



CFTR in Sarcoplasmic Reticulum of Airway Smooth Muscle: Implications for Airway Contractility

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Am J Respir Crit Care Med	12,996	Tratamiento	Cook DP, Rector MV, Bouzek DC, Michalski AS, Gansemer ND, Reznikov LR, et al	No tiene actualmente asignado

Texto en inglés

RATIONALE:

An asthma-like airway phenotype has been described in people with cystic fibrosis (CF). Whether these findings are directly due to loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) function or secondary to chronic airway infection and/or inflammation has been difficult to determine.

OBJECTIVES:

Airway contractility is primarily determined by airway smooth muscle. We tested the hypothesis that CFTR is expressed in airway smooth muscle and directly affects airway smooth muscle contractility.

METHODS:

Newborn pigs, both wild-type and with CF (before the onset of airway infection and inflammation), were used in this study. High-resolution immunofluorescence was used to identify the subcellular localization of CFTR in airway smooth muscle. Airway smooth muscle function was determined with tissue myography, intracellular calcium measurements, and regulatory myosin light chain phosphorylation status. Precision cut lung slices were used to investigate the therapeutic potential of CFTR modulation on airway reactivity.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:

We found that CFTR localizes to the sarcoplasmic reticulum compartment of airway smooth muscle and regulates airway smooth muscle tone. Loss of CFTR function led to delayed calcium reuptake following cholinergic stimulation and increased myosin light chain phosphorylation. CFTR potentiation with ivacaftor decreased airway reactivity in precision cut lung slices following cholinergic stimulation.

CONCLUSIONS:

Loss of CFTR alters porcine airway smooth muscle function and may contribute to the airflow obstruction phenotype observed in human CF. Airway smooth muscle CFTR may represent a therapeutic target in CF and other diseases of airway narrowing.

CFTR en el retículo sarcoplasmático del músculo liso de las vías respiratorias: implicaciones para la contractilidad de la vía aérea

JUSTIFICACIÓN: un fenotipo de las vías respiratorias similar al asma se ha descrito en las personas con fibrosis quística (FQ). Ha sido difícil determinar si estos hallazgos son directamente debido a la pérdida de la función de CFTR (CFTR) o secundaria a la infección crónica de las vías respiratorias y/o la inflamación.

OBJETIVOS: la contractilidad de la vía aérea está determinada principalmente por el músculo liso bronquial. Este trabajo puso a prueba la hipótesis de que el CFTR se expresa en el músculo liso de las vías respiratorias y ésta afecta directamente a la contractilidad del músculo liso de las vías respiratorias.

MÉTODO: cerdos recién nacidos, tanto de tipo salvaje y con FQ (antes de la aparición de la infección de las vías respiratorias y la inflamación), se utilizaron en este estudio. Estudios de inmunofluorescencia de alta resolución se utilizaron para identificar la localización subcelular de CFTR en el músculo liso de las vías respiratorias. La función del músculo liso en las vías respiratorias se determinó con miografía del tejido; así mismo se determinaron las mediciones de calcio intracelular y del estado de fosforilación de la miosina. Cortes precisos de pulmón se utilizaron para investigar el potencial terapéutico de la modulación de la actividad CFTR en las vías respiratorias.

MEDICIONES Y RESULTADOS PRINCIPALES: se encontró que CFTR se localiza en el compartimiento del retículo sarcoplásmico del músculo liso de las vías respiratorias, y que éste regula el tono del músculo liso de las vías respiratorias. La pérdida de la función CFTR se llevó a cabo después de la recaptación de calcio retardada producto de una estimulación colinérgica y de un aumento de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina. La potenciación CFTR con ivacaftor disminuyó la reactividad de la vía aérea en los corte de pulmón después de realizar una estimulación colinérgica.

CONCLUSIONES: la pérdida de CFTR altera la función del músculo liso de las vías respiratorias en porcinos y esto puede contribuir al fenotipo que cursa con obstrucción del flujo aéreo en los enfermos con FQ humana. De las vías respiratorias, el CFTR en el músculo liso puede representar una diana terapéutica en la FQ y en otras enfermedades de las vías respiratorias obstructivas.