

---

# Endotelina-1 w popłuczynach nosowych chorych na alergiczny nieżyt nosa – potencjalny mediator reakcji alergicznej

## Endothelin-1 in nasal lavage fluid of allergic rhinitis patients – new mediator of allergic rhinitis

*Radosław Gawlik, Barbara Jawor*

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii  
i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. med. *B. Rogala*

---

### Summary

The nasal epithelium is considered to play an active role in the allergic inflammation through its capacity to synthesize and release a wide range of cytokines and mediators. Few studies have investigated the involvement of endothelin-1 in the pathogenesis of inflammatory diseases of the upper airways. To examine the release of endothelin-1 from nasal mucosa after allergen challenge we investigated 24 patients. 15 subjects (7 male, 8 female) allergic to birch pollen aged  $37,1 \pm 4,9$  years participated in the study. Nasal birch allergen provocation with following lavage was performed in all subjects. Endothelin-1 in the nasal secretion were assayed before and after challenge. Increase in concentration of endothelin-1 in nasal lavage fluid from allergic patients were significantly higher than in control group respectively from  $18,33 \pm 5,47$  fmol/ml to  $26,41 \pm 6,92$  fmol/ml versus  $18,8 \pm 3,99$  to  $19,80 \pm 4,18$  fmol/ml ( $p < 0,05$ ) in controls. We conclude that endothelin-1 could be involved in the pathogenesis of seasonal allergic rhinitis.

Hasła indeksowe: endotelina, sezonowy alergiczny nieżyt nosa, pyłek brzozy

Key words: endothelin, seasonal allergic rhinitis, birch pollen

Otolaryngol Pol 2007; LXI (4): 567–571 © 2007 by Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

---

Endotelina produkowana jest przez komórki śródbłonna oraz monocyty, makrofagi, limfocyty i aktywowane neutrofile. Kiedy w 1988 r. Yanagisawa wraz ze współpracownikami wyizolował z hodowli komórek śródbłonna naczyniowego nowy, zbudowany z 21 aminokwasów peptyd, nie przypuszczano, że wykryto jeden z najmocniejszych związków kurczących naczynia krwionośne [1, 2]. Związek ten nazwano endoteliną [1].

Endotelina wytwarzana jest z prekursora prepro-ET, dzielonego następnie przez furynę na mniejszy fragment aminokwasowy, czyli tzw. dużą endotelinę (zbudowana z 38 aminokwasów). Proces ten warunkowany jest funkcją odpowiednich genów kodujących właściwe prepro-ET [3]. „Duża” endotelina z kolei rozkłada się do dojrzałego 21-aminokwasowego

peptydu przy udziale enzymu konwertującego endotelinę – ECE, który należy do metalopeptydaz. Do chwili obecnej poznano trzy izopeptydy endoteliny, mianowicie ET-1, ET-2, ET-3 [3]. Peptyd ten działa głównie poprzez receptor endotelinowy, którego obecność na powierzchni mięśni gładkich drobnych dróg oddechowych wykazali Mattoli i wsp. [4].

Istnieją dwa podtypy receptorów endotelinowych: ETa i ETb; obydwie występują w układzie oddechowym człowieka. Endotelina-1, w przeciwieństwie do bradykininy i substancji P, nie występuje w zakończeniach nerwowych, ale dużą liczbę jej receptorów stwierdza się w okolicy zwojów nerwowych. Synergistyczne działanie z kapsaicyną oznacza, że ET-1 może pobudzać zakończenia nerwowe zawierające włókna C [5]. Pierwsze obserwacje na temat

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

obecności endoteliny w drogach oddechowych dotyczyły ich występowania w płucach, gdzie wykazano ich obecność w śródbłonku, komórkach śluzowych i komórkach Clara [5, 6]. Mattoli i wsp. [7], oceniając stężenie endoteliny w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych chorych na astmę oskrzelową, obserwowali znamienne wyższe jej stężenia w porównaniu z grupą osób zdrowych. W hodowli ludzkiego śródbłonka oddechowego stwierdzono obecność mRNA dla proET-1 [6]. Dzięki technice hybrydyzacji *in situ* zaobserwowano obecność mRNA dla ET-1 w endotelium zatokowych naczyń żylnych i drobnych tętniczek mięśniowych [8].

Endotelina-1 pobudzając fibroblasty płucne do produkcji kolagenu, przyczynia się do przebudowy struktur tkankowych oskrzeli. Może być zaangażowana w rozwój polipów nosa, których patogenezą nadal pozostaje niejasna. Endotelina pobudza uwalnianie TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF [9, 10], substancji P i CGRP [10], histaminy [11] z mastocytów myszy. Pobudzając zakończenia nerwowe, ET-1 może na drodze pośredniej aktywować komórki tuczne [11]. Jak dotychczas, u człowieka nie wykazano zdolności ET-1 do bezpośredniej degranulacji mastocytów. Ciekawą obserwacją poczynili Campbell i wsp. [12]. Autorzy ci udowodnili w swojej publikacji, że komórki CD23+, izolowane z nabłonka oddechowego, w odpowiedzi na IgE wydzielają endotelinę-1. Badania przeprowadzone przez Bertranda i wsp. [13] wykazały, że po zastosowaniu u myszy przeciwciał anty ET-1 udało się zahamować rozwój wywołanych inhalacją ovalbuminy wczesnej i późnej reakcji alergicznej.

Oznaczając aktywność enzymu konwertującego endotelinę-1 (ECE-1) w błonie śluzowej chorych na przewlekły nieżyt nosa, stwierdzono jego zwiększoną aktywność w grupie z alergicznym nieżytem nosa (Baraniuk, inf. ustna). ET-1 pobudza wydzielanie śluzowej i surowiczej wydzieliny u zdrowych oraz w większym stopniu u osób z alergią, pobudza także wydzielanie laktoferyny. Wydaje się odgrywać istotną rolę w regulacji krążenia w nosie, głównie w zatokach żylnych i drobnych tętniczkach.

Interesującym problemem jest rola, jaką endoteliny pełnią w rozwoju zapalenia alergicznego i znamienność kliniczna tego zaangażowania.

## MATERIAŁ I METODY

Do badań zakwalifikowano 15 chorych (7 mężczyzn, 8 kobiet) na sezonowy alergiczny nieżyt

nosa. Rozpoznanie postawiono na podstawie wywiadu chorobowego, dodatnich wyników wykonanych punktowych testów skórnych z alergenami pyłku brzozy, wyników oznaczeń swoistych antygenowo przeciwciał klasy IgE.

U wszystkich badanych chorych poza powyższymi badaniami wykonano oznaczenia w surowicy stężenia całkowitego stężenia IgE, płukanie nosa, oznaczenia stężeń endoteliny-1 w popłuczynach nosowych przed i po prowokacji alergenowej.

Czas trwania choroby u badanych chorych wynosił od 3 do 18 lat, średnio  $6,5 \pm 3,9$  lat, wiek badanych chorych wynosił od 29 do 43 lat, średnia  $37,1 \pm 4,9$  lat.

Grupę kontrolną stanowiło 9 zdrowych osób (5 M; 4 K) w wieku 16–38 lat, średnia  $31,3 \pm 6,4$  lat.

### Testy skórne

Testy skórne punktowe wykonano przy zastosowaniu roztworów alergenowych firmy Allergopharma (Niemcy). W okresie 2 tygodni poprzedzających wykonanie badania chorzy nie pobierali żadnych leków mogących wpływać na ich wynik.

Testy skórne przeprowadzano na dłoniowej stronie przedramienia. U badanych zostały wykonane z 0,1% histaminą, kontrolnym roztworem rozpuszczalnika, alergenami roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronissinus* i *Dermatophagoides farinae*), alergenami pyłku traw, żyta, olchy, leszczyny, brzozy, babki, bylicy, pokrzywy, sierści psa i kota. Stężenia wszystkich roztworów alergenowych wynosiły 10 000 TE/ml. Odczytu testów dokonywano po 15 minutach. Do badania zakwalifikowano chorych z wybitną nadwrażliwością na pyłek brzozy, o średnicy bąbla  $>10$  mm. W grupie kontrolnej nie uzyskano dodatnich wyników z badanymi alergenami wziewnymi.

### Płukanie nosa

Płukanie nosa przeprowadzano opierając się na metodzie opisanej przez Proude'a [14]. Badanie przeprowadzano w temperaturze otoczenia 21°C. Polegało ono na płukaniu nosa solą fizjologiczną w celu usunięcia elementów komórkowych oraz możliwych zalegających mediatorów, a następnie podaniu po 10 min do otworu nosowego 5 ml jałowego roztworu soli fizjologicznej o temperaturze 37°C, który po 30 sek. odzyskiwano, otrzymując średnio  $2,8 \pm 0,5$  ml popłuczyn.

Materiał odwirowywano przy 4000 g przez 15 min w temperaturze 4°C usuwając elementy komórkowe. Supernatant przechowywano następnie w temperaturze -70°C do momentu przeprowadzenia oznaczeń.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10167951>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10167951>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)