

Czy potencjalne nowe ligandy MRGPRX2 indukują degranulację mastocytów u ludzi?

W projekcie zamierzamy zająć się dwoma grupami leków, fluorochinolonami (FQ) i blokerami płytki nerwowomięśniowej (NMBA, leki zwiotczające). Ponieważ zarówno fluorochinolony, jak i blokery płytki nerwowomięśniowej są szeroko stosowane we współczesnej praktyce medycznej, zagadnienia związane z ich bezpieczeństwem stanowią istotne wyzwanie zdrowotne na poziomie populacyjnym. Chociaż fluorochinolony (np. ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksifloksacyna) cechują się dobrym ogólnym profilem bezpieczeństwa, poważny problem stanowią ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości i anafilaksje. W ciągu ostatnich kilku dekad obserwowano wzrost częstości reakcji nadwrażliwości na chinolony, a co szczególnie ważne ciężkie reakcje występują w 70% przypadków. Z kolei NMBA są najczęstszą przyczyną okołoperacyjnych reakcji nadwrażliwości w wielu krajach świata. Zważywszy na fakt, że corocznie miliony ludzi są poddawane znieczuleniu ogólnemu, okołoperacyjne reakcje nadwrażliwości reprezentują istotny problem zdrowotny, który dotyczy znaczącej części populacji ogólnej.

Uznanym mechanizmem reakcji nadwrażliwości na analizowane leki jest aktywacja mastocytów drogą IgE-zależną, która obejmuje przyłączenie się leku do lekowo-swoistych IgE związanych z receptorami wysokiego powinowactwa (FcεRI) na powierzchni komórki. Jednak w ostatnim czasie odkryto istotną „drugą ścieżkę” aktywacji mastocytów, alternatywną do drogi IgE-zależnej i wiodącą poprzez receptor MRGPRX2 (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2). Badania na modelach zwierzęcych i eksperymenty in vitro na ludzkich liniach komórkowych wykazały, że FQ i NMBA aktywują MRGPRX2, ale brak danych zebranych u ludzi. Wykazano, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs) mogą wpływać na działanie MRGPRX2, ale nie były one nigdy badane u pacjentów z nadwrażliwością na leki. Również bioinformatyczne modelowanie dokowania i interakcji cząstek FQ/ NMBA z MRGPRX2 nie było dotychczas wykonywane. Nie wiadomo czy (w jakim zakresie) zjawisko indukowanej lekami aktywacji MRGPRX2 jest obecne u chorych z nadwrażliwością na te leki.

W projekcie zbadanie tego zagadnienia poprzez dwustopniowe podejście: 1) ilościowe (poziom MRGPRX2 w surowicy i skórze) oraz 2) jakościowe (warianty genetyczne MRGPRX2) porównanie grupy kontrolnej tolerującej badane leki z pacjentami po reakcjach anafilaktycznych wywołanych przez FQ lub NMBA. Związek przyczynowy reakcji z lekiem zostanie u pacjentów potwierdzony rutynowymi badaniami diagnostycznymi (testy punktowe, testy śródskórne, test prowokacyjny lub incydentalna reekspozycja na lek). Zależność reakcji od lekowo-swoistych IgE będzie oceniana przez pomiar tych IgE w surowicy lub/ i test aktywacji bazofilów.

Celem weryfikacji hipotezy roboczej, że część reakcji anafilaktycznych po ekspozycji na FQ lub NMBA jest mediowana przez aktywację MRGPRX2, postawimy następujące pytania badawcze: 1) Czy poziom MRGPRX2 w surowicy pacjentów jest wyższy niż w grupie kontrolnej?, 2) Czy ekspresja MRGPRX2 mRNA w skórze pacjentów jest większa niż w grupie kontrolnej? 3) Czy liczba mastocytów MRGPRX2⁺ w skórze (lub odsetek mastocytów MRGPRX2⁺ spośród wszystkich mastocytów w skórze) jest wyższa u pacjentów niż w grupie kontrolnej? 4) Czy u pacjentów występują nieznane wcześniej warianty genetyczne MRGPRX2? 5) Czy warianty genetyczne MRGPRX2 pacjentów korespondują ze szczególnymi cechami czynnościowymi (hiperaktywacją) po ekspozycji na dany lek? 6) Jak warianty zidentyfikowane poprzez genotypowanie wpływają na interakcję FQ- i NMBA-MRGPRX2? (przy zastosowaniu modelowania bioinformatycznego).

Dowody na występowanie MRGPRX2-zależnej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości na badane leki, poparte bezpośrednim bioinformatycznym wyjaśnieniem potencjalnych mechanizmów na poziomie strukturalnym, byłyby nowością w naszym rozumieniu mechanizmów tych reakcji. Identyfikacja pacjentów z określonymi SNP odpowiedzialnymi za ciężkie MRGPRX2-zależne przypadki anafilaksji byłaby przełomem z ważnymi implikacjami klinicznymi dla aktualnych rekomendacji postępowania, odzwierciedlającym paradygmat medycyny precyzyjnej.