

Rho kinase؛ یک هدف درمانی جدید در آسم

سعید پژوهان^۱، احسان عارف^۱، مهدی اسلامی^۱، محمد جوان^۱، سهراب حاجی زاده^۱

محمد رضا رئوفی^{۲،*}

(۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
(۲) مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

آسم بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است. خصوصیات آن شامل تنگی برگشت‌پذیر مجاری هوایی، افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی، التهاب و رمدلینگ مجاری هوایی می‌باشد. هرچند داروهای رایج در کاهش علائم حاد بیماری موثرند اما بر بیشتر جنبه‌های آسم تأثیری نسبی دارند. سیگنالینگ Rho/Rho-kinase در بسیاری از فرایندها از جمله سازماندهی مجدد اکتین سیتواسکلت سلولی، انقباض، مهاجرت و تکثیر سلولی و التهاب دخیل است. به نظر می‌رسد که این عملکردهای Rho-kinase با جنبه‌های پاتوفیزیولوژیک آسم مانند افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی، غیرحساس شدن گیرنده‌های بتا دو آدرنرژیک، رمدلینگ و فراخوانی ائوزینوفیل‌ها ارتباط داشته باشد. مطالعات اخیر روی مدل‌های حیوانی آسم نشان داده‌اند که مهار Rho-kinase با کاهش انقباض، التهاب و رمدلینگ مجاری هوایی همراه است. از این رو مسیر سیگنالینگ Rho-kinase بعنوان یک هدف درمانی جدید در درمان آسم پیشنهاد می‌شود. این مطالعه مروری با تمرکز بر Rho-kinase بعنوان یک هدف درمانی جدید، اطلاعات متقاعد کننده‌ای را در مورد نقش مهم این آنزیم و سیگنالینگ همراه آن بر جنبه مختلف آسم مرور می‌کند.
کلمات کلیدی: آسم؛ Rho-kinase، درمان

* نویسنده مسئول:

دکتر محمدرضا رئوفی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، پل نصر، بزرگراه جلال الاحمد، تهران، ایران، پست الکترونیک: raoufy@modares.ac.ir

مقدمه:

آنتاگونیست‌های گیرنده لوکوترین^۷ را نشان داده‌اند [۱۰]-۱۲]. همچنین سایر اهداف دارویی در حالا بررسی می‌باشند. تحقیقات اخیر حکایت از پتانسیل‌های درمانی مهارکننده‌های Rho-kinase^۸ دارند. این داروها که در حال حاضر برای درمان بیماری‌هایی قلبی عروقی در نظر گرفته شده‌اند تاثیرات خوبی روی رم‌دیلینگ قلبی عروقی در مدل‌های حیوانی داشته‌اند [۱۳، ۱۴].

خانواده Rho-kinase

Rho^۹ خانواده کوچکی از پروتئین‌های متصل به GTP^{۱۰} و شامل گروهی از ملکول‌های پیام‌رسان می‌باشند. این پروتئین‌ها بوسیله انواع فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها^{۱۱}، ملکول‌های چسبنده^{۱۲}، هورمون‌ها، اینتگرین^{۱۳}، G پروتئین و سایر ملکول‌های فعال از نظر بیولوژیکی فعال می‌شوند و گستره زیادی از فرآیندهای بیولوژیکی از جمله دوباره سازمان‌دهی اکتین^{۱۴} اسکلت سلولی، تنظیم رونویسی، ترافیکی‌نگ وزیکولی^{۱۵}، ریخت‌زایی^{۱۶}، فعال شدن نوتروفیل، فاگوسیتوز، فعال شدن NADPH اکسیداز، میتوز^{۱۷}، آپتوز^{۱۸} و تومورزایی را تنظیم می‌کنند. در حال حاضر خانواده Rho-GTPase^{۱۹} پستانداران شامل سه زیرخانواده CDC42^{۲۰}، Rac (شامل Rac1، Rac2 و Rac3) و Rho (شامل RhoA، RhoB و RhoC) می‌باشد [۱۵-۱۷]. G پروتئین مونومریک RhoA یک عضو از زیرخانواده Rho می‌باشد که بعنوان فعال کننده اصلی در بالادست (ROCK) Rho kinase است [۱۸] ژن RhoA به مقدار زیاد در عضله صاف مجاری هوایی بیان می‌شود. فعال شدن Rho از طریق فعالیت سه گروه از پروتئین‌ها، شامل فاکتور معاوضه کننده نوکلئوتید

آسم یک مشکل مهم در سلامت جهانی می‌باشد و شیوع آن در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است. این بیماری تمام گروه‌های سنی را متاثر ساخته و تخمین زده می‌شود که بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در جهان به آن مبتلا باشند [۱]. آسم بیمار مجاری هوایی است که با تنگی نفس، سرفه، بیش‌پاسخ‌دهی مجاری هوایی (AHR)^۱ و رم‌دیلینگ^۲ مجاری هوایی همراه می‌باشد [۲]. در حال حاضر درمان جنبه‌های حاد و مزمن آسم آلرژیک بوسیله دو دسته دارویی، آگونیست گیرنده بتا ۲ آدرنژیک^۳ و کورتیکواستروئید^۴ انجام می‌شود. برونکواسپاسم حاد که ناشی از انقباض بیش از حد عضله صاف می‌باشد را می‌توان در بسیاری از بیماران بوسیله استنشاق آگونیست‌های گیرنده بتا ۲ از بین برد و سبب شل شدن عضله صاف شد. اما ممکن است بیماران به آگونیست‌های گیرنده بتا ۲ تحمل پیدا کنند. این داروها کمترین اثر را روی التهاب و رم‌دیلینگ مجاری هوایی دارند [۳، ۴]. کورتیکواستروئیدها درمان اصلی در کنترل چندین بیماری آلرژیک از جمله حالت‌های خفیف، متوسط و شدید آسم هستند [۵]. گرچه این داروها بدلیل تاثیر گسترده‌ای که در کاهش شدت فرایندهای التهابی دارند (که از مشخص‌های آسم می‌باشد) شناخته می‌شوند، اما چندین جنبه از التهاب مجاری هوایی (مانند نوتروفیلیا^۵) می‌تواند به درمان کورتیکواستروئیدی غیر حساس باشد [۶]. از این گذشته کورتیکواستروئیدها در مهار برخی جنبه‌های رم‌دیلینگ مجاری هوایی مانند فیبروز، افزایش ضخامت عضله صاف مجاری هوایی و هیپرتروفی غدد موکوسی تا حدی موثر می‌باشند [۷]. اما تاثیر آنها در برگرداندن رم‌دیلینگ رخ داده در مجاری هوایی ضعیف است [۸]. ناتوانی نسبی این داروها در مهار رم‌دیلینگ سبب شده است تا محققان در حال بررسی برای یافتن اهداف دارویی جایگزین باشند. بعنوان مثال مطالعات حیوانی موثر بودن آنتی‌کولینرژیک‌ها^۶ [۹] و

⁷ Leukotriene receptor antagonists

⁸ Rho-kinase inhibitors

⁹ Ras-homologous

¹⁰ Guanosine triphosphate

¹¹ Cytokines

¹² Adhesion molecules

¹³ Integrin

¹⁴ Actin

¹⁵ Vesicle trafficking

¹⁶ Morphogenesis

¹⁷ Mitogenesis

¹⁸ Apoptosis

¹⁹ Rho guanosine triphosphatase

²⁰ Cell division cycle- 42

¹ Airway hyper responsiveness (AHR)

² Remodeling

³ Beta 2 adrenergic receptor agonists

⁴ Corticosteroids

⁵ Neutrophilia

⁶ Anticholinergic

اولین بار به عنوان سرین/ترئونین کیناز^۸ شناخته شد که بطور خاص به Rho-RhoA (شکل فعال RhoA) متصل می‌گردد [۲۷،۲۶].

برای انتقال و لنگر شدن RhoA به غشا، انجام گرانیلاسیون RhoA بوسیله آنزیم GGTases ضروری می‌باشد. برای جایگیری در داخل غشا، RhoA-GDP غیرفعال توسط آنزیم GEFs به RhoA-GTP فعال تبدیل می‌شود. از طرف دیگر تبدیل مجدد RhoA-GTP به RhoA-GDP بوسیله فعالیت آنزیم GAPS وساطت می‌شود. پروتئین GDIs با اتصال به RhoA و پوشاندن نواحی آب‌گریز آن، RhoA را به حالت محلول در سیتوزول درآورده و مانع از قلاب شدن آن به غشا سیتوپلاسمی می‌شود. RhoA بعد از فعال شدن می‌تواند بصورت فیزیکی با Rho kinase برهم‌کنش داشته باشد. Rho kinase نقش مرکزی در فرآیندهایی که منجر به افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی حاد و مزمن در آسم می‌شوند را ایفا می‌کند [۲۸].

مهارکننده‌های Rho-kinase

Y-27632 ترکیبی مشتق از پیریدین^۹ و معمول‌ترین مهارکننده Rho-kinase در مطالعات آزمایشگاهی می‌باشد. این ملکول مهارکننده رقابتی ATP، قابلیت نفوذ به سلول را دارا است و هر دو ایزوفرم ROCKI و ROCKII را مهار می‌کند [۳۰،۲۹]. سایر پروتئین کینازهای وابسته به ATP مانند پروتئین کیناز A (PKA)^{۱۰} و کیناز زنجیره سبک میوزین (MLCK)^{۱۱} فقط در غلظت‌های بالای Y-27632 مهار می‌شوند [۲۹]. مطالعات نشان داده‌اند که استنشاق آن در حیوانات، دارای اثرات برونکودیلاتوری است. اثر برونکودیلاتوری Y-27632 به سرعت شروع می‌شود و این اثر تقریباً ۴ ساعت ماندگار می‌باشد [۲۹].

Fasudil یا HA-1077 مهارکننده اختصاصی RhoA/Rho kinase است که تمایل اتصال آن به Rho-kinase شبیه به Y-27632 می‌باشد. این مهارکننده بطور گسترده در مدل‌های حیوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد و اخیراً به عنوان مهارکننده Rho-

گوانین (GEFs)^۱، پروتئین‌های فعال‌کننده GTPase (GAPs)^۲ و مهارکننده جدا شدن نوکلئوتید گوانین (GDIs)^۳ تنظیم می‌شود. GEFs فعالیت معاوضه‌کننده ذاتی GDP/GTP را در Rho تحریک می‌کند و منجر به اتصال GTP و ایجاد حالت فعال پروتئین می‌شود. در حالی که GAPs خاصیت GTPase آهسته ذاتی را تسریع کرده و منجر به تبدیل مجدد پروتئین به حالت غیرفعال متصل به GDP می‌شود. به علاوه فعال شدن RhoA بشدت به تغییرات پس از ترجمه (پرنیلاسیون)^۴ که از طریق گرانیل گرانیل ترانسفراز^۵ (GGTases) وساطت می‌شود وابسته است [۱۹]. این تغییرات اجازه جایگیری در محل‌های خاصی از غشای پلاسمای را به RhoA می‌دهد و می‌تواند بوسیله شبه پپتید caveolin-1^۶ در سلول‌های عضله صاف مهار شود. این فرایندها برای قلاب شدن GTPase به غشا و متعاقب آن برای ارتباط با افکتور آن مورد نیاز می‌باشند [۲۱،۲۰]. GDIs می‌تواند قلاب شدن به غشای پلاسمایی و معاوضه نوکلئوتید را با تشکیل کمپلکس سیتوپلاسمی با Rho متصل به GDP مهار کند و با پوشاندن نواحی آب‌گریز پروتئین، آن را به حالت محلول درآورد [۲۲]. جدا شدن G-پروتئین مونومریک از GDIs، برای اتصال آن به غشا و فعال شدن آن بواسطه GEF ضروری می‌باشد (شکل ۱) [۲۳]. RhoA بعد از فعال شدن می‌تواند به Rho kinases (ایزوفرم‌های ROCK-I و ROCK-II)^۷ متصل شده و آنها را فعال کند. هر دو ایزوفرم به مقدار زیاد در همه بافت‌های انسانی بیان می‌شوند. ROCK-I mRNA به مقدار زیاد در ارگان‌هایی مانند کبد، کلیه‌ها و ریه بیان می‌شود، در حالی که ROCK-II mRNA بیشتر در عضله و مغز بیان می‌شود [۲۵،۲۴]. تاکنون مهارکننده فارماکوژنیک که بتواند بطور اختصاصی یکی از دو ایزوفرم را مهار نماید شناخته نشده است، لذا برای سادگی کار به هر دو ایزوفرم Rho-kinase گفته می‌شود.

¹ Guanine nucleotide exchange factors (GEFs)

² GTPase-activating proteins (GAPs)

³ GDP dissociation inhibitor (GDIs)

⁴ Prenylation

⁵ Geranylgeranyltransferases

⁶ Caveolin-1 peptide mimetics

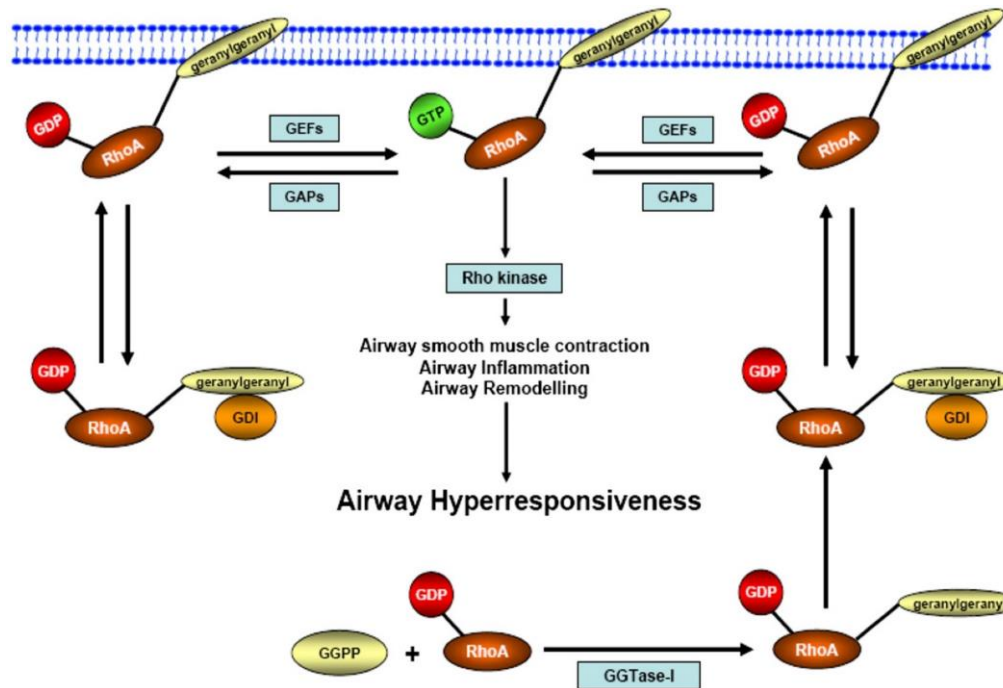
⁷ Rho-associated protein kinases

⁸ serine/threonine kinase

⁹ Pyridine

¹⁰ Protein Kinase A

¹¹ Myosin light-chain kinase



شکل ۱- تصویر شماتیک از مکانیسم‌های داخل سلولی که فعالیت RhoA/Rho-kinase را تنظیم می‌کنند

فسفاتاز زنجیره سبک میوزین (MLCP)^۵ که منجر به دفسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین می‌شود تعیین می‌گردد [۳۸]. فعال شدن Rho-kinase این تعادل را با فسفریله کردن MLCP برهم می‌زند که این منجر به تقویت فسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین می‌گردد. از این رو سطح انقباض را در یک مقدار ثابت از کلسیم تقویت می‌نماید. این حالت را اصطلاحاً حساسیت به کلسیم می‌نامند [۳۹، ۱۸]. به علاوه Rho-kinase، فسفریلاسیون پروتئین همراه فیلامنت اکتین (Calponin) را وساطت می‌کند که منجر به جدا شدن آن از فیلامنت‌های اکتین و فعال شدن میوزین ATPase فعال شونده با اکتین می‌شود که این می‌تواند در انقباض عضله صاف نقش داشته باشد [۴۰]. همچنین مسیر سیگنالینگ Rho-kinase یک نقش محوری در تنظیم دینامیک سیتواسکلت سلولی (که نیروی فعال و کوتاه شدن عضله صاف مجاری هوایی را تعیین می‌کند) دارد [۴۲، ۴۱]. مشخص شده است که در سلول‌های عضله صاف مجاری هوای انسان، اگونیست‌های G پروتئین‌های Gi و Gq جفت شده با گیرنده‌های موسکارینی M2 و M3 می‌توانند پلیمراسیون اکتین (افزایش نسبت اکتین F/G) را از طریق مسیر RhoA

kinase در بالین به عنوان گشاد کننده عروق مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۰].

Rho-kinase و انقباض عضله صاف مجاری هوایی

انقباض در عضله صاف مجاری هوایی نتیجه فعال شدن فسفولیپاز C^۱ و متعاقب آن تولید دی‌آسیل گلیسرول^۲ گلیسرول^۳ (DAG) و اینوزیتول تری فسفات^۳ (IP₃) می‌باشد [۳۱-۳۳]. در پاسخ به IP₃ کلسیم از ذخایر داخل سلولی آزاد و [۳۴] منجر به یک افزایش گذرا در غلظت کلسیم داخل سلولی می‌شود [۳۵] که با ورود پایدار کلسیم از خارج سلول ادامه می‌یابد. انقباض عضله صاف مجاری هوایی از طریق ایجاد کمپلکس میان کالمودولین^۴-کلسیم شروع می‌شود و بدنبال آن با فعال شدن کیناز زنجیره سبک میوزین، منجر به فسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین می‌گردد [۳۶، ۳۷]. در حال حاضر اتفاق نظر وجود دارد که محرک‌های انقباضی فقط تاثیر خود را با افزایش غلظت کلسیم اعمال نمی‌کنند بلکه حساسیت عضله صاف به کلسیم را نیز تقویت می‌نمایند. اندازه فسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین خود به واسطه تعادل میان فعالیت MLCK و

¹ Phospholipase C

² Diacylglycerol

³ Inositol triphosphate

⁴ Calmodulin

⁵ Myosin light-chain phosphatase

[۵۳]. مطالعات مختلف حاکی از نقش مسیر Rho-kinase در افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی در مدل‌های حیوانی است که بطور مکرر با محرک‌های منقبض کننده برونش مانند استیل‌کولین [۲۹]، پروستاگلاندین $F2\alpha$ ^۴ و هیستامین^۵ مواجهه داده شده‌اند. نکته مهم آن است که که Rho-kinase در افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی در هر دو پاسخ آسماتیک اولیه و ثانویه القا شده با آلرژن، نقش دارد [۵۴]. همچنین در موش‌هایی که مواجهه‌های متعدد با اوالبومین داشته‌اند، Y-27632 پاسخ‌دهی مجاری هوایی را پس از ایجاد حساسیت در حضور و عدم حضور ویروس سین‌سیشیال تنفسی^۶ کاهش داده است [۵۵]. در مدل‌های مختلف حیوانات حساس شده با اوالبومین، تجویز خوراکی، داخل بینی و استنشاقی، مهار کننده Rho-kinase سبب کاهش پاسخ‌دهی مجاری هوایی بدنال مواجهه با متاکولین^۷ می‌شود [۵۶-۵۹]. همچنین مطالعه Kasahara و همکارانش بر روی موش‌های ترانسژنیک که یکی از آل‌های ژن Rho-kinase آنها حذف شده بود نشان داد که پاسخ‌دهی مجاری هوایی در این حیوانات در مقایسه با حیوانات سالم کمتر است [۶۰]. به علاوه شواهدی وجود دارد که میزان بیان ژن و پروتئین RhoA و Rho-kinase [۴۷، ۵۳، ۶۱، ۶۲]، فراخوانی پروتئین RhoA به غشای سلول عضله صاف مجاری هوایی [۶۳] و پروتئین $G\alpha 12$ و $G\alpha 13$ [۶۴] در مدل‌های حیوانی که با آلرژن مواجهه داده شده‌اند افزایش می‌یابد. این نتایج می‌توان بیان کننده یک سهم مهم برای سیگنالینگ مسیر Rho/Rho-kinase در عضله صاف مجاری هوایی در شرایط آسماتیک باشد. که می‌تواند نقش محوری در پیدایش افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی داشته باشد. دلیل اثر نیرومند برونکودیلاتوری، آگونیست‌های گیرنده بتا ۲ آدرنژیک بطور گسترده‌ای در درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این حال بخوبی مشخص شده است که استفاده مزمن از آگونیست‌های بتا می‌تواند اثربخشی این داروها را کاهش دهد و حتی باعث اثرات جانبی شود [۶۵]. برخی شواهد نشان می‌دهند که

القا نمایند [۴۴، ۴۳]. بعلاوه در محیط کشت Rho-kinase در میوسیت مجاری هوایی می‌تواند بوسیله کشش مکانیکی چرخه‌ای تک محوری القا و بوسیله کشش چرخه‌ای دو محوری مهار شود که بترتیب منجر به افزایش یا کاهش نسبت اکتین F/G می‌شود [۴۶، ۴۵]. همچنین افزودن Y-27632 به محیط کشت حاوی سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی جدا شده از حیوانات حساس شده با اوالبومین^۱ (درمان با Y-27632)، سبب کاهش میزان F اکتین و α -توبولین در این سلول‌ها، در مقایسه با سلول‌های درمان نشده، گردیده است [۴۷]. روشن است که شکل‌پذیری مکانیکی و سازگاری طول عضله صاف آلفا (ASM)^۲ تا حدودی بوسیله مسیری که دینامیک اکتین را تنظیم میکند وساطت می‌شود. از این رو این احتمال وجود دارد که Rho نقش کلیدی در تعیین رفتار انقباضی ایفا نماید [۴۸].

نقش پاتوفیزیولوژیک Rho-kinase در پاسخ انقباضی عضله صاف

بنظر می‌رسد که در شرایط نرمال، افزایش حساسیت به کلسیم که از طریق مسیر آنزیمی Rho/Rho-kinase وساطت میشود در کنترل انقباض عضله صاف نقش دارد [۵۰، ۴۹]. همچنین شواهد روشنی وجود دارد که مکانیسم حساسیت به کلسیم در شرایط پاتولوژیک ممکن است افزایش یابد. بعنوان مثال در عضله صاف عروق حیوانات مبتلا به فشار خون خودبخودی (SHR)^۳، افزایش فعالیت مسیر Rho-kinase در پیدایش ازدیاد انقباض عروقی نقش دارد [۵۱]. همچنین در انسان احتمالاً مسیر آنزیمی Rho-kinase در پاتوژنز افزایش مقاومت عروق محیطی نقش داشته باشد [۵۲]. به علاوه شواهد حاصل از مطالعات اخیر، بیان کننده نقش پاتوفیزیولوژیک مسیر سیگنالینگ Rho/Rho-kinase در افزایش پاسخ انقباضی عضله صاف مجاری هوایی است. بدین ترتیب افزایش انقباض پذیری عضله صاف مجاری هوایی که در بیماران آسمی مشاهده می‌شود، ممکن است با افزایش فعالیت مسیر Rho-kinase مرتبط باشد

⁴ Prostaglandin $F2\alpha$

⁵ Histamine

⁶ Human Respiratory Syncytial Virus

⁷ Methacholine

¹ Ovalbumin

² Alpha Smooth Muscle (ASM)

³ Spontaneously hypertensive rat (SHR)

لیزوفسفاتیدیک اسید^۸ به تنهایی یا به همراه فاکتور رشد اپیدرمال، می‌تواند بوسیله مهار Rho-kinase کاهش یابد [۷۵]. این پیشنهاد می‌کند که در حقیقت RhoA و Rho-kinase در تکثیر سلول‌های میوسیت نقش دارند. همچنین سیگنالینگ Rho-kinase ممکن است در افزایش ضخامت عضله صاف مجاری هوایی از طریق اثر بر روی مهاجرت میوسیت‌ها دخالت داشته باشد. به نظر می‌رسد مهاجرت عضله صاف مجاری در فرایند ترمیم بافت نقش داشته باشد. مطالعات نشان داده‌اند که مهاجرت القا شده در عضله صاف مجاری هوایی، بوسیله مهار Rho-kinase مهار می‌شود [۷۹، ۷۸]. به هر حال مکانیسم چگونگی دخالت سیگنالینگ Rho/Rho-kinase در رم‌دیلینگ مجاری هوایی کاملاً روشن نیست.

سیگنالینگ Rho-kinase و التهاب در مجاری

هوایی

اگرچه مهارکننده‌های Rho-kinase ممکن است اثر مهاری خوبی بر التهاب مزمن مجاری هوایی داشته باشند، اما رم‌دیلینگ مجاری هوایی پس از متوقف شدن التهاب پابرجا می‌ماند [۸۰]. هجوم یکباره سلول‌های التهابی در پاسخ به آلرژن ممکن است فاکتور آغازگر مهمی در این پاتولوژی باشد. تعداد و نوع سلول‌های التهابی که به مجاری هوایی فراخوانده می‌شوند متفاوت می‌باشد. اما به‌رحال تجمع سلول‌های لنفوسیت، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های CD4+ Th2 در آسم آلرژیک دیده می‌شود [۸۱]. سیگنالینگ Rho/Rho-kinase مسیر تنظیم کننده اصلی فرآیندهای مرتبط با التهاب مجاری هوایی است و شامل مهاجرت سلولی، کموتاکسی و تراوش ائوزینوفیل‌ها به درون مجاری هوایی می‌باشد. نتایج مطالعات *In vitro* نشان داده‌اند که RhoA و Rho-kinase نقش محوری در کموتاکسی سلول‌های ائوزینوفیل دارد [۸۲]. همچنین نتایج حاصل از مدل‌های آلرژیک حیوانی نقش مهم سیگنالینگ Rho-kinase در تراوش ائوزینوفیل‌ها به درون ریه را نشان داده‌اند [۵۷، ۵۶]. به علاوه، استفاده از مهار کننده Y-27632 در مدل آسم آلرژیک خوکیچه‌های هندی سبب کاهش التهاب در ریه این حیوانات شد [۵۹، ۵۸]. این مشاهدات ممکن است نشان دهنده اثر مسقیم مهار Rho-kinase

Rho-kinase ممکن است در فرایند غیر حساس شدن گیرنده بتا ۲ نقش داشته باشد. به عنوان مثال، در عضله صاف تراشه خوکیچه هندی، تماس مداوم با لیزولسیتین^۱، غیر حساس شدن گیرنده‌های بتا ۲ آدرنرژیک را تقویت می‌نماید که این پدیده بطور موازی با افزایش حساسیت به کلسیم وساطت شده با Rho-kinase صورت می‌پذیرد [۶۶]. در مجموع این یافته‌ها حاکی از آنند که افزایش فعالیت Rho-kinase، ممکن است اثربخشی درمان‌های رایج را کاهش دهد و درمان ترکیبی مهار کننده Rho-kinase و آگونیست‌های بتا ممکن است اثر بخشی بهتر نسبت به درمان با آگونیست‌های بتا به تنهایی داشته باشد.

سیگنالینگ Rho-kinase و رم‌دیلینگ مجاری هوایی

رم‌دیلینگ مجاری هوایی در آسم شامل افزایش تعداد سلول‌های فیبروبلاست و سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی است که سبب افزایش ضخامت دیواره مجاری هوایی و پاسخ‌دهی بیش از حد مجاری می‌شود [۶۷]. افزایش توده عضله صاف مجاری هوایی ناشی از هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های میوسیت می‌باشد [۶۸-۷۱]. تکثیر عضله صاف مجاری هوایی که تا اندازه‌ای موجب افزایش توده عضلانی می‌گردد خود متأثر از اثر هم‌افزایی^۲ تعدادی از فاکتورهای رشد^۳، واسطه‌های التهابی^۴ و نوروترانسمیترها^۵ است [۷۲-۷۴]. مطالعات انجام شده بر روی کشت سلول‌های عضله صاف، حکایت از نقش مهم سیگنالینگ Rho/Rho-kinase در تکثیر القا شده با فاکتور رشد مشتق از پلاکت^۶ و فاکتور رشد اپیدرمال^۷ دارد [۷۶، ۷۵]. همچنین یافته‌های حاصل از مطالعه بر روی عضله صاف مجاری هوایی انسان نشان داد که RhoA/Rho-kinase نقش کلیدی در تکثیر سلول‌های عضله صاف دارد [۷۷]. همچنین افزایش تکثیر سلول‌های عضله صاف مجاری انسان بوسیله

¹ Lysolecithins

² Synergic

³ Growth factors

⁴ Inflammatory mediators

⁵ Neurotransmitters

⁶ Platelet derived growth factor

⁷ Epidermal growth factor

⁸ Lysophosphatidic acid

ناشناخته می‌باشد با این وجود استفاده از مهار Rho-kinase می‌تواند به یک عنوان پتانسیل درمانی برای کنترل بیماری آسم در آینده مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

مسیر سیگنالینگ Rho/Rho-kinase در بسیاری از فرایندهای زیستی که در پاتولوژی آسم دخالت دارند سهمیم می‌باشد. مطالعات زیادی از اثر بخشی آن بر جنبه‌های مختلف آسم حکایت دارند. با این حال، بدلیل آنکه Rho-kinase در اغلب بافت‌های بدن بیان می‌شود، کاربرد سیستمیک آن بعنوان دارو جهت درمان آسم ممکن است سبب عوارض جانبی مانند کاهش فشار خون گردد. لذا استفاده موضعی این دارو می‌تواند از عوارض سیستمیک آن جلوگیری کند. هرچند مطالعات حکایت از تاثیرات مثبت آن در بسیاری از جنبه‌های آسم دارد، مطالعات آینده می‌تواند تاثیرات مفید آن را بعنوان یک هدف درمانی جدید در درمان آسم بیشتر آشکار نماید.

تشکر و قدردانی:

این پژوهش از طرف صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور حمایت مالی شده است.

منابع:

- 1) Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. The European Respiratory Journal. 2008;31(1):143-78.
- 2) Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. The European Respiratory Journal. 2015;46(3):622-39.
- 3) Stewart AG, Harris T, Fernandes DJ, et al. Beta2-adrenergic receptor agonists and cAMP arrest human cultured airway smooth muscle cells in the G(1) phase of the cell cycle: role of proteasome degradation of cyclin D1. Molecular Pharmacology. 1999;56(5):1079-86.
- 4) Wang ZL, Walker BA, Weir TD, et al. Effect of chronic antigen and beta 2 agonist exposure on airway remodeling in guinea pigs. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1995;152(6 Pt 1):2097-104.
- 5) Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1998;102(4 Pt 1):531-8.

که بواسطه کاهش مهاجرت ائوزینوفیل‌ها صورت می‌گیرد باشد یا اینکه ناشی از سرکوب تولید کموکاین (ائوتاکسین) و/یا سیتوکاین‌های التهابی (IL-5, IL-13) بواسطه مهار Rho-kinase باشد [۵۷]. سیتوکاین‌هایی مانند IL-5 و IL-13، کموکاین‌ها و ائوتاکسین ۱ برای فراخوانی ائوزینوفیل در آسم ضروری می‌باشند [۸۲]. بعلاوه میزان پروتئین [۵۳] و RhoA mRNA [۸۳] در عضله صاف برونشی در مدل آسمی موش‌های صحرایی افزایش یافته است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که IL-13 و TNF- α قادرند که میزان mRNA و پروتئین RhoA را افزایش دهند و منجر به القای افزایش پاسخ‌دهی عضله صاف مجاری هوایی شوند [۸۴-۸۷]. در ناحیه پروموتور ژن RhoA در موش صحرایی، چندین جایگاه اتصال برای فاکتورهای رونویسی^۲ NF-Kb, STAT, C/EBP, Sp1, CdxA شناسایی شده است. جایگاه اتصال STAT مسئول القای فعالیت بوسیله IL-13, TNF- α و NF- κ B می‌باشد [۸۷]. از آنجایی که IL-13 یکی از سیتوکاین‌هایی است که در مجاری هوایی آسمی افزایش می‌یابد [۸۸،۸۹]، می‌تواند سبب افزایش بیان ژن RhoA شود [۸۴،۸۵] و در نتیجه باعث افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی در موش‌ها گردد [۸۴]. در محیط کشت، IL-13 در سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی انسان میزان بیان ژن miR-133a را کاهش، و میزان RhoA mRNA را افزایش می‌دهد [۹۰]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که IL-13 در افزایش میزان پروتئین RhoA نقش دارد [۹۱]. در موش‌های حساس شده با مواجهه مکرر با اوالبومین، استفاده از مهار کننده RhoA/Rho kinase سبب کاهش موکوس، IL-13, IL-4, IL-17 و همچنین میزان بیان ژن و فسفریلاسیون NF κ B و STAT6 گردید [۹۲]. استفاده از مهار کننده Y-27632 به همراه دگزامتازون در خوکچه‌هایی که مواجهه مکرر با اوالبومین داشتند منجر به کاهش التهاب، رمدلینگ ماتریکس خارج سلولی و استرس اکسیداتیو در این حیوانات شد [۹۳]. به هر حال منبع این مدیاتورهای التهابی و جایگاه اصلی عمل مهار Rho-kinase

¹ Eotaxin

² Transcription factors

- 17) Ridley AJ. Rho family proteins: coordinating cell responses. *Trends in Cell Biology*. 2001;11(12):471-7.
- 18) Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2001;22(1):32-9.
- 19) Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science*. 1995;268(5208):221-5.
- 20) Taggart MJ, Leavis P, Feron O, et al. Inhibition of PKC α and rhoA translocation in differentiated smooth muscle by a caveolin scaffolding domain peptide. *Experimental Cell Research*. 2000;258(1):72-81.
- 21) Taggart MJ, Lee YH, Morgan KG. Cellular redistribution of PKC α , rhoA, and ROK α following smooth muscle agonist stimulation. *Experimental Cell Research*. 1999;251(1):92-101.
- 22) Olofsson B. Rho guanine dissociation inhibitors: pivotal molecules in cellular signalling. *Cellular Signalling*. 1999;11(8):545-54.
- 23) Del Pozo MA, Kiosses WB, Alderson NB, et al. Integrins regulate GTP-Rac localized effector interactions through dissociation of Rho-GDI. *Nature Cell Biology*. 2002;4(3):232-9.
- 24) Leung T, Chen X-Q, Manser E, et al. The p160 RhoA-binding kinase ROK α is a member of a kinase family and is involved in the reorganization of the cytoskeleton. *Molecular and Cellular Biology*. 1996;16(10):5313-27.
- 25) Nakagawa O, Fujisawa K, Ishizaki T, et al. ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice. *FEBS Letters*. 1996;392(2):189-93.
- 26) Leung T, Manser E, Tan L, et al. A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(49):29051-4.
- 27) Matsui T, Amano M, Yamamoto T, et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *The EMBO Journal*. 1996;15(9):2208.
- 28) Schaafsma D, Gosens R, Zaagsma J, et al. Rho kinase inhibitors: a novel therapeutical intervention in asthma? *European Journal of Pharmacology*. 2008;585(2-3):398-406.
- 6) Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(5Pt 1):1532-9.
- 7) Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *The European Respiratory Journal*. 2007;30(4):653-61.
- 8) Vanacker NJ, Palmans E, Kips JC, et al. Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(3):674-9.
- 9) Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, et al. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(10):1096-102.
- 10) Henderson WR Jr, Tang LO, Chu SJ, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(1):108-16.
- 11) Salmon M, Walsh DA, Huang TJ, et al. Involvement of cysteinyl leukotrienes in airway smooth muscle cell DNA synthesis after repeated allergen exposure in sensitized Brown Norway rats. *British Journal of Pharmacology*. 1999;127(5):1151-8.
- 12) Wang CG, Du T, Xu LJ, et al. Role of leukotriene D4 in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *The American Review of Respiratory Disease*. 1993;148(2):413-7.
- 13) Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, et al. Long-term treatment with a specific Rho-kinase inhibitor suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. *Circulation Research*. 2004;94(1):46-52.
- 14) Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(11):2351-8.
- 15) Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science*. 1998;279(5350):509-14.
- 16) Kjoller L, Hall A. Signaling to Rho GTPases. *Experimental Cell Research*. 1999;253(1):166-79.



- 40) Kaneko T, Amano M, Maeda A, et al. Identification of calponin as a novel substrate of Rho-kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;273(1):110-6.
- 41) Tang DD, Zhang W, Gunst SJ. The adapter protein CrkII regulates neuronal Wiskott-Aldrich syndrome protein, actin polymerization, and tension development during contractile stimulation of smooth muscle. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(24):23380-9.
- 42) Zhang W, Wu Y, Du L, et al. Activation of the Arp2/3 complex by N-WASp is required for actin polymerization and contraction in smooth muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2005;288(5):C1145-C60.
- 43) Hirshman CA, Emala CW. Actin reorganization in airway smooth muscle cells involves Gq and Gi-2 activation of Rho. *The American Journal of Physiology*. 1999;277(3 Pt 1):L653-61.
- 44) Togashi H, Emala CW, Hall IP, et al. Carbachol-induced actin reorganization involves Gi activation of Rho in human airway smooth muscle cells. *The American Journal Of Physiology*. 1998;274(5Pt 1):L803-9.
- 45) Smith PG, Roy C, Zhang YN, et al. Mechanical stress increases RhoA activation in airway smooth muscle cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2003;28(4):436-42.
- 46) Wang L, Liu HW, McNeill KD, et al. Mechanical strain inhibits airway smooth muscle gene transcription via protein kinase C signaling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2004;31(1):54-61.
- 47) Wei B, Shang YX, Li M, et al. Cytoskeleton changes of airway smooth muscle cells in juvenile rats with airway remodeling in asthma and the RhoA/ROCK signaling pathway mechanism. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2014;13(1):559-69.
- 48) Halayko AJ, Solway J. Molecular mechanisms of phenotypic plasticity in smooth muscle cells. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(1):358-68.
- 49) Gong MC, Iizuka K, Nixon G, et al. Role of guanine nucleotide-binding proteins--ras-family or trimeric proteins or both--in Ca²⁺ sensitization of smooth muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(3):1340-5.
- 29) Iizuka K, Shimizu Y, Tsukagoshi H, et al. Evaluation of Y-27632, a rho-kinase inhibitor, as a bronchodilator in guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*. 2000;406(2):273-9.
- 30) Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389(6654):990-4.
- 31) Meurs H, Timmermans A, Van Amsterdam RG, et al. Muscarinic receptors in human airway smooth muscle are coupled to phosphoinositide metabolism. *European Journal of Pharmacology*. 1989;164(2):369-71.
- 32) Takuwa Y, Takuwa N, Rasmussen H. Carbachol induces a rapid and sustained hydrolysis of polyphosphoinositide in bovine tracheal smooth muscle measurements of the mass of polyphosphoinositides, 1,2-diacylglycerol, and phosphatidic acid. *Journal of Biological Chemistry*. 5;261(31):14670-5.
- 33) Yang CM, Chou SP, Sung TC. Muscarinic receptor subtypes coupled to generation of different second messengers in isolated tracheal smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology*. 1991;104(3):613-8.
- 34) Hashimoto T, Hirata M, Ito Y. A role for inositol 1,4,5-trisphosphate in the initiation of agonist-induced contractions of dog tracheal smooth muscle. *British Journal of Pharmacology*. 1985;86(1):191-9.
- 35) Yang CM, Yo YL, Wang YY. Intracellular calcium in canine cultured tracheal smooth muscle cells is regulated by M3 muscarinic receptors. *British Journal of Pharmacology*. 1993;110(3):983-8.
- 36) De Lanerolle P, Paul RJ. Myosin phosphorylation/dephosphorylation and regulation of airway smooth muscle contractility. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1991;261(2):L1-L14.
- 37) Pfitzer G. Invited review: regulation of myosin phosphorylation in smooth muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91(1):497-503.
- 38) Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiological Reviews*. 2003;83(4):1325-58.
- 39) Wettschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80(10):629-38.

- chronic inflammation. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2014;192:134-46.
- 60) Kasahara DI, Ninin F, Wurmbbrand AP, et al. Abrogation of airway hyperresponsiveness but not inflammation by Rho kinase insufficiency. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(2):457-70.
- 61) Schaafsma D, Gosens R, Bos IS, et al. Allergic sensitization enhances the contribution of Rho-kinase to airway smooth muscle contraction. *British Journal of Pharmacology*. 2004;143(4):477-84.
- 62) Chiba Y, Ueno A, Shinozaki K, et al. Involvement of RhoA-mediated Ca²⁺ sensitization in antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in mice. *Respiratory Research*. 2005;6:4.
- 63) Chiba Y, Sakai H, Misawa M. Augmented acetylcholine-induced translocation of RhoA in bronchial smooth muscle from antigen-induced airway hyperresponsive rats. *British Journal of Pharmacology*. 2001;133(6):886-90.
- 64) Chiba Y, Misawa M. Increased expression of G12 and G13 proteins in bronchial smooth muscle of airway hyperresponsive rats. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*. 2001;50(6):333-6.
- 65) Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(6 Suppl):S322-8.
- 66) Kume H, Ito S, Ito Y, et al. Role of lysophosphatidylcholine in the desensitization of beta-adrenergic receptors by Ca(2+) sensitization in tracheal smooth muscle. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2001;25(3):291-8.
- 67) An SS, Bai TR, Bates JH, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *The European Respiratory Journal*. 2007;29(5):834-60.
- 68) Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(10):1360-8.
- 69) Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax*. 1969;24(2):176-9.
- 70) Ebina M, Takahashi T, Chiba T, et al. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D
- 50) Ito S, Kume H, Honjo H, et al. Possible involvement of Rho kinase in Ca²⁺ sensitization and mobilization by MCh in tracheal smooth muscle. *American journal of physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001;280(6):L1218-24.
- 51) Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, et al. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(6):1062-4.
- 52) Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, et al. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension*. 2001;38(6):1307-10.
- 53) Chiba Y, Takada Y, Miyamoto S, et al. Augmented acetylcholine-induced, Rho-mediated Ca²⁺ sensitization of bronchial smooth muscle contraction in antigen-induced airway hyperresponsive rats. *British Journal of Pharmacology*. 1999;127(3):597-600.
- 54) Schaafsma D, Bos IS, Zuidhof AB, et al. Inhalation of the Rho-kinase inhibitor Y-27632 reverses allergen-induced airway hyperresponsiveness after the early and late asthmatic reaction. *Respiratory Research*. 2006;7:121.
- 55) Hashimoto K, Peebles RS Jr, Sheller JR, et al. Suppression of airway hyperresponsiveness induced by ovalbumin sensitisation and RSV infection with Y-27632, a Rho kinase inhibitor. *Thorax*. 2002;57(6):524-7.
- 56) Henry PJ, Mann TS, Goldie RG. A rho kinase inhibitor, Y-27632 inhibits pulmonary eosinophilia, bronchoconstriction and airways hyperresponsiveness in allergic mice. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;18(1):67-74.
- 57) Taki F, Kume H, Kobayashi T, et al. Effects of Rho-kinase inactivation on eosinophilia and hyper-reactivity in murine airways by allergen challenges. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007;37(4):599-607.
- 58) Possa SS, Charafeddine HT, Righetti RF, et al. Rho-kinase inhibition attenuates airway responsiveness, inflammation, matrix remodeling, and oxidative stress activation induced by chronic inflammation. *American journal of physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012;303(11):L939-52.
- 59) Righetti RF, Pigati PA, Possa SS, et al. Effects of Rho-kinase inhibition in lung tissue with



- bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(5):1720-45.
- 82) Adachi T, Vita R, Sannohe S, et al. The functional role of rho and rho-associated coiled-coil forming protein kinase in eotaxin signaling of eosinophils. *Journal of Immunology*. 2001;167(8):4609-15.
- 83) Chiba Y, Sakai H, Wachi H, Sugitani H, Seyama Y, Misawa M. Upregulation of rhoA mRNA in bronchial smooth muscle of antigen-induced airway hyperresponsive rats. *Journal of Smooth Muscle Research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanishi*. 2003;39(6):221-228.
- 84) Chiba Y, Nakazawa S, Todoroki M, Shinozaki K, Sakai H, Misawa M. Interleukin-13 augments bronchial smooth muscle contractility with an up-regulation of RhoA protein. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;40(2):159-67.
- 85) Chiba Y, Todoroki M, Nishida Y, et al. A novel STAT6 inhibitor AS1517499 ameliorates antigen-induced bronchial hypercontractility in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;41(5):516-24.
- 86) Goto K, Chiba Y, Matsusue K, et al. The proximal STAT6 and NF-kappaB sites are responsible for IL-13- and TNF-alpha-induced RhoA transcriptions in human bronchial smooth muscle cells. *Pharmacological Research*. 2010;61(5):466-72.
- 87) Goto K, Chiba Y, Sakai H, Misawa M. Mechanism of inhibitory effect of prednisolone on RhoA upregulation in human bronchial smooth muscle cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2010;33(4):710-3.
- 88) Berry MA, Parker D, Neale N, et al. Sputum and bronchial submucosal IL-13 expression in asthma and eosinophilic bronchitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(5):1106-9.
- 89) Saha SK, Berry MA, Parker D, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 121(3):685-91.
- 90) Chiba Y, Tanabe M, Goto K, et al. Down-regulation of miR-133a contributes to up-regulation of RhoA in bronchial smooth muscle cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(8):713-9.
- 91) Chiba Y, Misawa M. MicroRNAs and their therapeutic potential for human diseases: morphometric study. *The American Review of Respiratory Disease*. 1993;148(3):720-6.
- 71) Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE, et al. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(9):1001-6.
- 72) Billington CK, Penn RB. Signaling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. *Respiratory Research*. 2003;4:2.
- 73) Deshpande DA, Penn RB. Targeting G protein-coupled receptor signaling in asthma. *Cellular Signaling*. 2006;18(12):2105-20.
- 74) Naureckas ET, Ndukwu IM, Halayko AJ, et al. Bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects is mitogenic for human airway smooth muscle. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(6):2062-6.
- 75) Ediger TL, Schulte NA, Murphy TJ, et al. Transcription factor activation and mitogenic synergism in airway smooth muscle cells. *The European Respiratory Journal*. 2003;21(5):759-69.
- 76) Gosens R, Schaafsma D, Bromhaar MMG, et al. Growth factor-induced contraction of human bronchial smooth muscle is Rho-kinase-dependent. *European Journal of Pharmacology*. 2004;494(1):73-6.
- 77) Takeda N, Kondo M, Ito S, et al. Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2006;35(6):722-9.
- 78) Parameswaran K, Cox G, Radford K, Janssen LJ, Sehmi R, O'Byrne PM. Cysteinyl leukotrienes promote human airway smooth muscle migration. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166(5):738-742.
- 79) Carlin SM, Roth M, Black JL. Urokinase potentiates PDGF-induced chemotaxis of human airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003;284(6):L1020-L1026.
- 80) Leigh R, Ellis R, Wattie J, et al. Dysfunction and remodeling of the mouse airway persist after resolution of acute allergen-induced airway inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2002;27(5):526-35.
- 81) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From

- MiR-133a and bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in asthma. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2010;114(3):264-8.
- 92) Xie T, Luo G, Zhang Y, et al. Rho-kinase inhibitor fasudil reduces allergic airway inflammation and mucus hypersecretion by regulating STAT6 and NFκB. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(12):1812-22.
- 93) Pigati PA, Righetti RF, Possa SS, et al. Y-27632 is associated with corticosteroid-potentiated control of pulmonary remodeling and inflammation in guinea pigs with chronic allergic inflammation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(1):1.



نمبر

سال ۳، شماره ۲، تابستان ۹۵، صفحات ۱ تا ۱۲

Rho Kinase; a Novel Therapeutic Target in Asthma

Saeed Pazhoohan¹, Ehsan Aref¹, Mehdi Eslami-Behroozi¹, Mohammad Javan¹,
Sohrab Hajizadeh¹, Mohammad Reza Raoufy^{1,2*}

- 1) Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 2) Chronic Respiratory Diseases Research Center (CRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract:

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterized by reversible airway narrowing, inflammation, airway remodeling and airway hyper-responsiveness. Although current drugs are effective on decreasing the acute symptoms of disease, they are only partially effective on most features of asthma. Rho/Rho-kinase signaling is contributed in many biological processes, including reorganization of the Actin cytoskeleton, contraction, cell migration and proliferation, and inflammation. It seems that these Rho-kinase functions are related to pathophysiological features of asthma including airway hyper-responsiveness, beta 2-adrenergic receptor desensitization, remodeling and eosinophil recruitment. Recent studies demonstrated that the inhibition of Rho-kinase reduced contraction, inflammation, and airway remodeling in animal model of asthma. Hence Rho-kinase signaling pathway is recommended as a novel therapeutic target in the treatment of asthma. So, as a novel therapeutic target in asthma, this review focuses on Rho kinase and offers compelling evidences on its critical role and its associated signaling on different features of asthma.

Keywords: Asthma; Rho-kinase; Treatment

* Corresponding Author:

Mohammad Reza Raoufy, MD PhD. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. Email: raoufy@modares.ac.ir