

Solunum Sistemi Hastalıklarında Kolinergik Sinir Sisteminin Rolü

The Role of Cholinergic Nervous System in Respiratory System Diseases

¹⁵ Zeynep ÖZDEMİR KÜTAHYA^a

^aÇukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE

ÖZET Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kolinergik sistemin aktivitesi artar, bu da solunum yolu düz kaslarını kasarak soluk alışverişini sınırlandırır. Bu nedenle kolinergik sinir sistemi aktivitesinin arttığı kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi olguların tedavisinde, antikolinergik ilaçlar kullanılmaktadır. Antikolinergik ilaçların bu endikasyonda kullanımı, asetilkolinin bronkokonstriksiyon ve mukus salgısını artırıcı etkisinin azaltılmasına dayanmaktadır. Son yapılan deneysel çalışmalar, asetilkolinin yangıda da önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Muskarinik M₃ reseptör-noksan fareler ve M₃ selektif antagonistler kullanılarak yapılan çalışmalar, parankimal hücrelerdeki M₃ reseptörlerinin asetilkolinin proinflatuar etkisine aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Beta-2 (β₂) adrenerjik agonist ile muskarinik antagonist kombinasyonların kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Bu öneri, β₂ adrenerjik reseptör uyarımının M₃ reseptörlerini antagonize ederek farklı bir yaklafla inflammatuar hücrelerde inhibisyona yol açacağına dayanmaktadır ancak bu antiinflammatuar etkiler, kronik obstrüktif akciğer hastalığında açıkça ortaya konulamamıştır. Muskarinik reseptörler aracılığıyla, asetilkolinin proinflatuar etkilerinin aksine parasempatik sinir sistemini içeren kolinergik antiinflammatuar yol, doku hasarı ve enfeksiyon durumunda organları korumak için aşırı inflammatuar yanıtları düzenler. Diğer yandan asetilkolinin, α₇ nikotinik asetilkolin reseptör aracılığıyla makrofajlar ve Tip 2 doğal lenfoid hücreler dâhil olmak üzere lökositler üzerinde inhibitör etki oluşturduğu ortaya konmuştur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, asetilkolinin antiinflammatuar hücreler üzerindeki bu inhibe edici etkisi tam olarak ortaya konmasa da kolinergik antiinflammatuar yolağı içeren nöroimmün etkileşimlerin terapötik bir hedef olabileceği belirtilmektedir.

ABSTRACT The activity of the cholinergic system increases in chronic obstructive pulmonary disease this restricts breathing exchange by contracting the airway smooth muscles. Therefore, anticholinergic drugs are used in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, which is increased cholinergic nervous system activity. The use of anticholinergic drugs in this indication is based on reducing the effect of acetylcholine on bronchoconstriction and mucus secretion. Recent experimental studies have shown that acetylcholine also plays an important role in inflammation. Studies with muscarinic M₃ receptor-deficient mice and M₃ selective antagonists have demonstrated that M₃ receptors in parenchymal cells mediate the pro-inflammatory effect of acetylcholine. The combination of β₂ adrenergic agonist and muscarinic antagonist is recommended in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. This recommendation is based on the fact that β₂ adrenergic receptor stimulation will antagonize M₃ receptors and leads to inhibition of inflammatory cells in a different way, but these anti-inflammatory effects have not been clearly demonstrated in chronic obstructive pulmonary disease. In contrast to the pro-inflammatory effects of acetylcholine through muscarinic receptors, the cholinergic anti-inflammatory pathway regulates excessive inflammatory responses to protect organs in case of tissue damage and infection. On the other hand, acetylcholine has been shown to have an inhibitory effect on leukocytes, macrophages and type 2 natural lymphoid cells through α₇ nicotinic acetylcholine receptor. Although the inhibitory effect of acetylcholine on inflammatory cells in chronic obstructive pulmonary disease has not been fully established, it is stated that neuroimmune interactions involving cholinergic anti-inflammatory pathway may be a therapeutic target.

Anahtar Kelimeler: Solunum sistemi hastalıkları;
kolinergik sinir sistemi

Keywords: Respiratory system diseases;
cholinergic nervous system

Postganglionik parasempatik sinir uçlarından salıverilen asetilkolin (Ak), solunum yolu düz kaslarının kasılmasına ve solunum yollarındaki muskarinik Tip 3 (M₃) reseptör aracılığıyla mukus salgılanmasına neden olur.¹ Ayrıca solunum yolunda sinir hü-

resi dışındaki bazı hücreler de otokrin veya parakrin tarzda biyolojik fonksiyonları indükleyebilen Ak'yi sentezlemekte ve salıvermektedir.^{2,3} Bronşiyal epitel ve inflammatuar hücrelerden salıverilen Ak, nötrofil kemotaktik faktör interlökin-8'in (IL-8) insan bronş

Correspondence: Zeynep ÖZDEMİR KÜTAHYA

Çukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: zynp.ozdmr@windowslive.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 27 Dec 2019

Received in revised form: 30 Oct 2020

Accepted: 03 Feb 2020

Available online: 11 Mar 2021

2619-9459 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

epitelyum hücreleri tarafından salıverilmesine de aracılık eder.^{4,5} Gosens ve ark., M₃ reseptörünün insan solunum yolu düz kas hücrelerinde sigara dumanı kaynaklı IL-8 salıverilmesinin artışına neden olduğunu belirlemişlerdir.⁶ Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), solunumu sınırlandıran ve hipersekresyona neden olan kolinerjik sistemin etkinliği arttığından bu hastalığın tedavisinde ipratropium, tiotropium ve glikopironyum gibi antikolinerjik ilaçlar tek veya beta-2 (β_2) adrenerjik agonistlerle kombine olarak kullanılmaktadır.⁷ Yapılan araştırmalar, Ak'nin KOAH patogenezindeki bilinen bu etkilerine ek olarak, yangısal yanıtların düzenlenmesinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Kolinerjik antiinflamatuvar yolak, aşırı immün ve proinflamatuvar yanıtı önlemek için kritik öneme sahiptir.⁸ Dalak monosit/makrofajlarında, $\alpha 7$ -nikotik Ak reseptör ($\alpha 7nAkR$) aktivasyonunun endotoksemi ve sepsisi azalttığı belirlenmiştir.⁹⁻¹¹ Ayrıca vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) salınımını 48 saat süreyle önemli ölçüde azaltmıştır.¹² Yang ve ark., monositlerde $\alpha 7nAkR$ aktivasyonunun, histonun epigenetik modifikasyonu ve proinflamatuvar sinyal yollarının baskılanması aracılığıyla kalıcı bir antiinflamatuvar etki oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.¹³

Nörotransmitter ve nöropeptidler, sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasındaki iletişimde önemli rol oynar ve bu moleküllerin çoğu doğrudan bağışıklık sistemi tarafından üretilir. Bağırsak ve akciğerde bulunan; doğal lenfoid hücreler [innate lymphoid cell (ILC)], mukozal dokularda üretilen nörotransmitter ve nöropeptid reseptörlerini eksprese eder. Çeşitli ILC alt gruplarının β_2 -adrenerjik, kolinerjik muskarinik, vazoaaktif intestinal peptid, nöromedin U reseptör 1'i (NMUR1) ve gen-ilişkili peptid kalsitonin reseptörlerini eksprese ettiği rapor edilmiştir.¹⁴

Bu derlemede, inflamasyonda kolinerjik mekanizmalar özellikle Ak'nin muskarinik reseptörler aracılı proinflamatuvar etkileri, β_2 adrenerjik agonistler ile muskarinik antagonist kombinasyonlarının solunum yolu inflamasyonunda kullanımı, Ak'nin $\alpha 7nAkR$ aracılığıyla antiinflamatuvar etkileri ve solunum sistemi hastalıklarında ILC'leri düzenleyen nö-

roimmün etkileşimler detaylandırılarak güncel verilerle değerlendirilmiştir.

ASETİLKOLİNİN MUSKARİNİK RESEPTÖRLER ARACILI PROİNFLAMATUAR ETKİLERİ

Ak'nin muskarinik reseptörler aracılığıyla solunum yolunda inflamasyonu arttırabildiği, muskarinik reseptör antagonistleri ve muskarinik reseptör-noksan transgenik fareler kullanılarak gösterilmiştir. Tiotropium bromür, KOAH tedavisinde kullanılan muskarinik reseptör antagonisti bir ilaç olup, bronkodilatör etkisinin yanı sıra KOAH alevlenmelerini azalttığı ve KOAH'ın klinik seyrini etkilediği de belirtilmektedir. Wollin ve Pieper, farelerde sigara dumanı ile oluşturulan pulmoner inflamasyonda tiotropiumun antiinflamatuvar etkilerini incelemiş, sonuçta ilacın doza bağlı olarak interlökin-6 (IL-6), keratinosit türevi kemokin (KC), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa ve -2 (MIP-1 α ve MIP-2) ve TNF- α 'nın düzeylerini azalttığını ortaya koymuşlardır.¹⁵ Sigara dumanı ile grip virüsüne (H₁N₁) maruz bırakılan farelerde; tiotropium, solunum yolunda nötrofil ve makrofaj sayılarını, IL-6 ve interferon gama düzeyini azaltmış, akciğer fonksiyonlarını iyileştirmiştir.¹⁶ Farelerde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında akut ve subkronik sigara dumanı maruziyetinin neden olduğu kemokin, inflamatuvar hücre ve toplam protein düzeyindeki artış, bir başka M₃ reseptör antagonisti olan glikopironyum tarafından önlenmiştir.^{17,18} Diğer bir M₃-reseptör antagonisti; aklidinyum bromür, sigara dumanına maruz bırakılmış KOAH'lı kobay modelinde, alveoler septada nötrofil infiltrasyonunu azaltmıştır.¹⁹

Muskarinik M₁, M₂, M₃ alt tiplerinin, sigara dumanı kaynaklı solunum yolu inflamasyonundaki rolünü belirlemek amacıyla, muskarinik reseptör alt tip-noksan fareler 4 gün boyunca sigara dumanına maruz bırakılmıştır. M₃-/- farelere göre M₁-/- ve M₂-/- farelerde nötrofilik solunum yolu inflamasyonu daha şiddetli belirlenmiştir. KC, MCP-1 ve IL-6 salıverilmesi M₁-/- ve M₂-/- farelerde yükselirken M₃-/- farelerde azalmıştır. Bununla birlikte M₃-/- farelerde dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- $\beta 1$) ve matriks proteinlerinin ekspresyonu da azalmıştır.²⁰ *In*

vitro hücre kültüründe yapılan çalışmalar da muskarinik reseptörlerin solunum yolu parankimal ve inflammatuar hücreler üzerinde proinflammatuar etkileri olduğunu göstermiştir.^{5,6,21-29} M₃ reseptörleri pek çok hücre tipinde bulunduğundan, Kistemaker ve ark. sigara dumanı ile indüklenen solunum yolu inflamasyonunda yapısal ve inflammatuar hücrelerin rolünü, kemik iliği kimerik farelerde (C56B1/6 fare) araştırmışlardır.³⁰ Yabanıl tip farelere M₃^{-/-} kemik iliği nakledildiğinde, nötrofil sayısı 15 kat artarken; M₃^{-/-} farelere yabanıl tip kemik iliği nakledildiğinde, nötrofil sayısında artış olmamıştır. KC seviyesindeki artış ise sigara dumanına maruz bırakılan tüm hayvanlarda benzerlik (2,5-5 kat) göstermiştir. Nötrofil göçüne katılan fibrinojen- α ve CD177, yabanıl tip kemik iliği nakledilen M₃^{-/-} farelerde azalmıştır. Elde edilen bu veriler, yapısal hücrelerdeki M₃ reseptörünün sigara dumanı ile indüklenen nötrofilik inflamasyonda rol oynadığını göstermektedir.

Powrie ve ark. muskarinik antagonistlerin, KOAH alevlenmelerini azaltmasının yanı sıra solunum yolu inflamasyonu üzerine etkilerini ortaya koymak için yaptığı çalışmada, tiotropium tedavisi sonrası balgamda IL-6 ve miyeloperoksidaz düzeyi değişmezken, IL-8 artmıştır. Serumda, IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi de değişmemiştir. Araştırmacılar, tiotropiumun KOAH'ta alevlenme sıklığını azaltması ile solunum yolu veya sistemik inflamasyonun azalması arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir.³¹ Bir başka araştırmada ise KOAH'lı bireylerin balgamlarındaki inflammatuar hücreler ve mediyatörler üzerine salmeterol + flutikazon, tiotropium + flutikazon ve tiotropiumun antiinflammatuar etkileri araştırılmıştır. Sonuçta, salmeterol+flutikazon kombinasyonunun tiotropium tedavisine göre balgamda IL-8 ve matriks metalloproteaz-9 (MMP-9) düzeyini azalttığı, IL-8 ve MMP-9 düzeyini düşürmede salmeterol + flutikazon ile tiotropium + flutikazon tedavileri arasında farklılık olmadığı, IL-8'deki azalma ile MMP-9'daki azalmanın ilişkili olduğu ve tüm tedavi gruplarında balgamda total hücre, nötrofil, makrofaj ve eozinofil sayısının benzer olduğu ortaya konmuştur.³² KOAH'ta, antimuskarinik ilaçların inflamasyon üzerindeki rolünü belirlemede bronşiyal biyopsi ile yapılan histolojik değerlendirmeleri içeren araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.³³

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA BETA-2 ADRENERJİK AGONİSTLER İLE MUSKARİNİK ANTAGONİST KOMBİNASYONLARININ KULLANIMI

KOAH alevlenmelerinde, β_2 -adrenerjik agonistler ile muskarinik antagonistlerin birlikte kullanımının daha etkili olduğu yapılan klinik çalışmalarla ortaya konmuştur.^{34,35} Bu 2 ilaç grubu arasındaki kombinasyonun hiperinflasyon (fonksiyonel rezidüel kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma) ile semptomların şiddetini azalttığı ve balgam atılımını arttırdığı belirlenmiştir.^{31,36-42} İnflamasyona karşı β_2 -adrenerjik agonistler ile muskarinik antagonist kombinasyonlarının sinerjik etkilerini ortaya koyan araştırmalar da mevcuttur. Cazzola ve ark. tarafından yapılan çalışmada, glikopironyum ve indakaterol birlikte uygulandığında hem solunum yolu düz kası ve bronşiyal epitelde siklik adenosin monofosfat konsantrasyonlarını arttırdığı hem de epitelde Ak salıverilmesini azaltarak, bronkodilatasyonu sağladığı ortaya konmuştur.⁴³ Bir başka çalışmada, sigara dumanı ekstraktı ile indüklenen 16HBE hücrelerinde reaktif oksijen türleri, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz 4 protein ekspresyonu ve IL-8 salıverilmesi üzerinde tiotropium ve olodaterolun etkileri, kombine kullanımlarına göre daha düşük bulunmuştur.⁴⁴ Olodaterol, fare ve kobaylarda hem sigara dumanı hem de lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen akciğer yangı modellerinde nötrofil akümüasyonu ve proinflammatuar mediyatör salıverilmesi ile CD11b adezyon molekül ekspresyonu ve TNF- α salıverilmesini azaltmıştır.⁴⁵ β_2 -reseptör agonistleri; LPS kaynaklı ekstraselüler sinyal ile regüle edilmiş kinaz ve p38 mitojenlerle aktifleşen protein kinazlar fosforilasyonunu, TNF ve MCP-1 üretimini inhibe etmiştir.^{46,47} Ayrıca bir M₃-reseptör antagonisti, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyal yolağına aracılık ederek alveolar makrofajlardan LPS aracılığıyla indüklenen TNF- α üretimini zayıflatmıştır.⁴⁸ β_2 -adrenerjik agonistler ile muskarinik antagonist kombinasyonlarının hücre içi sinyalleşme açısından da sinerjik olarak proinflammatuar faktörlerin salıverilmesini engelleyebileceği ifade edilmektedir.³³

ASETİLKOLİNİN $\alpha 7$ -NİKOTİNİK ASETİLKOLİN RESEPTÖR ARACILI ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİ

Solunum yollarında parasempatik postganglionik sinirler veya epitel hücrelerini de içeren nöronal olmayan hücrelerde sentezlenen Ak, makrofajlar üzerindeki $\alpha 7$ nAkR ile inflamasyonu azaltan diğer inflamatuvar hücreleri etkiler. $\alpha 7$ nAkR'nin monositlerde spesifik bir agonist tarafından aktivasyonu, epigenetik olarak histon deasetilasyonunu artırırken; NF- κ B içeren transkripsiyon faktörlerinin (NF- κ B p65 gibi) aktivitesini ve proinflamatuvar sitokin genlerinin transkripsiyonunu azalttığı belirlenmiştir. $\alpha 7$ nAkR-aktif monositler, turnike benzeri reseptör agonisti ile aktive edildiğinde bu genetik değişiklikler nükleozomda kodlanır ve antiinflamatuvar özellik kazanırlar.¹³ LPS ile sepsis oluşturulan transgenik hayvanlarla yapılan bir çalışmada, vagus sinirinin elektriksel uyarımı yabani tip farelerde TNF sentezini inhibe ederken, $\alpha 7$ nAkR-noksan farelerde TNF sentezini inhibe edememiştir. Çalışmada, $\alpha 7$ nAkR'nin kolinerjik antiinflamatuvar yolakla sitokin sentezini düzenlemede rol oynadığı belirlenmiştir.⁴⁹ Benzer şekilde farelerde asit, endotoksin ve *Escherichia coli* ile oluşturulmuş akut akciğer hasarında, $\alpha 7$ nAkR'nin potansiyel rolü araştırılmıştır. Çalışmalarda, $\alpha 7$ nAkR'nin alveoler makrofaj, alveoler epitel ve nötrofil hücreleri tarafından eksprese edildiği rapor edilmiştir. Akciğer vagal innervasyonu ile salıverilen Ak, bu efektör hücreleri uyararak proinflamatuvar kemokin/sitokin oluşumunu azaltmıştır.^{50,51} Nikotin, kolin ve spesifik $\alpha 7$ nAkR agonisti, PNU-282987 farelerde fazla akciğer sıvısı, akciğer vasküler permeabilitesi ve BAL'daki protein konsantrasyonunu azaltırken, $\alpha 7$ nAkR-noksan farelerde akciğer sıvısı ve akciğer vasküler permeabilitesinde 2 kat artış gözlenmiştir. Nikotinin, BAL'da proinflamatuvar sitokinleri azaltması, alveoler makrofajlarda NF- κ B aktivasyonunu baskılamasından kaynaklanabileceği ve ratlarda nikotin tedavisinin Tip 1 hücre hasarının belirteci olan ileri glikasyon ürünlerini de azalttığı belirtilmektedir.⁵⁰ Farelere $\alpha 7$ nAkR agonistlerinin uygulanması, BAL'da MIP-2 üretimini, transalveolar nötrofil gücünü ve mortalite oranını azaltarak LPS ve *E.coli* ile oluşturulan akut akciğer hasarını hafifletirken vagal denervasyon MIP-2 üretimini, nötrofil akümülyasyonunu ve mortaliteyi arttırmıştır. Ayrıca $\alpha 7$ nAkR-

noksan farelerde, ciddi akciğer hasarı ve yüksek mortalite gözlenmiştir. Nikotin, LPS kaynaklı MIP-2 ve TNF- α üretimini azaltırken spesifik $\alpha 7$ nAkR antagonisti olan metilikonitin, nikotinin bu etkisini zayıflatmıştır.⁵¹ Kemirgenlerde deneysel oluşturulan ventilatör kaynaklı akciğer hasarı, bağırsak iskemisi reperfüzyonunun neden olduğu akut akciğer hasarı, şiddetli akut pankreatit ve kardiyopulmoner baypas kaynaklı akciğer iskemisi reperfüzyonunda $\alpha 7$ nAkR ekspresyonunun akciğer hasarına karşı koruyucu etkinlik sağladığı ortaya konmuştur.⁵²⁻⁵⁵ Farelerde, *E.coli* ve LPS ile oluşturulan akciğer hasarında, $\alpha 7$ nAkR agonisti ile vagotominin düzeltilmesi, dalakta $\alpha 7$ nAkR⁺CD11b⁺ hücrelerini koruyarak bu hücrelerin akciğerlere geçişini baskılamış ve akciğerlerde inflamasyonu azaltmıştır. Ayrıca $\alpha 7$ nAkR aracılığıyla vagal sinyaller, $\alpha 7$ nAkR⁺CD11b⁺ hücrelerinde serin/treonin protein kinaz B'nin serin 473 fosforilasyonunu düzenleyerek, bu hücrelerin dalakta stabilize edilmesinde rol oynar.⁵⁶ Akut akciğer hasarının gelişimine, makrofaj fenotipi değişmesinin eşlik ettiği, M₁ tip makrofajlar inflamasyonu şiddetlendirirken M₂ tip makrofajların inflamasyonu hafiflettiği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur.^{57,58} Ayrıca LPS ile akut akciğer hasarı oluşturulan fareler $\alpha 7$ nAkR agonisti NPU-282987 ve GTS-21 ile tedavi edildiğinde akciğerlerde mRNA seviyeleri ile M₁ tip makrofaj sayısı azalırken M₂ tip makrofajlar ile ilişkili CD206 ve IL-10'u eksprese eden hücreler artarak makrofaj profilinde değişiklikler meydana gelmiştir.^{57,58}

$\alpha 7$ nAkR'nin yangı önleyici etkisini ortaya koyan çalışmaların aksine, Sun ve ark., farelerde $\alpha 7$ nAkR uyarımının akciğerlerdeki fibrozu kötüleştirebileceğini göstermişlerdir.⁵⁹ Bleomisin ile akciğer fibrozisi oluşturulan farelerde, akciğer fibrozisinin şiddeti $\alpha 7$ nAkR-noksan farelerde daha az belirlenmiştir. $\alpha 7$ nAkR'nin agonisti GTS-21 ile aktivasyonu, TGF- β ile indüklenen Smad2/3 fosforilasyonunu ve fibrojenik genlerin (*Acta2*, *Colla1*) transkripsiyonunu arttırmıştır.⁵⁹ Bir başka çalışmada, *in vivo* ve *in vitro* nikotin uygulaması primer akciğer fibroblastlarında kollajen Tip 1 mRNA ve protein ekspresyonunu uyarırken, nikotinin bu etkisi $\alpha 7$ nAkR-noksan farelerin primer akciğer fibroblastlarında inhibe edilmiştir.⁶⁰ Elde edilen bu veriler, akciğer fibroblastlarında $\alpha 7$ nAkR uyarımının, fibrotik akciğer hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir.

$\alpha 7nAkR$ ekspresyonu için genetik olarak modifiye edilmiş farelerde yapılan raportör gen analizleri, $\alpha 7nAkR$ 'nin club (clara) ve alveoler epitelyal Tip 2 hücreleri ile alveoler makrofajlarda eksprese edildiğini ortaya koymuştur.⁶¹ $\alpha 7nAkR$ 'nin iyon taşınması, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilerde rol oynadığı bildirilmiştir.⁶¹⁻⁶³ Hücre zarı ve mitokondriyal-nAkR'lerin eş zamanlı aktivasyonu, akciğer hücreleri üzerinde nikotin tümör geliştirici etkisine aracılık eden antiapoptotik sinyalleme ve büyüme-gelişmesine neden olur.⁶⁴ Schaal ve Chellappan, nAkR aktivasyonunun kanser gelişiminde rol oynadığını belirtmişlerdir.⁶⁵ Uzun süre nikotin ve nikotin-türevi nitrozamin ketona maruz kalınması, kanser stimule edici $\alpha 7nAkR$ ekspresyonuna yol açmış ayrıca akciğer ve pankreastaki kanser hücrelerinde kanser inhibe edici $\alpha 4\beta 2$ -nAkR'yi duyarsızlaştırmıştır.⁶⁶⁻⁶⁹ KOAH ve astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonu azaltmak için $\alpha 7nAkR$ agonistlerinin kullanılması, $\alpha 7nAkR$ yoluyla profibrotik ve tümör oluşumuna neden olabilir.

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA DOĞAL LENFOİD HÜCRELERİ DÜZENLEYEN NÖROİMMÜN ETKİLEŞİMLER

Ortak lenfoid hücrelerden köken alan ancak antijen reseptörlerine sahip olmayan ILC'lerin insan dâhil çeşitli memeli dokusunda bulunduğu ve alarminler de dâhil olmak üzere çeşitli uyarılara cevap olarak farklı sitokin üretebildiği belirtilmektedir. ILC'ler fonksiyon ve üretilen sitokin tiplerine göre Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 ILC'ler olarak sınıflandırılır.¹⁴ Ak dâhil nörotansmitter maddelerin, ILC'lerin proliferasyon ve aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı ifade edilmektedir. Tip 2 ILC (ILC2), yardımcı T lenfosit-2 sitokinleri üreterek solunum yolu alerjik inflamasyonuna katılır. $\alpha 7nAkR$ 'lerin ILC2'ler üzerinde eksprese edildiği belirtilmektedir. $\alpha 7nAkR$ 'lerin aktivasyonu, ILC2'lerde IL-5 ve IL-3 üretimini baskılar ve ILC2'nin neden olduğu solunum yolu hiperreaktivitesini iyileştirir. $\alpha 7nAkR$ agonisti, ILC2 proliferasyonunun yanı sıra, ILC2'lerde Guanin-Adenin-Timin-Adenin (GATA) bağlayıcı protein 3 ve NF- κ B ekspresyonunu azaltır. Ayrıca $\alpha 7nAkR$ 'nin bir agonist tarafından aktivasyonu, insanlarda ILC2 aracılı solunum yolu hiperreaktivitesinin yanı sıra Tip 2 sitokin üretimini ve eozinofilik inflamasyonu da önler.³³ Bu veriler, ILC2'lerde $\alpha 7nAkR$

uyarımının, ILC2 aracılı alerjik inflamasyona karşı koruyucu bir rolü ve $\alpha 7nAkR$ 'nin ILC2 aracılı astım tedavisinde terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

Son yapılan çalışmalar, ILC2'lerin seçici olarak NMUR1'i eksprese ettiğini ve NMUR1'in ILC2 kaynaklı alerjik inflamasyonu arttırdığını göstermiştir.⁷⁰⁻⁷² Farelere IL-25 ve IL-33'ün intranasal uygulanması ile oluşturulan solunum yolu alerjisi modelinde, akciğerde ILC'lerin profilini çıkarmak için tek hücreli RNA dizilim analizi gerçekleştirilmiş ve NMUR1'in ILC2'lerde spesifik olarak eksprese edildiği belirlenmiştir. İmmünofloresan mikroskop ile yapılan analizde ILC2'lerin sinir liflerine yakın yerleştiği gösterilmiştir. Dorsal kök gangliyonundaki duyuşal nöronlardan nöromedin U (NMU) eksprese edilmiş ve IL-13, dorsal kök gangliyon nöronlarında NMU'nun sayısını arttırmıştır. NMU, ILC2'leri aktive edebilir ve *in vitro* Tip 2 sitokin üretimine neden olabilir. NMU'nun IL-25 ile intranasal yolla birlikte uygulanması, solunum yolu alerjik inflamasyonunu şiddetlendirmiştir. Ayrıca NMUR1-noksan farelerde ev tozu akarları (mite) ile oluşturulan solunum yolu inflamasyonunda efektör sitokinleri eksprese eden ILC2 frekansının azaldığı belirlenmiştir.⁷² Elde edilen veriler, yeni tanımlanmış bu nöroimmün etkileşimin solunum yolu alerjik inflamasyonunda rol oynadığını göstermiştir.

Moriyama ve ark., β -adrenerjik reseptör (β_2AR) geninin fare ve insan ILC2'lerinde eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır. IL-33 ve *Alternaria alternata* ekstraktı ile akciğer inflamasyonu oluşturulan β_2AR -noksan farelerde ILC2 frekansı artarken β_2AR agonisti uygulandıktan sonra ILC2 frekansı ve sitokin üretimi inhibe olmuştur. Ayrıca belirtilen çalışma, β_2AR sinyal yolağının ILC2 proliferasyonu ve efektör fonksiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir.⁷³

Pulmoner nöroendokrin hücreler (PNEC), fonksiyonları henüz tam olarak belirlenememiş solunum yolu epitel hücreleridir. PNEC'ler, solunum yolu dallanma noktalarının yakınında ILC2'lere yakın bulunurlar. Küçük hücreli akciğer kanseri dâhil olmak üzere KOAH, bronkopulmoner displazi, ani bebek ölümü sendromu gibi hastalıklarda PNEC sayısının arttığı bildirilmiştir.⁷⁴⁻⁷⁸ Sui ve ark., alerjik astımda PNEC'lerin, mukozal Tip 2 cevabının bir parçası olduğunu göstermiştir.⁷⁹ PNEC'ler solunum yolu epitelyal mukus üre-

timini uyarmak için gama aminobütirik asit (GABA) ile ILC2 sitokin üretimini uyarmak için ise kalsitonin geni ile ilişkili peptidyle hareket ederler. Bu bulgular, solunum yolunda Tip 2 alerjik cevabı arttıran yeni bir nöroimmün sistem olduğunu göstermektedir. PNEC'lerin alerjen sataşması sonrasında nasıl aktive olduğu halen bilinmemektedir. PNEC'ler nodoz gangliyon nöronlardan çoğunlukla duyuşal sensör afferentlerle ve vagal efferentlerle innerve edilir.⁸⁰ GABA'nın artan üretimi için PNEC'nin bu innervasyonu gereklidir.⁸¹ PNEC'leri innerve eden efferent nöronların uyarılması, PNEC'lerin aktivasyonu ile ilişkili olabilir. ILC2'ler ile karşılaştırıldığında diğer ILC'leri (ILC3 ve ILC1) düzenleyen nöroimmün etkileşimlerin, sistemik ve diğer organ inflamasyonlarını regüle ettiği bildirilmiş olmasına rağmen bu ILC'lerin solunum yolundaki etkileri hâlen belirsizdir. Bağırsakta ILC3'ler, nöroregülatör reseptörlerden transfeksiyon sırasında yeniden düzenlemeleri [rearranged during transfection (RET)] eksprese eder ve RET-ligandlarını eksprese eden glial hücrelere yakın bulunur. Glial hücreler mikro-çevresel değişiklikleri algılar ve RET-ligandlarını serbest bırakır; bu da ILC3 aktivasyonuna ve IL-22'nin salıverilmesine neden olur.⁸²

Solunum yolundaki kolinerjik sinir yolları da dâhil olmak üzere devam eden nöroimmün araştırmalar, sadece akut inflamasyon için değil KOAH dâhil kronik inflamatuvar solunum sistemi hastalıkları için de yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine olanak sağlayabilir. Bununla birlikte, nöroimmün etkileşimlerin bir parçası olan nörotransmitterlerin, nörotransmisyon yanında diğer temel fonksiyonlara sahip olduğunu unutmamak gerekir. Çünkü bu nörotransmitterlerin etkinliğinin engellenmesi önemli olumsuzluklara yol açabilir. Bu nedenle nöroimmün etkileşimleri düzenleyici etkiye sahip ilaçların geliştirilmesi konusunda da çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

In vitro ve *in vivo* araştırmalardan elde edilen veriler, parasempatik sinir ve non-nöronal hücrelerden sentezlenen Ak'nin, muskarinik reseptör aracılığıyla yangı ve nikotinik reseptör aracılığıyla antiinflamatuvar etkisi, Ak'nin solunum yolu yangısının düzenlenmesindeki

rolünü göstermektedir. Tür, ırk ve bireysel farklılıkların ilaç cevabını değiştirebileceği, bir türden elde edilen verilerin diğer türler için her zaman öngörülemez olduğu bilgisi dikkate alındığında, deney hayvanlarından elde edilen bulguların insanlarda test edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, Ak'nin antiinflamatuvar etkisine yönelik mekanizmasının ve klinik etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. $\alpha 7nAkR$ aracılığıyla Ak'nin akciğer yangısındaki rolü özellikle sistemik inflamasyonda ortaya konmuştur. KOAH dahil kronik solunum yolu hastalıklarında $\alpha 7nAkR$ agonistlerinin profibrotik ve tümör oluşumuna neden olabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ILC'ler ile nörotransmitterler arasındaki kritik etkileşimleri ortaya koymuştur. Yeni bulunan bu nöroimmün etkileşimler, solunum yolu inflamatuvar hastalıkları için terapötik hedefleri ortaya çıkarabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalar, Ak dâhil olmak üzere nörotransmitterlerin bağışıklık sistemi ve inflamasyon üzerindeki yeni etkilerini ortaya çıkaracak ve KOAH gibi hastalıkların tedavisinde yeni terapötik bilgiler sağlayacaktır.

Teşekkür

Derlemenin oluşturulması ve düzenlenmesinde katkılarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bünyamin Traş'a teşekkür ederim.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(6):1559-68. [Crossref] [PubMed]
- Proskocil BJ, Sekhon HS, Jia Y, Savchenko V, Blakely RD, Lindstrom J, et al. Acetylcholine is an autocrine or paracrine hormone synthesized and secreted by airway bronchial epithelial cells. *Endocrinology.* 2004;145(5): 2498-506. [Crossref] [PubMed]
- Kummer W, Krasteva-Christ G. Non-neuronal cholinergic airway epithelium biology. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;16:43-9. [Crossref] [PubMed]
- Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1558-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Profita M, Bonanno A, Siena L, Ferraro M, Montalbano AM, Pompeo F, et al. Acetylcholine mediates the release of IL-8 in human bronchial epithelial cells by a NFkB/ERK-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2008;582(1-3):145-53. [Crossref] [PubMed]
- Gosens R, Rieks D, Meurs H, Ninaber DK, Rabe KF, Nanninga J, et al. Muscarinic M3 receptor stimulation increases cigarette smoke-induced IL-8 secretion by human airway smooth muscle cells. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1436-43. [Crossref] [PubMed]
- Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med.* 1984;311(7):421-5. [Crossref] [PubMed]
- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420(6917):846-52. [Crossref] [PubMed]
- Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334(6052):98-101. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wu H, Li L, Su X. Vagus nerve through $\alpha 7$ nAChR modulates lung infection and inflammation: models, cells, and signals. *Biomed Res Int.* 2014;2014:283525. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yang X, Zhao C, Gao Z, Su X. A novel regulator of lung inflammation and immunity: pulmonary parasympathetic inflammatory reflex. *QJM.* 2014;107(10):789-92. [Crossref] [PubMed]
- Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yuan R, Rosas-Ballina M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2762-8. [Crossref] [PubMed]
- Yang X, Zhao C, Chen X, Jiang L, Su X. Monocytes primed with GTS-21/ $\alpha 7$ nAChR (nicotinic acetylcholine receptor) agonist develop anti-inflammatory memory. *QJM.* 2017;110(7):437-45. [Crossref] [PubMed]
- Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell.* 2018;174(5):1054-66. [Crossref] [PubMed]
- Wollin L, Pieper MP. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):345-54. [Crossref] [PubMed]
- Bucher H, Duechs MJ, Tilp C, Jung B, Erb KJ. Tiotropium attenuates virus-induced pulmonary inflammation in cigarette smoke-exposed mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;357(3):606-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shen LL, Liu YN, Shen HJ, Wen C, Jia YL, Dong XW, et al. Inhalation of glycopyrronium inhibits cigarette smoke-induced acute lung inflammation in a murine model of COPD. *Int Immunopharmacol.* 2014;18(2):358-64. [Crossref] [PubMed]
- Hsiao YH, Tseng CM, Su KC, Chen WC, Wu MT, Wu YC, et al. Glycopyrronium bromide inhibits lung inflammation and small airway remodeling induced by subchronic cigarette smoke exposure in mice. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;249:16-22. [Crossref] [PubMed]
- Dominguez-Fandos D, Ferrer E, Puig-Pey R, Carreo C, Prats N, Aparici M, et al. Effects of acclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(2):337-46. [PubMed]
- Kistemaker LE, Bos IS, Hylkema MN, Nawijn MC, Hiemstra PS, Wess J, et al. Muscarinic receptor subtype-specific effects on cigarette smoke-induced inflammation in mice. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1677-88. [Crossref] [PubMed]
- Profita M, Bonanno A, Montalbano AM, Ferraro M, Siena L, Bruno A, et al. Cigarette smoke extract activates human bronchial epithelial cells affecting non-neuronal cholinergic system signalling in vitro. *Life Sci.* 2011;89(1-2):36-43. [Crossref] [PubMed]
- Anzalone G, Gagliardo R, Bucchieri F, Albano GD, Siena L, Montalbano AM, et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci.* 2016;152:107-16. [Crossref] [PubMed]
- Costa L, Roth M, Miglino N, Keglowski L, Zhong J, Lardino D, et al. Tiotropium sustains the anti-inflammatory action of olodaterol via the cyclic AMP pathway. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(1):29-37. [Crossref] [PubMed]
- Sato E, Koyama S, Okubo Y, Kubo K, Sekiguchi M. Acetylcholine stimulates alveolar macrophages to release inflammatory cell chemotactic activity. *Am J Physiol.* 1998; 274(6):L970-9. [Crossref] [PubMed]
- Bühling F, Lieder N, Kühlmann UC, Waldburg N, Welte T. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Respir Med.* 2007;101(11): 2386-94. [Crossref] [PubMed]
- Koarai A, Traves SL, Fenwick PS, Brown SM, Chana KK, Russell RE, et al. Expression of muscarinic receptors by human macrophages. *Eur Respir J.* 2012;39(3):698-704. [Crossref] [PubMed]
- Milara J, Cervera A, de Diego A, Sanz C, Juan G, Gavalda A, et al. Non-neuronal cholinergic system contributes to corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Res.* 2016;17(1):145. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Reinheimer T, Möhlig T, Zimmermann S, Höhle KD, Wessler I. Muscarinic control of histamine release from airways. Inhibitory M1-receptors in human bronchi but absence in rat trachea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):534-8. [Crossref] [PubMed]
- Fujii YX, Tashiro A, Arimoto K, Fujigaya H, Moriwaki Y, Misawa H, et al. Diminished antigen-specific IgG1 and interleukin-6 production and acetylcholinesterase expression in combined M1 and M5 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *J Neuroimmunol.* 2007;188(1-2):80-5. [Crossref] [PubMed]
- Kistemaker LE, van Os RP, Dethmers-Ausema A, Bos IS, Hylkema MN, van den Berge M, et al. Muscarinic M3 receptors on structural cells regulate cigarette smoke-induced neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(1):L96-103. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(3):472-8. [Crossref] [PubMed]
- Peng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33(4):778-84. [Crossref] [PubMed]
- Yamada M, Ichinose M. The cholinergic pathways in inflammation: a potential pharmacotherapeutic target for COPD. *Front Pharmacol.* 2018;9:1426. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209. [Crossref] [PubMed]
- Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):337-44. [Crossref] [PubMed]
- Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med.* 2014;108(4):584-92. [Crossref] [PubMed]
- Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:215-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1599-609. [Crossref] [PubMed]
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45(4):969-79. Erratum in: *Eur Respir J.* 2015;45(6):1763. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016;71(1): 15-25. [Crossref] [PubMed]

41. Meyer T, Reitmeir P, Brand P, Herpich C, Sommerer K, Schulze A, et al. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105(6):900-6. [Crossref] [PubMed]
42. Tagaya E, Yagi O, Sato A, Arimura K, Takeyama K, Kondo M, et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;39:81-4. [Crossref] [PubMed]
43. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, Ora J, Facciolo F, Rogliani P, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2016;17(1):70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Albano GD, Bonanno A, Moscato M, Anzalone G, Di Sano C, Riccobono L, et al. Crosstalk between mAChRM3 and β 2AR, via acetylcholine P13/PKC/PBEP1/Raf-1/MEK1/2/ERK1/2 pathway activation, in human bronchial epithelial cells after long-term cigarette smoke exposure. *Life Sci.* 2018;192:99-109. [Crossref] [PubMed]
45. Wex E, Kollak I, Duechs MJ, Naline E, Wollin L, Devillier P. The long-acting β 2-adrenoceptor agonist olodaterol attenuates pulmonary inflammation. *Br J Pharmacol.* 2015;172(14): 3537-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Keränen T, Hömmö T, Hämäläinen M, Moilanen E, Korhonen R. Anti-inflammatory effects of β 2-receptor agonists salbutamol and terbutaline are mediated by MKP-1. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148144. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Keränen T, Hömmö T, Moilanen E, Korhonen R. β 2-receptor agonists salbutamol and terbutaline attenuated cytokine production by suppressing ERK pathway through cAMP in macrophages. *Cytokine.* 2017;94:1-7. [Crossref] [PubMed]
48. Xu ZP, Yang K, Xu GN, Zhu L, Hou LN, Zhang WH, et al. Role of M3 mAChR in in vivo and in vitro models of LPS-induced inflammatory response. *Int Immunopharmacol.* 2012;14(3): 320-7. [Crossref] [PubMed]
49. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003;421(6921):384-8. [Crossref] [PubMed]
50. Su X, Lee JW, Matthay ZA, Mednick G, Uchida T, Fang X, et al. Activation of the alpha7 nAChR reduces acid-induced acute lung injury in mice and rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(2):186-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Su X, Matthay MA, Malik AB. Requisite role of the cholinergic alpha7 nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing Gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury. *J Immunol.* 2010;184(1):401-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. dos Santos CC, Shan Y, Akram A, Slutsky AS, Haitzma JJ. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):471-82. [Crossref] [PubMed]
53. He Y, Ye ZQ, Li X, Zhu GS, Liu Y, Yao WF, et al. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation attenuated intestine-derived acute lung injury. *J Surg Res.* 2016;201(2):258-65. [Crossref] [PubMed]
54. Ma P, Yu K, Yu J, Wang W, Ding Y, Chen C, et al. Effects of nicotine and vagus nerve in severe acute pancreatitis-associated lung injury in rats. *Pancreas.* 2016;45(4):552-60. [Crossref] [PubMed]
55. Ge J, Tian J, Yang H, Hou L, Wang Z, He Z, et al. Alpha7 Nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 attenuates acute lung injury in a cardiopulmonary bypass model in rats. *Shock.* 2017;47(4):474-9. [Crossref] [PubMed]
56. Zhao C, Yang X, Su EM, Huang Y, Li L, Matthay MA, et al. Signals of vagal circuits engaging with AKT1 in α 7 nAChR+CD11b+ cells lessen E. coli and LPS-induced acute inflammatory injury. *Cell Discov.* 2017;3:17009. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Pinheiro NM, Santana FP, Almeida RR, Guerreiro M, Martins MA, Caperuto LC, et al. Acute lung injury is reduced by the α 7nAChR agonist PNU-282987 through changes in the macrophage profile. *FASEB J.* 2017;31(1): 320-32. [Crossref] [PubMed]
58. Wang J, Li R, Peng Z, Zhou W, Hu B, Rao X, et al. GTS-21 Reduces inflammation in acute lung injury by regulating M1 polarization and function of alveolar macrophages. *Shock.* 2019;51(3):389-400. [Crossref] [PubMed]
59. Sun P, Li L, Zhao C, Pan M, Qian Z, Su X. Deficiency of α 7 nicotinic acetylcholine receptor attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Mol Med.* 2017;23:34-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Vicary GW, Ritzenthaler JD, Panchabhai TS, Torres-González E, Roman J. Nicotine stimulates collagen type I expression in lung via α 7 nicotinic acetylcholine receptors. *Respir Res.* 2017;18(1):115. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Gahring LC, Myers EJ, Dunn DM, Weiss RB, Rogers SW. Nicotinic alpha 7 receptor expression and modulation of the lung epithelial response to lipopolysaccharide. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175367. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Nastrucci C, Russo P. α 7 nAChR in airway respiratory epithelial cells. *Curr Drug Targets.* 2012;13(5): 666-70. [Crossref] [PubMed]
63. Maouche K, Medjber K, Zahm JM, Delavoie F, Terryn C, Coraux C, et al. Contribution of α 7 nicotinic receptor to airway epithelium dysfunction under nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(10):4099-104. [Crossref] [PubMed] [PMC]
64. Chernyavsky AI, Shchepotin IB, Galitovkiy V, Grando SA. Mechanisms of tumor-promoting activities of nicotine in lung cancer: synergistic effects of cell membrane and mitochondrial nicotinic acetylcholine receptors. *BMC Cancer.* 2015;15:152. [Crossref] [PubMed] [PMC]
65. Schaal C, Chellappan S. Nicotine-mediated regulation of nicotinic acetylcholine receptors in non-small cell lung adenocarcinoma by E2F1 and STAT1 transcription factors. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156451. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Schuller HM. Regulatory role of the α 7nAChR in cancer. *Curr Drug Targets.* 2012;13(5):680-7. [Crossref] [PubMed]
67. Schuller HM, Orloff M. Tobacco-specific carcinogenic nitrosamines. Ligands for nicotinic acetylcholine receptors in human lung cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 1998;55(9):1377-84. [Crossref] [PubMed]
68. Bordas A, Cedillo JL, Arnalich F, Esteban-Rodríguez I, Guerra-Pastrán L, de Castro J, et al. Expression patterns for nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in smoking-related lung cancers. *Oncotarget.* 2017;8(40): 67878-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Russo P, Del Bufalo A, Milic M, Salinaro G, Fini M, Cesario A. Cholinergic receptors as target for cancer therapy in a systems medicine perspective. *Curr Mol Med.* 2014;14(9):1126-38. [Crossref] [PubMed]
70. Cardoso V, Chesné J, Ribeiro H, Garcia-Cassani B, Carvalho T, Bouchery T, et al. Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U. *Nature.* 2017;549(7671):277-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Klose CSN, Mahlaköv T, Moeller JB, Rankin LC, Flamar AL, Kabata H, et al. The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature.* 2017;549(7671):282-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
72. Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, Abdulnour RE, Nyman J, Dionne D, et al. The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature.* 2017; 549(7672):351-6. Erratum in: *Nature.* 2017. [Crossref] [PubMed] [PMC]
73. Moriyama S, Brestoff JR, Flamar AL, Moeller JB, Klose CSN, Rankin LC, et al. β 2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science.* 2018;359(6379): 1056-61. [Crossref] [PubMed]
74. Gu X, Karp PH, Brody SL, Pierce RA, Welsh MJ, Holtzman MJ, et al. Chemosensory functions for pulmonary neuroendocrine cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(3):637-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
75. Cutz E, Perrin DG, Pan J, Haas EA, Krous HF. Pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome: potential markers of airway chemo-receptor dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(2):106-16. [Crossref] [PubMed]
76. Gillan JE, Cutz E. Abnormal pulmonary bombesin immunoreactive cells in Wilson-Mikity syndrome (pulmonary dysmaturity) and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pathol.* 1993;13(2):165-80. [Crossref] [PubMed]
77. Young LR, Brody AS, Inge TH, Acton JD, Bokulich RE, Langston C, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest.* 2011;139(5):1060-71. [Crossref] [PubMed]
78. van Meerbeek JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011; 378(9804): 1741-55. [Crossref] [PubMed]
79. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science.* 2018;360(6393): eaan8546. [Crossref] [PubMed] [PMC]
80. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Lab Invest.* 2006; 86(5):425-44. [Crossref] [PubMed]
81. Barrios J, Patel KR, Aven L, Achey R, Minns MS, Lee Y, et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion. *FASEB J.* 2017;31(9): 4117-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
82. Ibaiza S, Garcia-Cassani B, Ribeiro H, Carvalho T, Almeida L, Marques R, et al. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. *Nature.* 2016;535(7612):440-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]