüdőparenchimában volt kimutatható, a hörgőkben nem. M_2 egyaránt volt a hörgőkben és a tüdőben is. MAch-receptorok nemcsak a bronchiális

2. táblázat. A MAch-hoz kapcsolódó G-proteinek

	Funkció	Jellemző receptortípus
Gi (=inhibitor)	Csökkenti a cAMP szintet az adenilát cikláz gátlása révén. Fokozódik a K^+ kiáramlása is a sejtből. Az így hiperpolarizálódó membrán a gátló hatásokat erősíti	M_2, M_4
G_q	A foszfatidil-inozitol-specifikus foszfolipáz C-t aktiválja. Ezután az IP3 és a DAG közvetítésével az endoplazmatikus retikulumban található kalciumszint megnő	M_1, M_3, M_5
G_s (=stimuláló)	Aktiválja az adenilát-ciklázt, így emelkedik az intracelluláris cAMP	M_1, M_3

simaizomzatban, hanem a légúti epitéliumban és a szubmukóza mirigyeiben is megtalálhatók.[7,51,52] Amióta kiderült, hogy a gyulladásos szövetekben az Ach mennyisége megnövekszik, különös hangsúlyt kapott *a nem neurális kolinerg rendszer* szerepe az obstruktív légúti betegségek, elsősorban a COPD patogenezisében. A nem neurális kolinerg rendszer sejtjei részben mobilisak (pl. makrofágok), tehát az egészségesen nyert statikus adataink módosulhatnak a légúti gyulladás intenzitásának függvényében. A nem neurális acetilkolin kötődhet nikotinos és muszkarinos AchR-hoz is, és számos olyan sejtben megtalálható, melynek egyébként nincs kolinerg innervációja.[37] Profita és mtsai[40] COPD-sek és nemdohányzók indukált köpetében a laphámsejteken szignifikáns különbséget találtak a muszkarinos receptorok altípusainak mennyiségében. M_3 és M_1 több, *M_2 kevesebb volt a COPD-s betegek körében, mint az egészségesekben.* COPD-sek makrofágjain az M_1 is kifejeződött az M_2, M_3 mellett, a kontrollcsoportban nem. Perifériás monocitákat acetilkolinnal inkubálva megnőtt az LTB4-kibocsátás. Érdekes, hogy a receptorok száma eltér asztmában és COPD-ben. Úgy találták, hogy súlyos asztmás betegek esetében fokozódik az M_3-receptor expressziója az enyhe vagy középsúlyos betegekhez képest. A COPD-s betegek M_3-receptor-expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az asztmásoké, de ezen belül a bronchiális hiperreaktivitással társult COPD-ben magasabb volt, mint ahol nem volt hiperreaktivitás.[43] Tehát a korábban csak bronchodilatátorként használt antikolinerg gyógyszerekről kiderült, hogy antiinflammatorikus, antiproliferatív és átépülést (remodellinget) gátló hatásuk van. Ez utóbbit a glikozaminoglikánok és a mátrix-metalloproteázok homeosztázisát befolyásolva érik el mind asztmában, mind COPD-ben.[43]

Az ADRB2 és mAch receptorok egymáshoz viszonyított eloszlása

Mindkét receptor száma és sűrűsége, egyes altípusaik egymáshoz való aránya a légutakban elfoglalt helyzetüktől függ. Általánosságban elmondható, hogy mAch receptor lényegesen több van a nagyobb hörgőkben, mint a kisebbekben. A β-adrenoceptorok száma emelkedik a periféria felé haladva, és legmagasabb a tüdőparenchymában. A béta-adrenerg receptorok denzitása 2–4-szerese volt az m-acetilkolin-receptorokénak a perifériás területen.[16]

Összefoglalás

A receptorok légzőrendszeri eloszlásának ismerete (sűrűség, denzitás, disztribúció szinonimákat egyaránt használnak) a terápia célzásához nélkülözhetetlen, ezért intenzíven kutatott. A számszerű adatokat a fentiekben ismertettem. A mindennapi gyakorlatban értelmezésüket áthatja a receptorok helyhez, leginkább a simaizmokhoz, esetleg az epitelhez kötöttségének statikus szemlélete. A receptorszámra nem mint időben és térben dinamikusan változó adatra tekintenek. Pedig ez a szám folyamatosan változik időben a tahifilaxia, a receptor up- és down-regulációja okán, térben pedig a különböző gyulladásos sejtek migrációja, a gyulladás kiterjedésének változása miatt. Különösen mostoha a nem neurális kolinerg rendszer helyzete, már ami a jelentőségének megítélését illeti.

Összefoglalásul saját véleményemet mondhatom csak, ami természetesen vitatható. „Célreceptorainkat” a természet bölcs előrelátással oda és olyan mértékben helyezte, ahogy arra szükség van. Tehát lehet kérdés, hogy egyáltalán van-e egy adott helyen egy bizonyos receptor, és saját rendszerén belül egyéb helyekhez képest sok, vagy alig. Ez meghatározhatja ugyanis, hogy terápiás célterület lehet-e az a zóna, amit el tudunk érni gyógyszerünkkel. Annak az összehasonlításnak, hogy fiziológiás körülmények között az egyik típusú receptorból szám szerint 2 vagy háromszorosa van jelen, mint egy egész más rendszerbelinek, nincs sok értelme. Főleg, ha a bronchodilatátor hatás eléréséhez az egyiknél agonistát, a másiknál viszont antagonistát kell használnunk. A meglévő receptorok száma változhat: adrenergeknél tolerancia miatt, vagy az M_2-receptorokban átmenetileg lép fel funkcióvesztés – például vírusfertőzés, ózonexpozíció vagy A-vitamin-hiány hatására, ami aztán bronchiális hiperreaktivitáshoz vezet, és fontos szerepet kap asztmában is.[53] Az egyensúly felborulásának, az élettani arányok megváltozásának viszont van jelentősége, és ez módosítja, vagy kellene hogy módosítsa terápiánkat. Sajnos – jelenleg – az egyénre szabott terápia nem elérhető.

Levelezési cím: herkepaula@gmail.com

Irodalom:

1. Sveiczer Á, Reviczky Zs, Novák B. Jelátvitel az eukarióta szervezetben. SEJTBIOLÓGIA biomérnök hallgatók számára. BME, Mezőgazdasági Kémiai Technológia Tanszék, 1994.
2. Berki T, Boldizsár F, Szabó M, Talabér G, Varecza Z. Jelátvitel (Orvosi biotechnológia). (2011) Pécsi Tudományegyetem
3. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. N Engl J Med 1984;311: 421–425
4. Broadley KJ. β-adrenoceptor responses of the airways: for better or worse? Eur J Pharmacol 2006;533:15–27
5. Herke P. A leukotriénreceptor-antagonisták (LTRA) szerepe a dohányosok asthmájának kezelésében. Orvostovábbképző Akadémia 2013/1

6. Böszörményi Nagy Gy. A leukotriének szerepe az asztmás légúti gyulladás kialakulásában és fenntartásában. Medicina Thoracalis 2008(december);321–327

7. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc 2004;1:345–351

8. Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. J Immunol 2004;173:1503–1510

9. Schacke H, Schottelius A, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(1): 227–32

10. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:771–782

11. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy on inhaled glucocorticoids. Eur Respir J 2003;21:989–993

12. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects ont he airway vasculature in bronchial asthma. Eur respir J 2006;27:172–187

13. Toth LA, Goldstein H, Kis A, Kunos L, Varga J, Losonczy G, Vasas S, Mendes ES, Wanner A, Horvath G. The effect of inhaled ciclesonide on airway blood flow. ERS Presentation. Sept. 2013. Barcelona

14. Johnson M. The β-adrenoreceptor. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:S146–S153

15. Barnes PJ, Nadel JA, Skoogh BE, Roberts JM. Characterization of beta adrenoceptor subtypes in canine airway smooth muscle by radioligand binding and physiological responses. J Pharmacol Exp Ther 1983;225:456–461

16. Ikeda T, Anisuzzaman ASM, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, Nishimune A, Itoh H, Muramatsu I. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β-adrenoceptors in human airways. Br J Pharmacol. 2012;166(6):1804–1814

17. Coman OA, et al. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. Romanian J of Morphology and Embryology 2009;50(2):169–179

18. Kume H, Hall IP, Washabau RJ, Takagi K, Kotlikoff MI. Beta-adrenergic agonists regulate KCa channels in airway smooth muscle by cAMP-dependent and independent mechanisms. J Clin Invest 1994;93(1):371–379

19. Torphy TJ. Beta-adrenoceptors, cAMP and airway smooth muscle relaxation: challenges to the dogma. Trends Pharmacol Sci 1994;15(10):370–374

20. Weglarz L, Grzanka A, Kierot J, Wilczok T. Polymorphism of beta 2-adrenergic receptors. Wiad Lek 2003;56(5-6):283-288 (absztrakt)

21. Ultibro breezhaler alkalmazási előirat

22. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. Paediatr Respir Rev 2001;2(1):57–62

23. Sinn DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. Eur J Pharmacol 2006;533(1-3):28–35 Epub 2006 Feb 7

24. January B, Seibold A, Allal C, Whaley BS, Knoll BJ, Moore RH, Dickey BF, Barber R, Clark RB. Salmeterol-induced desensitization, internalization and phosphorylation of the human beta2-adrenoceptor. Br J Pharmacol 1998;123(4):701–711

25. Sato R. The role of beta 2-adrenoceptor gene polymorphisms in asthma. Hokkaido Igaku Zasshi. 2000;75(2):81–94 (absztrakt)

26. Yin K, Zhang X, Qiu Y. Association between beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and nocturnal asthmatic patients of Chinese Han nationality. Respiration 2006;73(4):464–467 Epub 2005 Nov 18

27. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. J Clin Invest 1995;95(4):1635–1641

28. Mokry M, Joppa P, Slaba E, et al. Beta2-adrenergic receptor haplotype and bronchodilator response to salbutamol in patients with acute exacerbations of COPD. Med Sci Monit 2008;14(8):CR392–398

29. Dekkers BG, Pehlic A, Mariani R, Bos IS, Meurs H, Zaagsma J. Glucocorticosteroids and beta2-Adrenoceptor Agonists Synergize to Inhibit Airway Smooth Muscle Remodeling. J Pharmacol Exp Ther 2012;342:780–787

30. Yates D, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled β_2-agonist. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1603–1607

31. Minneman KP, Hegstrand LR, Molinoff PB. Simultaneous Determination of Beta-1 and Beta-2-Adrenergic Receptors in Tissues Containing Both Receptor Subtypes. Molecular Pharmacology 1979;16(1):34–46

32. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. J Allergy Clin Immunol 2006;117(1):18–24

33. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA, Roberts JM. Localization of β-adrenoreceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography. Nature 1982;299:444–447; doi:10.1038/299444a0

34. Mutlu GM, Factor P. Alveolar epithelial β_2-adrenergic receptors. Am J Respir Cell Mol Biol 2008;38:127–134

35. Abraham G, Kottke C, Dhein S, Ungemach FR. Pharmacological and biochemical characterization of the β-adrenergic signal transduction pathway in different segments of the respiratory tract. Biochem Pharmacol 2003;66:1067–1081

36. Kawashima K, Fujii T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. Pharmacol Ther 2000;86:29–48

37. Wessler I, Kirkpatrick CJ. The Non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. Pulm Pharmacol Ther 2001;14:423–434

38. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. Respir Res 2006;7:73

39. Wessler I, Kilbinger H, Bittinger F, Unger R, Kirckpatrick CJ. The non-neuronal cholinergic system in humans: expression, function and pathophysiology. Life Sciensis 2003;72:2055–2061

40. Profita M, Di Giorgi R, Scala A, Bossano A, et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. Allergy 2005;60:1361–1369

41. Abraham G, Kottke C, Ammer H, Dhein S, Ungemach FR. Segment-dependent expression of muscarinic acetylcholine receptors and G-protein coupling in the equine respiratory tract. Vet Res Commun 2007;31:207–226

42. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels (GRAC). 5th edition. Br J Pharmacol 2011;164(Suppl. 1):S1–S324

43. Karakiulakis G, Roth M. Muscarinic receptors and their antagonista in COPD: anti-inflammatory and antiremodelling effects. Mediators of Inflammation 2012; doi:10.1155/2012/409580

44. Ockenga W, Kühne S, Bocksberger S, Banning A, Tikkanen R. Non-neuronal functions of the M2 muscarinic acetilcholine receptor. Genes 2013;4:171–197

45. Roffel AF, Elzinga CR, Zaagsma J. Muscarinic M3 receptors mediate contraction of human central and peripheral airway smooth muscle. Pulm Pharmacol 1990;3:47–51

46. D'Agostino G, Condino AM, Gioglio L, Zonta F, Tonini M, Barbieri A, Isolated porcine bronchi provide a reliable model for development of bronchodilator anti-muscarinic agents for human use. Br J Pharmacol 2008;154:1611–1618

47. Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev 1996;48:531–565

48. Roffel AF, Elzinga CR, Van Amsterdam RG, De Zeeuw RA, Zaagsma J. Muscarinic M2 receptors in bovine tracheal smooth muscle: discrepancies between binding and function. Eur J Pharmacol 1988;153:73–82

49. Ehlert FJ, Sawyer GW, Esqueda EE. Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal smooth muscle. Life Sci 1999;64:387–394

50. Haddad el B, Rousell J. Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor. Trends Pharmacol Sci 1998;19:322–327

51. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis 1990;141:1559–1568

52. Roux E, Molimard M, Savineau JP, Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. Gen Pharmacol 1998;31:349–356

53. Costello RW, Jakoby DB, Fryer AD. Pulmonary neuronal M2 muscarinic receptor function in asthma and animal models of hyperreactivity. Thorax 1998;53:613–618