

# VAI TRÒ CỦA MRGPRX2 (MAS-RELATED G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR X2) TRONG BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT

Nguyễn Thị Kim Cúc<sup>1,\*</sup>

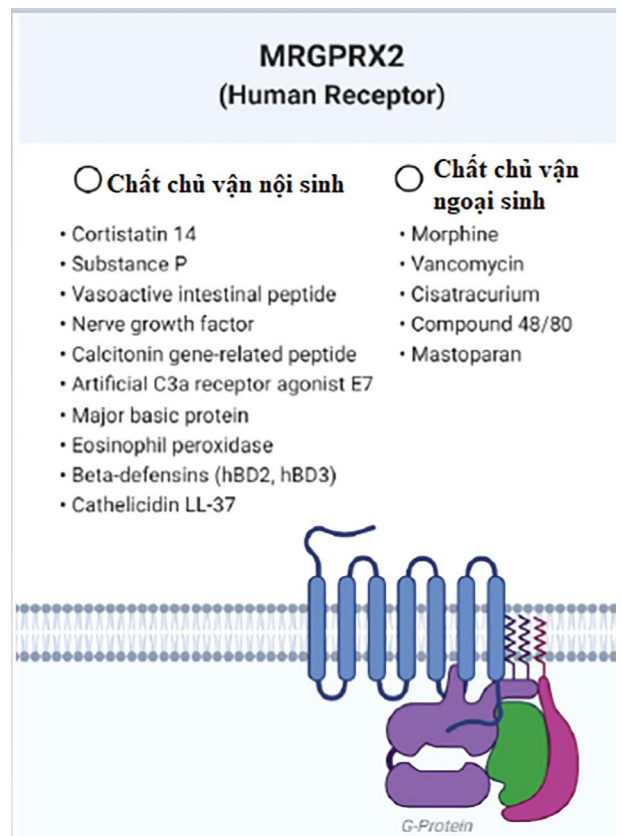
## 1. SƠ LƯỢC VỀ MRGPRX2

Được miêu tả lần đầu vào năm 2001, họ Mas-related G protein coupled receptors MRGPRs (thường gọi là MRGs) bao gồm gần 50 thành viên ở chuột và 8 thành viên ở người. Đặc điểm chung của họ này là một thụ thể ở màng tế bào, gồm 7 chuỗi xuyên màng, có vai trò điều hòa sự tăng sinh, phát triển, chuyển hóa, sống sót của tế bào và dẫn truyền các tín hiệu thần kinh. Dựa trên cơ sở tương đồng về trình tự, họ MRGPRs có thể chia thành một vài dưới họ, từ MRGPRA đến MRGPRG và MRGPRX. Trong đó, dưới họ MRGPR-A, MRGPR-B, MRGPR-C được bảo tồn duy nhất ở loài gặm nhấm, còn dưới họ MRGPRX thì đặc trưng cho loài linh trưởng và con người. Ở người, 4 gen MRGPRX, bao gồm MRGPRX1, MRGPRX2, MRGPRX3 và MRGPRX4 đã được miêu tả chi tiết.

Gen MRGPRX2 mã hóa cho MRGPRX2 (còn gọi là MRGX2) là một thụ thể liên kết với protein G, có trọng lượng phân tử là 37 kDa, gồm 330 amino acid. Mrgprb2 và Mrgprb3 ở chuột tương ứng với MRGPRX2 ở chuột đã chỉnh hình và ở dương bào. Ở cấp độ tế bào thần kinh, sự biểu hiện của MRGPRX2 tương ứng với Mrgpra1 và Mrgpra2

ở chuột. Tuy nhiên, MRGPRX2 chỉ tương đồng khoảng 45-65% amino acid với MRGPR ở chuột.

Điều thú vị là MRGPRX2 được hoạt hóa bởi rất nhiều chất chủ vận nội sinh và ngoại sinh với nhiều cấu trúc hóa học đa dạng. Điều này gợi ý rằng thụ thể này điều hòa cả đáp ứng viêm và phản ứng giả dị ứng của thuốc (Hình 1).



**Hình 1. Đặc điểm cấu tạo của MRGPRX2 và các chất chủ vận của nó**

<sup>1</sup> Bệnh viện Da liễu trung ương

\*Tác giả liên hệ: Email: kimcuc190989m@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.43.155>



## 2. SỰ BIỂU HIỆN CỦA MRGPRX2 TRÊN TẾ BÀO MAST

Một nghiên cứu giải trình tự chuỗi đơn cDNA toàn diện bao gồm phân tích giới hạn biểu hiện gen trên 975 mẫu của con người đã chỉ ra rằng phần lớn MRGPRX2 biểu hiện trên dưỡng bào, gợi ý rằng đây là chỉ dấu sinh học cho các dưỡng bào ở da người. Để khẳng định điều này, phân tích hệ protein dựa trên khối phổ định lượng cho thấy một hệ protein duy nhất của dưỡng bào giữa các dòng miễn dịch, trong đó MRGPRX2 được thể hiện cao bởi các dưỡng bào da người.

Dưỡng bào là tế bào hiệu ứng chính của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và hệ thống miễn dịch thu được có vai trò điều chỉnh các cơ chế bảo vệ vật chủ. Dưỡng bào phân bố nhiều ở các mô tiếp xúc với môi trường. Ở da, dưỡng bào chiếm tới 10% tổng các tế bào miễn dịch của da. Hầu hết các dưỡng bào ở da là các dưỡng bào mô liên kết có tryptase và chymase (MCTCs). Trong khi đó, dưỡng bào ở phổi và đường ruột chỉ có tryptase mà không có chymase (MCTCs). Điều thú vị là số lượng bản phiên mã của MRGPRX2 ở dưỡng bào mô liên kết cao hơn hẳn các dưỡng bào ở niêm mạc. Tương ứng với điều này, chính MCTCs ở da chứ không phải MCTCs ở phổi bị giáng hạt bởi các hợp chất cơ bản như hợp chất 48/80 và chất P (SP) thông qua MRGPRX2. Một dẫn chứng nữa là dữ liệu PCR và microarray cũng cho thấy MRGPRX2 được biểu hiện ở mức cao trong MCTCs da người và màng hoạt dịch nhưng ở mức thấp trong MCTCs phổi. Điều đáng chú ý nữa là sự biểu hiện MRGPRX2 giảm dần ở các dưỡng bào da người theo thời gian nuôi cấy, giảm tới 10 lần trong 4 - 5 tuần. Ngoài ra, việc duy trì dưỡng bào da người trong môi trường nuôi cấy với yếu tố tế bào gốc (SCF) và IL-4 đã điều chỉnh quá mức sự biểu hiện của MRGPRX2 cũng như quá trình thoái hóa do

MRGPRX2 kích hoạt. MRGPRX2 cũng biểu hiện chức năng trên dưỡng bào biệt hóa từ dòng tế bào LAD và CD 34+, nhưng không phải là dòng Mast HMC-1.

Ngoài biểu hiện trên dưỡng bào ở mô liên kết, MRGPRX2 cũng có mặt ở các tế bào thần kinh đường kính nhỏ ở rễ cảm giác, tế bào sừng, tế bào tuyến ức, tế bào lympho T, BCAT và BACK.

## 3. VAI TRÒ CỦA MRGPRX2 VÀ CÁC CHẤT CHỦ VẬN CỦA MRGPRX2 TRONG BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT

Mày đay mạn tính tự phát là bệnh của dưỡng bào (tế bào Mast). Sự giáng hạt của nó dẫn đến các triệu chứng ở da, kích thích cảm giác thần kinh, giãn mạch, thoát mạch và thu hút bạch cầu ái kiềm (BACK), bạch cầu ái toan (BCAT) và tế bào lympho T, biểu hiện trên lâm sàng là sẩn phù, ngứa và phù mạch.

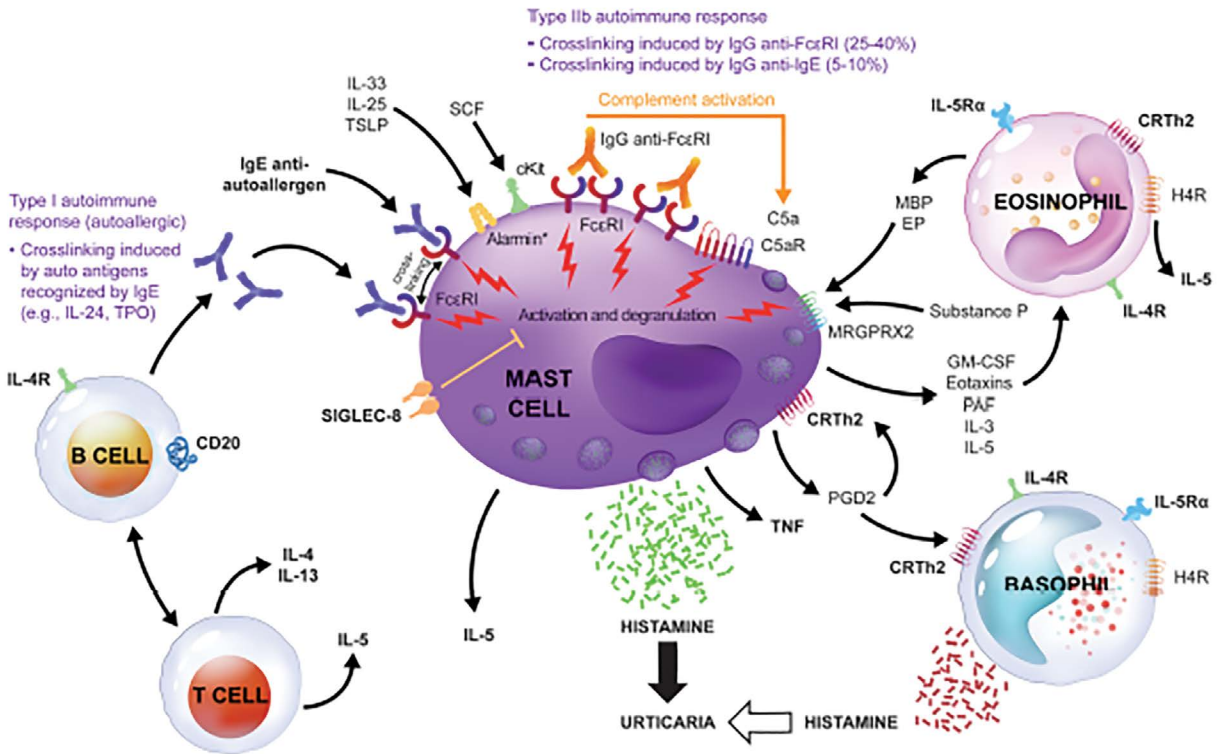
Các nghiên cứu đã xác định trên bề mặt dưỡng bào có nhiều thụ thể hoạt hóa. Trong đó, FcεRI là thụ thể có ái lực cao với IgE đã được nghiên cứu từ lâu, liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự miễn với sự xuất hiện của (1) tự kháng thể IgE kháng tự kháng nguyên và (2) tự kháng thể chống lại IgE và thụ thể có ái lực cao của IgE (FcεRI) trên màng dưỡng bào.

Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy chỉ có khoảng 40% bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát có sự lưu hành của IgE hoặc IgG có ái lực cao với FcεRI và khoảng 30 - 50% bệnh nhân mày đay mạn tính có biểu hiện cao FcεRI trên màng dưỡng bào. Như vậy, chỉ khoảng 50% bệnh nhân mày đay mạn tính có liên quan đến IgE và cơ chế tự miễn, số còn lại vẫn chưa rõ căn nguyên.

Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm với các dưỡng bào bị bất hoạt FcεRI vẫn gây phản ứng giáng hạt và giải phóng histamin cùng các chất

trung gian gây viêm khác. Sau này, một loạt các thụ thể hoạt hóa trên màng dưỡng bào đã được phát hiện như MRGPRX2, C5aR, PAR1, PAR2, thụ thể với chất hóa ứng động và các thụ thể với cytokin. Trong các thụ thể đó, MRGPRX2 đang

được quan tâm nhiều trong những năm gần đây bởi nó là một thụ thể đa chất chủ vận, đáp ứng với nhiều tác nhân nội sinh và ngoại sinh và có vai trò nhất định trong bệnh MĐMTTP, đặc biệt là MĐMTTP mức độ nặng (Hình 2).



**Hình 2. Cơ chế bệnh sinh của MĐMTTPM và vai trò của MRGPRX2**

Nghiên cứu của Fujisawa và cộng sự năm 2014 trên mẫu sinh thiết da tổn thương sần phù của bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát mức độ nặng (UAS7 > 30) cho thấy số lượng dưỡng bào ở da có biểu hiện MRGPRX2 ( $116 \pm 19$  tế bào/mm<sup>2</sup>) và tỷ lệ phần trăm dưỡng bào biểu hiện MRGPRX2 ở đối tượng này ( $47,0\% \pm 6,9\%$ ) cao hơn hẳn so với nhóm chứng khỏe mạnh (tương ứng là  $68,5 \pm 51,1$  tế bào/mm<sup>2</sup> và  $21,6\% \pm 7,8\%$ ) với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu này cũng chỉ ra một số chất chủ vận của MRGPRX2 trong mày đay mạn tính tự phát là chất P, Major basic protein (MBP), eosinophil

peroxidase (EP), chứ không phải là eosinophil-derived neurotoxin.

Nghiên cứu của Cao Thị Bích Trà và cộng sự năm 2021 trên các mẫu huyết thanh của bệnh nhân mày đay mạn tính cho thấy nồng độ của MRGPRX2 trong 73 mẫu huyết thanh bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát mức độ nặng (UAS7  $\geq$  28) trung bình là 16,5 ng/ml (10,8 - 24,8 ng/ml), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng khỏe mạnh (11,7 ng/ml [6,5 - 21,2] với  $p = 0,036$ ) và nhóm mày đay mạn tính tự phát không nặng (8,7 ng/ml [4,5-



18,8 ng/ml] với  $p = 0,002$ ). Không có sự khác biệt giữa nồng độ MRGPRX2 trong 43 mẫu huyết thanh bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát không nặng với nhóm chứng khỏe mạnh (50 người). Tác giả Cao Thị Bích Trà cũng chỉ ra mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2 trong huyết thanh bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát với mức độ nặng của bệnh bằng thang điểm UAS7 nhưng không tương quan với các yếu tố khác như tuổi, giới, thời gian bệnh, yếu tố cơ địa, triệu chứng phù mạch, ASST dương tính và IgE toàn phần. Phân tích hồi quy logistic cho thấy nồng độ MRGPRX2 trong huyết thanh  $\geq 12$  ng/ml (tỷ suất chênh OR 6,421;  $P = 0,002$ ) là một yếu tố nguy cơ độc lập của MĐMTTP mức độ nặng, cùng với các yếu tố nguy cơ khác như IgE toàn phần, tỷ lệ phần trăm BCAA và phù mạch.

Chất P là thành viên thuộc họ tachykinin (tập hợp của rất nhiều neuropeptid, các peptid ngắn lưỡng tính được lưu trữ trong các túi và được giải phóng từ các đầu dây thần kinh ngoại vi khi có sự thay đổi dòng calci trong tế bào, tham gia vào các quá trình sinh học của cơ thể thông qua các thụ thể của nó NK-1, NK-2, NK-3). Chất P được bài tiết ở tận cùng của thần kinh cảm giác đặc hiệu bởi các yếu tố kích thích như leukotrienes, prostaglandins và histamin. Các tế bào khác như lympho bào, đại thực bào, BCAT và tế bào gai cũng tổng hợp được chất P. Chất P có ái lực cao với thụ thể NK-1 và MRGPRX2.

Chất P là một yếu tố quan trọng của sự tương tác hai chiều giữa hệ thống miễn dịch và thần kinh. Sự tương tác này góp phần gây nên viêm thần kinh, đau và ngứa, chính là các đặc trưng lâm sàng quan trọng của nhiều bệnh lý da. Sau khi được hoạt hóa và giáng hạt, dưỡng bào giải phóng các chất trung gian gây viêm, chất trung gian alogen và chất gây ngứa. Các chất này sẽ gắn kết với các thụ thể đặc hiệu về đêm trên sợi dây

thần kinh cảm giác và hoạt hóa chúng. Ngược lại, các sợi thần kinh sau khi bị hoạt hóa sẽ bài tiết SP và các peptid thần kinh khác có đặc tính viêm và giãn mạch, chính các chất này lại hoạt hóa trở lại dưỡng bào. Bản thân dưỡng bào cũng sản xuất được một số peptid thần kinh để tạo tín hiệu tự hoạt hóa và tự điều hòa hoạt hóa của chính mình.

Thí nghiệm tiêm chất P trong da của Borici-Mazi cộng sự trên 9 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát và nhóm chứng khỏe mạnh cho kết quả là đều tạo phản ứng sẩn phù. Những phản ứng này bị ức chế bằng thuốc kháng histamin. Điều này gợi ý rằng chất P hoạt hóa dưỡng bào ở da gây giải phóng histamin. Điều thú vị là sẩn phù gây ra bởi tiêm SP trong da có kích thước lớn hơn và tồn tại lâu hơn ở bệnh nhân CSU so với nhóm đối chứng khỏe mạnh.

Tedeschi và cộng sự dùng phương pháp miễn dịch enzym để đo nồng độ chất P trong 117 mẫu huyết thanh mày đay mạn tính tự phát với 40 mẫu huyết thanh của bệnh nhân có tạng cơ địa (20 bệnh nhân viêm mũi dị ứng và 20 bệnh nhân hen dị ứng) và 24 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm mày đay mạn tính tự phát ( $221,94 \pm 17,28$  pg/ml) và nhóm chứng khỏe mạnh ( $290,29 \pm 41,36$  pg/ml). Nghiên cứu cũng kết luận không có sự khác biệt về nồng độ chất P trong huyết thanh giữa nhóm có ASST dương tính và âm tính hoặc trên thử nghiệm BHR. Theo lý giải của các tác giả, việc nồng độ chất P trong huyết thanh không tăng ở phần lớn bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát dường như phủ nhận vai trò thiết yếu của chất này với tư cách là yếu tố giải phóng histamin trong mày đay mạn tính tự phát nói chung, tuy nhiên không loại trừ hoàn toàn khả năng liên quan. Ví dụ, việc không tăng nồng độ trong huyết thanh cũng có thể là do việc giải phóng nồng độ chất P chỉ ở cấp độ da,



hoặc do quá trình bất hoạt chất P nhanh chóng hoặc do chất P liên kết nhanh chóng với các thụ thể dưỡng bào. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Tedeschi và cộng sự, nồng độ chất P huyết thanh rất cao (từ 910 đến 1100 pg/ml) đã được quan sát thấy ở 3 trong số 75 bệnh nhân dương tính với ASST và âm tính với xét nghiệm BHR, cho thấy rằng chất P có thể liên quan tích cực đến cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự phát trong một vài trường hợp.

Nghiên cứu khác của Metz mày đay mạn tính tự phát và 20 bệnh nhân mày đay do lạnh. Kết quả cho thấy, nồng độ chất P cao nhất ở nhóm mày đay mạn tính tự phát ( $491 \pm 24$  pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm mày đay do lạnh ( $280,3 \pm 24$  pg/ml) và nhóm chứng khỏe mạnh ( $105 \pm 28$  pg/ml). Lý giải về sự khác biệt kết quả của nghiên cứu này với nghiên cứu của Tedeschi, Metz cho rằng có thể liên quan đến quá trình thu thập và xử lý mẫu máu (do điều này ảnh hưởng đến sự thoái hóa của chất P) và do sự khác biệt trong tiêu chuẩn lựa chọn mẫu, đặc biệt là mức độ nặng của mày đay mạn tính tự phát. Metz cũng chỉ ra rằng nồng độ chất P có liên quan trực tiếp đến mức độ hoạt động của mày đay mạn tính tự phát khi đánh giá bằng thang điểm UAS7. Tất cả 4 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát mức độ nặng đều có nồng độ chất P rất cao  $> 800$  ng/ml mà hoàn toàn không có ở nhóm người khỏe mạnh và mày đay mạn tính tự phát mức độ nhẹ. Nồng độ chất P không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như phù mạch, stress, bệnh lý tâm thần như trầm cảm, lo âu...

Một nghiên cứu gần đây hơn vào năm 2016 đã xác nhận sự gia tăng chất P lưu hành ở bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát. Đặc biệt, mức chất P trong huyết thanh ở 15 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát cao hơn khoảng 3,5 lần so

với trong huyết thanh của 15 đối tượng chứng. Nghiên cứu tương tự tiết lộ rằng tỷ lệ BCAK biểu hiện thụ thể chất P và NK-1 tăng rõ rệt trong máu của bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát so với nhóm chứng. Một mối tương quan tích cực giữa số lượng BCAK tuyệt đối và mức độ chất P ( $p < 0,001$ ) đã được quan sát thấy trong máu ngoại vi của bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát.

MBP Major basic protein, EP eosinophil peroxidase và ECP eosinophil cationic protein là các chất trung gian gây viêm được giải phóng từ hạt của BCAT.

Thí nghiệm ban đầu của O'Donnell cho thấy MBP có tác dụng gây giải phóng histamin đối với tế bào BCAK của người và dưỡng bào phúc mạc chuột. Sau đó, Zheutlin và cộng sự cũng đã chứng minh rằng ECP gây giải phóng histamin đối với dưỡng bào phúc mạc chuột thông qua cơ chế kênh calci. Okayama và cộng sự gợi ý rằng vị trí tác động trên dưỡng bào da của MBP tương tự như chất P. Phải đến năm 2014, Fujisawa và cộng sự mới làm sáng tỏ thụ thể của MBP, EP và ECP trên dưỡng bào da chính là MRGPRX2. Phát hiện này góp phần làm rõ tầm quan trọng của BCAT và mối tương tác giữa BCAT và dưỡng bào trong cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự phát.

Một nghiên cứu khá mới năm 2022 của Khanna và cộng sự trên 11 mẫu huyết thanh mày đay mạn tính tự phát và 1 mẫu chứng người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy, nồng độ của MBP, ECP và EPO đều tăng cao trong nhóm mày đay mạn tính tự phát (tương ứng là  $1329,23$  ng/ml -  $285,87$  ng/ml và  $54,96$  ng/ml) so với nhóm chứng (tương ứng là  $399,55$  ng/ml -  $45,31$  ng/ml - không phát hiện được), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, không có mối tương quan giữa số lượng BCAT trong máu với nồng độ của các protein này, cũng như thang điểm UAS7.



Với các bằng chứng hiện tại, điều trị mày đay mạn tính tự phát bằng các thuốc ức chế MRGPRX2 là một trong các hướng mới đang được tiến hành nghiên cứu (ví dụ như EP262).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bawazir M, Amponnawarat A, Hui Y, Oskeritzian CA, Ali H. Inhibition of MRGPRX2 but not FcεR1 or MrgprB2-mediated mast cell degranulation by a small molecule inverse receptor agonist. *Front Immunol.* 2022;13:1033794. Published 2022 Oct 6. doi:10.3389/fimmu.2022.1033794.

2. Cao TBT, Cha HY, Yang EM, Ye YM. Elevated MRGPRX2 Levels Related to Disease Severity in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(3):498-506. doi:10.4168/air.2021.13.3.498.

3. Kumar M, Duraisamy K, Annapureddy RR, Chan CB, Chow BKC. Novel small molecule MRGPRX2 antagonists inhibit a murine model of allergic reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):1110-1122. doi:10.1016/j.jaci.2022.12.805.

4. Quan PL, Sabaté-Brescó M, Guo Y, Martín M, Gastaminza G. The Multifaceted Mas-Related G Protein-Coupled Receptor Member X2 in Allergic Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4421. Published 2021 Apr 23. doi:10.3390/ijms22094421.

5. Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy.* 2020;75(9):2229-2242. doi:10.1111/all.14213.

6. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, 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):622-633.e9. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.004.

7. Metz M, Krull C, Hawro T, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2833-2836. doi:10.1038/jid.2014.226.