



Receptor MrgprX2 nas anafilaxias não alérgicas

MRGPRX2 receptor in non-allergic anaphylaxis

Danilo Gois Gonçalves¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

A identificação e descrição das propriedades do receptor MrgprX2 possibilitou maior compreensão das funções dos mastócitos nas reações de hipersensibilidade não alérgicas, assim como em processos inflamatórios e infecciosos. Neste artigo revisamos brevemente as principais funções deste receptor, enfatizando seu papel nas reações de hipersensibilidade a medicamentos, promovendo a desgranulação direta de mastócitos.

Descritores: Receptor MrgprX2, anafilaxias não alérgicas, reações de hipersensibilidade a medicamentos.

A anafilaxia pode ser classificada como alérgica, na qual há uma resposta imune específica, quase sempre mediada por IgE e, talvez, em alguns casos por IgG; e não alérgica, com desgranulação direta de mastócitos/basófilos (Figura 1). Anafilaxia pode ocorrer após a primeira ou várias exposições a um medicamento específico. As reações sem exposição prévia geralmente não são alérgicas, pois não há tempo suficiente para sensibilização e desenvolvimento de uma resposta imune específica, a menos que o paciente esteja sensibilizado para outra substância semelhante e esteja envolvida uma reação cruzada¹.

Um novo mecanismo foi recentemente descrito, explicando algumas das reações anafiláticas não alérgicas (reações pseudoalérgicas, anteriormente denominadas anafilactoideas). Substâncias que atuam como secretagogos básicos ativam mastócitos de camundongos *in vitro* e *in vivo* através do receptor

ABSTRACT

The identification and description of the receptor MRGPRX2 and the description of its properties has improved the knowledge about mast cell actions in non-allergic hypersensitivity reactions, as well as in inflammatory and infectious processes. In this paper we briefly review the main functions of this receptor, highlighting its role in the drug-induced hypersensitivity reactions, with direct degranulation of mast cells.

Keywords: MRGPRX2 receptor, non-allergic anaphylaxis, drug-induced hypersensitivity reactions.

Mrgprb2, que é ortólogo do receptor humano associado a MAS e acoplado à proteína G, o MrgprX2. Mastoparano do veneno de vespas, bem como quinolonas, bloqueadores neuromusculares e icatibanto se ligam a esse receptor, ativando os mastócitos².

MrgprX2 foi originalmente identificado como um receptor nociceptivo que é expresso nos gânglios neurológicos da raiz dorsal³. A expressão deste receptor é restrita a neurônios sensoriais humanos e mastócitos, especialmente nos mastócitos contendo triptase e quimase. Resíduos catiônicos de peptídeos antimicrobianos como a beta-defensina-3 humana, catelicidina (LL-37), retrociclina e protegrinas interagem com resíduos carregados negativamente nos MrgprX2 para induzir a ativação e desgranulação de mastócitos e a morte de micróbios⁴. Além disso, substâncias catiônicas ou secretagogos básicos podem ativar essas células através do receptor MrgprX2

1. Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMUSP), Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP.

Submetido em: 09/03/2018, aceito em: 09/07/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(4):423-6.

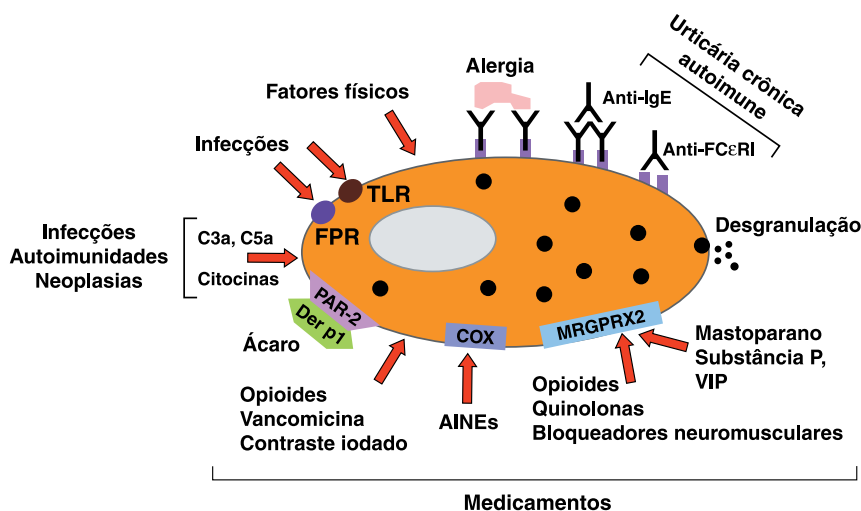


Figura 1
Mecanismos de ativação dos mastócitos.
Adaptado de Giavina-Bianchi et al.¹⁶

em alguns casos de reações de hipersensibilidade não alérgicas². Enquanto o fator de células-tronco potencializa a estimulação de mastócitos pela via mediada pela IgE através de seu receptor de alta afinidade (FcεRI), ele inibe a via de desgranulação pelo receptor MrgprX2⁵. O papel do MrgprX2 não se limita à ativação e desgranulação de mastócitos, mas também está envolvido na produção de quimiotaxia e citocinas⁶.

Diversas substâncias exógenas básicas foram envolvidas na ativação de mastócitos via receptor MrgprX2. O atracúrio, o mivacúrio, tubocurare e todas as fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e ofloxacina) têm um domínio tetra-hidroisoquinolina (THIQ), que pode ligar e ativar o MrgprX2. O rocurônio não contém o domínio THIQ, mas possui um grupo hidrofóbico grande, que também pode ativar o MrgprX2⁷. Não há indícios de que a succinilcolina ative o MrgprX2. O composto 48/80, complanadina A, peptídeo de desgranulação de mastócitos, mastoparano das vespas, sinomenina e icatibanto são outros exemplos de agonistas de MrgprX2, o último induzindo uma reação típica no local da injeção². Opioides, sejam exógenos ou endógenos, podem induzir desgranulação de mastócitos pela ativação do receptor MrgprX2 através do

ZINC-3573, que representa um potente agonista seletivo de MrgprX2. Isto foi identificado em estudos com morfina, hidrocodona, sinomenina, dextrometorfano e os peptídeos derivados de prodinorfina, dinorfina A, dinorfina B e α- e β-neoendorfina¹³.

Além dos secretagogos básicos conhecidos, várias proteínas endógenas e fragmentos de enzimas (como a chaperonina-10; 2', 3'-nucleotídeo cíclico 3'-fosfodiesterase; e fragmentos de tropomiosina) são conhecidos por induzir a ativação de mastócitos independente da IgE, via MrgprX2. Vale ressaltar que muitos secretagogos endógenos, como a substância P, a cortistatina, a somatostatina e o polipeptídeo de ativação da adenilato ciclase hipofisária, ativam MrgprX2, mas em concentrações muito mais elevadas do que as concentrações efetivas necessárias para estimular seus próprios receptores⁹. A identificação de tais proteínas ativadoras de mastócitos pode ser importante no estudo do papel da MrgprX2 na patogênese de várias doenças inflamatórias e autoimunes. Mediadores secretados por eosinófilos, como proteína básica principal (MBP) e peroxidase eosinofílica (EPO), também podem ativar MrgprX2¹⁰. Substância P está associada com inflamação, dermatite atópica e coceira, e também ativa MrgprX2¹¹.

O papel do MrgprX2 na urticária crônica, asma, dermatite atópica e hipersensibilidade não alérgica foram investigados. Na urticária crônica, a resposta mediada por mastócitos é amplificada via desgranulação mediada por MrgprX2 induzida por proteínas derivadas de eosinófilos, EPO e MBP, e pela substância P liberada de terminações nervosas. A porcentagem de mastócitos positivos para MrgprX2 na pele em pacientes com urticária crônica é maior do que em indivíduos normais^{10,12}. O número de mastócitos expressando MrgprX2 e o nível de expressão do receptor são significativamente suprarregulados no pulmão de indivíduos que morreram de asma em comparação com indivíduos que morreram de outras causas. A ativação de MrgprX2 pela substância P, EPO, MBP e catepsina S, a qual é liberada pelas células apresentadoras de antígenos, pode contribuir para o desenvolvimento de asma grave. Propõe-se que defensas β humanas (hBD) liberadas de células epiteliais ativadas por rinovírus, EPO e MBP de eosinófilos e IL-37 de neutrófilos induzam a liberação de mediadores de mastócitos pulmonares humanos via MrgprX2 e podem causar exacerbação de asma^{11,13}. Mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica são colonizados por *Staphylococcus aureus* e sua toxina pode causar ativação de MrgprX2, assim como a vancomicina na síndrome do homem vermelho¹⁴. Além de vancomicina e fluoroquinolonas, outras três classes de antimicrobianos, representadas pelo cloridrato de terbinafina, sulfato de sisomicina e sulfametoxazol, podem induzir reações não alérgicas via MrgprX2¹⁵.

As quinolonas são uma classe de antibióticos frequentemente associada a reações de hipersensibilidade induzidas por medicamentos, provavelmente devido a sua estrutura química e ao aumento de seu consumo. Na Espanha, as quinolonas são a terceira principal causa de RH por medicamentos, depois dos anti-inflamatórios não esteroidais e beta-lactâmicos. As RH por quinolonas podem ser não alérgicas e alérgicas, mas dificilmente é demonstrado um mecanismo mediado pela IgE. Na verdade, o diagnóstico é desafiador, uma vez que os testes específicos com os medicamentos não estão disponíveis e os testes cutâneos apresentam sensibilidade e especificidade indeterminadas^{16,17}. As quinolonas são uma das substâncias que podem ativar os mastócitos através do receptor MrgprX2, resultando na liberação inespecífica de mediadores, como descrito acima². Esse mecanismo poderia explicar a reatividade do teste cutâneo e a ocorrência de RH em pacientes que

não foram previamente expostos ao medicamento. Por outro lado, estudos demonstraram ativação de basófilos em alguns pacientes, embora essas células mal expressem o MrgprX2. Discrepâncias entre a expressão de CD203c e CD63 no teste de ativação de basófilos sugerem que essas células poderiam ser ativadas por uma resposta imune inata ou adaptativa, a última através do mecanismo mediado por IgE/Fc ϵ RI¹⁸. Podem haver diferentes endotipos de RH induzidas por quinolonas que sejam fenotipicamente semelhantes.

A modulação do receptor MRGPRX2 é promissora na prevenção e tratamento de reações de hipersensibilidade não alérgicas a medicamentos, doenças inflamatórias, infecciosas e outras doenças relacionadas ao receptor.

Referências

- Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera anaphylaxis as a clonal mast cell disorder. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):455-68.
- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237-41.
- Dong X, Han S, Zylka MJ, Simon MI, Anderson DJ. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. *Cell*. 2001;106(5):619-32.
- Wu H, Zeng M, Cho EY, Jiang W, Sha O. The Origin, Expression, Function and Future Research Focus of a G Protein-coupled Receptor, Mas-related Gene X2 (MrgX2). *Prog Histochem Cytochem*. 2015;50(1-2):11-7.
- Babina M, Guhl S, Artuc M, Zuberbier T. Allergic Fc ϵ RI- and pseudo-allergic MRGPRX2-triggered mast cell activation routes are independent and inversely regulated by SCF. *Allergy*. 2018;73(1):256-60.
- Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):700-10.
- Van Gasse AL, Elst J, Bridts CH, Mertens C, Faber M, Hagendorens MM, et al. Rocuronium hypersensitivity: does off-target occupation of the MRGPRX2 receptor play a role? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; In press. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.034>
- Lansu K, Karpiak J, Liu J, Huang XP, McCorvy JD, Kroeze WK, et al. In silico design of novel probes for the atypical opioid receptor MRGPRX2. *Nat Chem Biol*. 2017;13(5):529-36.
- Solinski HJ, Gudermann T, Breit A. Pharmacology and signaling of MAS-related G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev*. 2014;66(3):570-97.
- Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):700-10.
- Ali H. Emerging roles for MAS-Related G Protein-coupled receptor-X2 in host defense peptide, opioid, and neuropeptide-mediated inflammatory reactions. *Adv Immunol*. 2017;136:123-62.

12. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):622-33.e9.
13. Manorak W, Idahosa C, Gupta K, Roy S, Panettieri R Jr, Ali H. Upregulation of Mas-related G Protein coupled receptor X2 in asthmatic lung mast cells and its activation by the novel neuropeptide hemokinin-1. *Respir Res.* 2018;19(1):1
14. Azimi E, Reddy VB, Lerner EA. Brief communication: MRGPRX2, atopic dermatitis and red man syndrome. *Itch (Phila).* 2017;2(1).
15. Zhang T, Che D, Liu R, Han S, Wang N, Zhan Y, et al. Typical antimicrobials induce mast cell degranulation and anaphylactoid reactions via MRGPRX2 and its murine homologue MRGPRB2. *Eur J Immunol.* 2017;47(11):1949-58.
16. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Kalil J. Drug-induced anaphylaxis: is it an epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(1):59-65.
17. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on Quinolone Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):56.
18. VanGasseAL, SabatoV, UyttebroekAP, ElstJ, FaberMA, Hagendorens MM, et al. Immediate moxifloxacin hypersensitivity: Is there more than currently meets the eye? *Allergy.* 2017;72(12):2039-43.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Pedro Giavina-Bianchi
E-mail: pbianchi@usp.br