



**Derleme Makalesi / Review Article**

**Astım Patofizyolojisinde Rol Alan İyon Kanalları**  
**The Role of Ion Channels in Asthma Pathophysiology**

Sinem PEHLİVAN<sup>1</sup>, Seyfullah Oktay ARSLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Öz**

Astım, solunum yolu inflamasyonu ve hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize, kronik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, çeşitli astım fenotiplerinde yalnızca bağışıklık hücrelerinin değil, iyon kanallarının da düzenleyici rol oynadığı gösterilmiş, bu kanalların hücre içi sinyal iletimi, bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu ve inflamatuvar hücre aktivasyonu gibi temel patofizyolojik süreçlerde etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu kanalların genetik mutasyonlar ve çevresel faktörler başta olmak üzere çeşitli tetikleyiciler nedeniyle işlev veya yapılarının bozulması, solunum yolu hiperreaktivitesi, mukus viskozitesinde artış ve persistan solunum yolu inflamasyonuna katkı sağlamaktadır. Bu derleme makalesinde, iyon kanallarının astım patogenezinde rol aldıkları süreçler, fizyolojik işlevleri ve düzenledikleri hücre içi sinyal yolları ele alınmakta, bu kanalların yeni terapötik hedefler olarak potansiyeli değerlendirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, Bronkokonstriksiyon, CFTR, İyon Kanalları, VDKK

**Abstract**

Asthma is a chronic disease characterised by inflammation of the airways and restricted airflow. Studies have shown that ion channels, as well as immune cells, play a regulatory role in various asthma phenotypes, and that these channels are effective in fundamental pathophysiological processes such as intracellular signal transmission, bronchoconstriction, mucus secretion, and inflammatory cell activation. Dysfunction or structural abnormalities in these channels, caused by various triggers such as genetic mutations and environmental factors, contribute to airway hyperactivity, increased mucus viscosity, and persistent airway inflammation. This review article discusses the processes in which ion channels play a role in asthma pathogenesis, their physiological functions, and the intracellular signalling pathways they regulate, and evaluates their potential as new therapeutic targets.

**Keywords:** Asthma, Bronchoconstriction, CFTR, Ion Channels, VDKK

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Sinem Pehlivan

Adres: Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: [sinem.pehlivan@ankaramedipol.edu.tr](mailto:sinem.pehlivan@ankaramedipol.edu.tr)

Geliş Tarihi/Received:25 Temmuz 2025. Kabul Tarihi /Accepted: 25 Ağustos 2025. Çevrimiçi Yayın/Published Online:31 Ağustos 2025.

## 1. GİRİŞ

Dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olan astım, solunum yollarında kronik inflamasyon ile karakterize, bronşiyal hiperreaktiviteyle seyreden bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. En sık görülen semptomları arasında nefes darlığı, öksürük ve hırıltılı solunum yer almakta, bu semptomlar ev içi alerjenlere (ev tozu, ev akarları, küfler, evcil hayvanlar) veya dış ortam alerjenlerine (polenler, küfler ve küf metabolik ürünleri) maruz kalınmasıyla ya da viral enfeksiyonlar, sigara dumanı ve mesleki maruziyetler gibi alerjen olmayan çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilmektedir<sup>3</sup>.

Klinik olarak çeşitli astım tipleri tanımlanmış olsa da alerjik astım, hastalığın en yaygın görülen formudur. Alerjik astım, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanmakta; alerjene ilk maruziyet, yardımcı T hücre tipi 2'ye (T helper 2, Th2) bağlı bağışıklık yanıtını tetikleyerek hastalığın başlangıcını oluşturmaktadır. Th2 hücrelerinin IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri salınımına aracılık etmesi, IgE üretimini artırarak alerjik inflamasyonu tetiklemekte ve eozinofil infiltrasyonunu desteklemektedir. Duyarlı bireylerde, alerjen duyarlılığının başlangıcı, çevresel alerjenlerin mukozal epitelle karşılaştığı mukozal yüzeylerde başlamakta, bağışıklık yanıtı IgE ve çeşitli sitokinlerin üretimini uyarmaktadır. Alerjene yeniden maruz kalındığında, mast hücreleri aktive olarak histamin ve lökotrienler gibi mediatörlerin salınımına, Th2 hücreleri dahil olmak üzere diğer bağışıklık hücrelerinin katıldığı inflamatuvar yanıtın oluşumuna aracılık etmektedir<sup>4</sup>. Mast hücrelerinin aktivasyonu histamin, prostaglandin ve lökotrien salınımına neden olarak bronkokonstriksiyon oluşumunda ve damar permeabilitesinin bozulmasına rol oynamaktadır. Nonalerjik astımda ise astım semptomları ortaya çıksada alerjik duyarlılık oluşmamaktadır. Bu tip hastalığın gelişiminde doğuştan gelen ve/veya edinsel bağışıklık süreçleri önemli rol oynamaktadır. Bu modelin mekanizmaları arasında solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı nötrofil aracılı bağışıklık yanıtlarının düzensizliği, inflamasyonun çözülmesindeki bozukluklar ve IL-17'ye bağımlı yolların aktivasyonu yer almaktadır<sup>5</sup>. Nonalerjik astımlı bireylerde, inflamasyonda rol alan birçok mediatörün düzeyi yükselmektedir<sup>5,6</sup>. Artan mediatör düzeyleri, inflamasyonun devamlılığına katkı sağlarken; solunum yolu epitel disfonksiyonu, mukus sekresyonunda artış, hava yolu hiperreaktivitesi ve "remodelling" olarak

adlandırılan solunum yolu duvarında yeniden yapılanma gibi süreçleri başlatmaktadır<sup>7,8</sup>.

Bu kompleks patofizyolojik süreçler, yalnızca inflamatuvar hücre aktivasyonu ve yapısal değişimlerle sınırlı kalmayıp; vücutta birçok temel fizyolojik işlevin düzenlenmesinde rol oynayan iyon kanallarının aracılık ettiği mekanizmaları da kapsamaktadır. İyon kanalları, iyonların konsantrasyon gradyanları doğrultusunda hücre zarından geçmesine izin veren porlara sahip transmembran proteinlerdir ve astımın patofizyolojisinde yer alan birçok hücresel işlevin düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde rol oynar<sup>9</sup>. Transient reseptör potansiyel kanallar (TRP), Kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları (K<sub>Ca</sub>), voltaj duyarlı kalsiyum kanalları (VDKK), klorür (Cl<sup>-</sup>) kanalları, kistik fibroz transmembran iletim düzenleyicisi (CFTR), Piezo-tipi mekanosensitif iyon kanal bileşeni 1 (PIEZO1) başta olmak üzere çeşitli yapılar bu süreçte öne çıkmaktadır<sup>10</sup>. Örneğin, Cl<sup>-</sup> ve sodyum (Na<sup>+</sup>) kanalları solunum yolu yüzey sıvı homeostazını sağlarken<sup>11</sup>, K<sub>Ca</sub> kanalları ve VDKK'lar düz kas hücrelerinin kasılmasında ve bronkomotor tonusun düzenlenmesinde, TRP kanalları, çevresel uyaranlara yanıt olarak refleks bronkokonstriksiyon ve öksürük refleksinin oluşumunda görev almaktadır. Bu nedenle birçok iyonun geçirgenliğini kontrol eden bu kanalların yapısal bütünlüğünün veya iletim fonksiyonunun iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar, çevresel faktörler veya otoimmün süreçler nedeniyle bozulması veya değişmesi, iyon dengesizliğine ve hücre içi sinyal iletiminde bozulmalara, dolayısıyla solunum yolu hiperreaktivitesi, mukus viskozitesinin artışı ve astıma özgü patofizyolojik süreçlerin tetiklenmesine neden olarak hastalığın klinik şiddetini ve süresini uzatabilir<sup>9,12</sup>.

İyon kanallarının işlev bozuklukları sadece astım patofizyolojisinde değil, kistik fibrozis ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı başta olmak üzere çeşitli kronik solunum yolu rahatsızlıklarının etiolojisinde de rol oynamaktadır<sup>13</sup>. Bu sebeple, iyon kanalları sadece fizyolojik dengeyi sağlayan yapılar olmakla kalmayıp çeşitli hastalıkların prognozundaki rolleri nedeniyle potansiyel terapötik hedefler olarak da değerlendirilmektedir<sup>14</sup>.

Bu derlemede, astım patofizyolojisinde rol alan iyon kanallarından başlıcaları, fizyolojik işlevleri açısından ele alınacak; bu kanalların hücre içi sinyal yolları, bronkokonstriksiyon oluşumu ve mukus sekresyonun düzenlenmesi başta olmak üzere çeşitli süreçlerdeki rollerine ve hücresel düzeydeki etkilerine değinilecektir.

## 2. İyon Kanallarının Sınıflandırılması ve Fonksiyonları

İyon kanalları, işlevsel ve yapısal özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmalardan biri kanalın açılma/kapanma mekanizmasına (örneğin voltaj potansiyeliyle açılan-voltaj duyarlı veya ligand bağlanmasıyla açılan-ligand duyarlı) göre yapılan sınıflandırmadır<sup>15</sup>. Bu sınıflandırmada yer alan voltaj duyarlı iyon kanalları hücre zarında yer alan ve membran potansiyelindeki değişimlere duyarlı transmembran proteinlerdir. Voltaj sensörleri sayesinde membran potansiyelindeki değişiklikleri algılayarak, uğradıkları konformasyonel değişiklikler nedeniyle iyon geçişini sağlayan bu kanalların belirli iyonlara karşı seçici geçirgen özellik gösteren türleri tanımlanmış ve her bir tür için, kanalın çeşitli işlevsel özelliklerinden sorumlu birçok farklı gen keşfedilmiştir<sup>16,17</sup>. İyon kanallarının her biri, taşıdığı iyon türüne bağlı olarak farklı fizyolojik işlevler üstlenmektedir. Kalsiyum ( $\text{Ca}^{2+}$ ) kanalları apoptoz, hücre proliferasyonu ve gen ekspresyonu gibi süreçlerden sorumluyken, potasyum ( $\text{K}^+$ ) kanalları, hücrenin osmotik dengesinin, klorür ( $\text{Cl}^-$ ) kanalları epitel dokularda sıvı ve elektrolit transportunun düzenlenmesinde görev almaktadır<sup>18-20</sup>.

İyon kanalları ayrıca, taşıdıkları iyon türüne göre de sınıflandırılmaktadır. Örneğin böbrek toplayıcı kanalı, distal kolon, ter-tükürük bezleri ve akciğer başta olmak üzere çeşitli dokularda bulunan ve aktif  $\text{Na}^+$  reabsorpsiyonunun ilk basamağını gerçekleştiren kanal, epitelial sodyum kanalları (ENaC) olup, bu kanallar elektrolit ve su dengesinin korunmasında önemli bir rol üstlenmektedir<sup>21</sup>. Kalsiyum kanalları arasında yer alan ve hücre içi  $\text{Ca}^{2+}$  depolarının tükenmesiyle aktive olarak hücre içine  $\text{Ca}^{2+}$  girişine aracılık eden  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları ise, stromal etkileşim molekülü (stromal interaction molecule, STIM) ve Orai yapısal bileşenleri sayesinde çeşitli sinyal yollarındaki etkileşimi düzenlenmekte, hücre büyümesi, gen düzenlenmesi, salgı ve hücre ölümü gibi sinyal yollarının uyarılmasından sorumlu tutulmaktadır<sup>22</sup>. Diğer yandan hücre içi  $\text{Ca}^{2+}$  sinyallerinin membran potansiyelindeki değişikliklerle ilişkilendirilmesinde görev alan kalsiyumla aktive potasyum ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ ) kanalları, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesi ve nörotransmitter salınımının kontrolü gibi temel fizyolojik işlevlerde rol oynamakta içeriye doğrultucu potasyum kanalları (Kir kanalları), hücre zarında elektriksel dengenin

korunmasından sorumlu tutulmaktadır. Kir ve sülfonilüre reseptörü (SUR) alt birimlerinin birleşmesiyle oluşan ATP-duyarlı potasyum kanalları ( $\text{K}_{\text{ATP}}$  kanalları) ise dokuya özgü lokalizasyonları, farmakolojik özellikleri ve farklı hücresel işlevleri sayesinde enerji homeostazında önemli bir rol üstlenmektedir<sup>23-26</sup>. Epitel hücrelerinde yer alan bir klorür/anyon kanalı olarak işlev gören CFTR, akciğerler, ter bezleri, pankreatik kanal ve vas deferens gibi yapılarda sıvı sekresyonunun temelini oluştururken, hücre içi klorür kanalları (CLIC), hücre hacmi regülasyonu ve hücre proliferasyonu gibi fizyolojik süreçlerde rol almaktadır<sup>27-29</sup>. Kalsiyumla aktive olan klor kanalları ( $\text{CaCC}$ 'ler), epitel hücrelerden elektrolit ve su salınımı, duysal iletim, nöronal ve kardiyak uyarılabilirliğin düzenlenmesi ile vasküler tonusun kontrolü gibi pek çok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Hücre hacmindeki artışla aktive olan ve hacim düzenlenmesinde kilit rol oynayan hacim düzenlemeli anyon kanalları (VRAC) ise, sıvı sekresyonu, glutamat salınımı, membran potansiyelinin düzenlenmesi, hücre proliferasyonu, göçü ve apoptoz gibi birçok fizyolojik ve hücresel süreçte görev almaktadır<sup>30</sup>.

Basınç, gerilim, dokunma gibi mekanik uyarılardan gelen uyarılarla aktive olan bir kanal türü olan mekanosensitif iyon kanalları ise duysal algılama süreçlerinde görev almaktadır. Gerilime, dokunmaya, sese duyarlı mekanosensitif iyon kanalları veya ozmoregülasyon kanalları gibi birçok alt türe sahiptir. Örneğin bu kanallar arasında yer alan PIEZO1, kan akışı, hücresel gerilim ve osmotik stres gibi mekanik uyarıları algılarken, PIEZO2 özellikle dokunma duyusu, proprioepsiyon ve solunum fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır<sup>31</sup>. Çeşitli uyarılara yanıt verebilen TRP kanalları ise iyon taşınımı ve homeostazı, sıvı sekresyonu, inflamasyon, basınç ve ısı düzenlemesi, görme, tat alma, koku alma gibi çok çeşitli süreçleri düzenlemekte ve birçok reseptör proteinden farklı olarak ısı, kimyasal ligandlar, basınç, osmotik stres ve voltaj gibi çeşitli uyarılara yanıt verebilmektedir<sup>32,33</sup>.

## 2. Astım Patofizyolojisinde Rol Oynayan Başlıca İyon Kanalları

Astım, bronşiyal düz kas hiperreaktivitesi, mukus sekresyonunda artış, solunum yolu obstrüksiyonu ile seyreden patofizyolojik süreçlerinde, iyon kanallarının da çeşitli roller üstlendiği kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır.

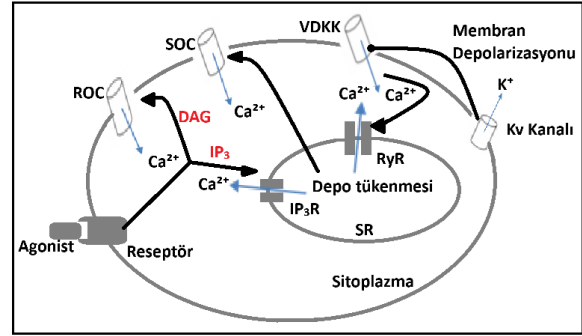
İyon kanalları, birçok iyonun lipid zarlar boyunca geçişini sağlayan, hem uyarılabilir hücrelerde (nöronlar gibi) hem de uyarılamaz hücrelerde (lenfositler, endotel hücreleri) zar potansiyelini, kalsiyum sinyallemesini ve diğer hücrelerel olayları düzenleyen yapılardır. Astım patofizyolojisinde, hastalığın klinik seyrini ve şiddetini belirlemede önemli rol oynamakta, solunum yolu epitel bariyeri disfonksiyonu gibi önemli patofizyolojik sonuçlar doğurabilmektedir<sup>34</sup>. Birçok fizyolojik süreçte üstlendikleri roller nedeniyle, bu kanallarla ilişkili genlerde oluşabilecek mutasyonlar, çeşitli kanalopatilere yol açmaktadır<sup>35</sup>. Bu önemli özellikleri nedeniyle, iyon kanallarının astım patofizyolojisindeki işlevlerinin aydınlatılması, hastalığın mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

## 2.1. Kalsiyum ( $\text{Ca}^{2+}$ ) Kanalları

Solunum yolu düz kaslarında, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu solunum yolu açıklığının uygun olarak korunabilmesi için birçok mekanizma aracılığıyla sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Çeşitli kalsiyum ve TRP kanalları farklı sinyal yollarının etkisiyle aktif halde tutularak bazal  $\text{Ca}^{2+}$  seviyesini korumak için hücreye  $\text{Ca}^{2+}$  girişinden sorumludur. Bu kanallar arasında yer alan VDKK, hücre zarının elektriksel uyarılmasına yanıt olarak aktive olmakta, kalsiyum iyonlarının hücre içine girişine izin vererek, solunum yolu düz kas hücrelerinde kasılmanın başlamasında kritik bir rol oynamaktadır<sup>36</sup>.

Hücre içi kalsiyum homeostazı çeşitli mekanizmaların etkileşimiyle düzenlenir (Şekil 1). Astımda görülen bronkokonstriksiyonun sorumlu temel iyon kanallarından biri L tipi VDKK'lardır. Astımda bu kanal aktivitesi proinflatuvar sitokinlerin etkisi, membran potansiyeli değişiklikleri ve oksidatif stres başta olmak üzere çeşitli nedenlerle artmakta ve solunum yolu epitel hücrelerinde hücre içi  $\text{Ca}^{2+}$  seviyelerinin artışına, miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonuna ve bronkokonstriksiyon ile sonuçlanan bir fizyolojik sürecin yönetilmesine katkı sağlamaktadır<sup>36-38</sup>. L-tipi VDKK'ların ekspresyonu ve aktivitesinin TNF- $\alpha$ , interlökin-13 (IL-13), interlökin-4 (IL-4), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6), gibi birçok inflamatuvar sitokininin etkisiyle arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>39-41</sup>. Artmış VDKK aktivitesi, solunum yolu hiperreaktivitesine, bronkokonstriksiyona, inflamatuvar hücrelerde kalsiyum bağımlı mediatör

salınım mekanizmalarının uyarılmasına, proinflatuvar sitokinlerin artmış salınımı alerjik inflamasyon gelişimine katkı sağlamaktadır<sup>37,42</sup>. CRAC, endoplazmik retikulumdaki kalsiyum stokları tamamen tükendiğinde, dış ortamdan hücre içine kalsiyum girişine izin veren bir kanal tipidir. Endoplazmik retikulumdaki  $\text{Ca}^{2+}$  depoları tükendiğinde, STIM1 adlı sensör protein aktifleşerek plazma membranında bulunan, CRAC kanalının por bileşenini oluşturan Orai1 kalsiyum kanalı ile etkileşime geçmekte ve bu kanalın aktifleşmesini ve hücre içi  $\text{Ca}^{2+}$  seviyesinin artmasını sağlamaktadır<sup>44</sup>. CRAC aynı zamanda  $\text{Ca}^{2+}$  üzerinden, IL-4, IL-5, IL-13 sitokinlerinin salınımını tetiklemekte, histamin başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına, neden olmakta, inflamatuvar hücre aktivasyonu sağlayarak kronik inflamasyon, bronkokonstriksiyon ve yeniden yapılanmaya katkı sağlamaktadır<sup>44,45</sup>.



**Şekil 1.** Pulmoner arter düz kas hücrelerinde  $\text{Ca}^{2+}$  homeostazının düzenlenmesinde yer alan mekanizmalar. Agonistler reseptörlere bağlanarak diasilgliserol (DAG) ve inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) oluşumunu tetikler. DAG, reseptörle ilişkili kanal (ROC) aracılığıyla  $\text{Ca}^{2+}$  girişini aktive eder. IP3, IP3 reseptörü (IP3R) aracılığıyla  $\text{Ca}^{2+}$  salınımını uyarır. Sarkoplazmik retikulum (SR)  $\text{Ca}^{2+}$  depolarının tükenmesi, depo kontrollü kanal (SOC) aracılığıyla  $\text{Ca}^{2+}$  girişini başlatır. Membran depolarizasyonu voltaj duyarlı  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları (VD) aracılığıyla  $\text{Ca}^{2+}$  girişine yol açar. Yüksek sitoplazmik  $\text{Ca}^{2+}$  konsantrasyonu, ryanodin reseptörü (RyR) aracılığıyla  $\text{Ca}^{2+}$  salınımını tetikleyebilir; bu pozitif geri bildirim mekanizması,  $\text{Ca}^{2+}$  ile indüklenen  $\text{Ca}^{2+}$  salınımı olarak bilinir. Şekil, Landsberg ve Yuan (2004)<sup>93</sup> çalışmasındaki görsel temel alınarak sadeleştirilmiş ve yeniden çizilmiştir.

Vücutta yaygın şekilde eksprese edilen TRP kanalları, kalsiyum iyonlarına karşı seçicilik gösteren bir kanal türü olup önemli üyeleri arasında

yer alan TRPA1, TRPV1, TRPV4 ve TRPM8 kanalları, solunum sistemi başta olmak üzere birçok dokuda fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde kritik roller üstlenmektedir. Zararlı çevresel irritanlar ve endüstriyel kirleticiler tarafından uyarılan TRPA1'in aktivasyonu öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı gibi semptomlara ve aşırı duyarlılığa neden olmaktadır<sup>12,46</sup>. Polimodal özellikte bir kanal olan TRPV1 ise kimyasallar, asidik pH, yüksek sıcaklık (>43°C) ve endojen mediatörler başta olmak üzere çeşitli uyarılar tarafından aktive edilebilmekte solunum yolu duyu sinirlerinin uçlarında bulunmakta, bronkokonstriksiyonda rol oynamaktadır<sup>12,47,48</sup>. Diğer TRP kanallarına kıyasla çok daha geniş bir doku yelpazesinde eksprese edilen TRPV4 kanalı ise bir termosensör olup solunum yolu düz kas hücreleri, alveoler duvarlar, akciğer dokusu, pulmoner damarlar gibi yapılarda bulunmakta aynı zamanda nötrofiller ve alveolar makrofajlar gibi bazı inflamatuvar hücrelerde eksprese edilmektedir. Aktivasyonu, bronkokonstriksiyonun tetiklenmesi, solunum yolu yeniden yapılanmasının desteklenmesi ve mukosiliyer klirensin düzenlenmesi gibi süreçlerde rol oynamaktadır<sup>49</sup>. Bir diğer TRP kanalı TRPM8 ise, 15–28°C sıcaklık da veya mentol, okalipitol, gibi serinlik hissi oluşturan maddelerle aktive olan bir termosensör özelliği gösterip, aktivasyonu insan bronşiyal epitel hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırmakta, mukus sekresyonunda ve mast hücre aktivasyonunda rol oynamaktadır<sup>12,50,51</sup>.

## 2.2. Potasyum (K<sup>+</sup>) Kanalları

Potasyum kanalları, solunum yolu düz kaslarında membran potansiyelini hiperpolarize ederek voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (VDKK) aktivasyonunu önleyen, kas gevşemesine katkı sağlayan, oksijen algılama ve inflamatuvar yanıtları düzenleyen, Cl<sup>-</sup> taşınımını artıran kanallardır<sup>52,53</sup>. Solunum yolu düz kaslarında tanımlanmış potasyum kanallarından başlıcaları; voltaj duyarlı potasyum kanalları (Kv), K<sub>Ca</sub> ve K<sub>ATP</sub>'dir<sup>54</sup>.

Solunum yolu düz kas hücrelerinde membran potansiyelinin düzenlenmesinde başlıca rol alan Kv kanallarının aktivasyonu, VDKK'ların açılmasını önleyerek bronkokonstriksiyonu engeller<sup>55</sup>. Astımda azalmış Kv kanal ekspresyonu, hücre içi kalsiyum seviyelerini artırması nedeniyle hiperreaktivitenin başlıca sebeplerinden biridir<sup>38,56</sup>. Bununla birlikte, IL-13

gibi inflamatuvar mediyatörler de bu kanalları bloke ederek solunum yolu hiperreaktivitesine neden olmaktadır<sup>57</sup>. Bu kanallardan özellikle Kv7.4 ve Kv7.5 başta olmak üzere Kv7 (KCNQ) alt tipinin, astımda bronkokonstriktör uyarılara karşı artan duyarlılığın önlenmesinde önemli bir düzenleyici olduğu gösterilmiş, immun hücrelerde ekspresyon gösteren Kv1.3 alt tipinin, T hücresi aracılı inflamatuvar yanıtlarda rol oynayarak astım patogeneze katkı sağladığı bildirilmiştir<sup>58,59</sup>.

K<sub>Ca</sub> kanal üyeleri, vücut genelinde hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde önemli rollerde yer almakta, bu aileye ait belirli K<sup>+</sup> kanalları, mukosiliyer klirens ve solunum yolu yüzey sıvısı hacminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. K<sub>Ca</sub> alt tiplerinden K<sub>Ca2.x</sub> (SK) ve K<sub>Ca3.1</sub> (IK) kanalları voltajdan bağımsız olup, yalnızca hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonundaki artışla, kalmodulin aracılığıyla aktive edilir. Bu kanallar, hücreye Ca<sup>2+</sup> girişini ve diğer iyonların hücre dışına çıkışını düzenleyerek membran potansiyelinin korunması, hücre uyarılabilirliğinin kontrolü, salgı ve kasılma yanıtlarının modülasyonu gibi geniş bir hücresel süreç yelpazesinin düzenlenmesinde görev almaktadır<sup>53,60</sup>. Örneğin K<sub>Ca</sub> 3.1'in temel işlevi, hücre zarını hiperpolarize etmek ve Ca<sup>2+</sup> girişini sağlayan elektriksel kuvveti oluşturmaktır. Bu giriş, hücrelerin aktivasyonu, çoğalması ve sitokin üretimi için gereklidir. Astımda artan K<sub>Ca</sub> 3.1 kanal ekspresyonu, inflamasyonun derecesinin ve solunum yolu düz kas proliferasyonunun artışına neden olmaktadır<sup>61</sup>. Bu nedenle, astım gibi alerjik solunum yolu inflamasyonu ile seyreden hastalıklarda K<sub>Ca</sub> 3.1'i hedef almak, hastalığın kontrolü için kritik olabilir<sup>59,62</sup>. Solunum yolu yüzey sıvısı dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynayan büyük iletkenliğe sahip kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları da mukosiliyer klirens için önemli olup, bu kanal aktivitesinin solunum yolu hastalıklarına katkı sağlayan inflamatuvar sitokinler tarafından değiştirildiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle K kanalları inflamatuvar solunum yolu hastalıklarında epitel disfonksiyonunu hedeflemeye yönelik bir tedavi yaklaşımı olarak da değerlendirilebilmektedir<sup>63</sup>. Büyük iletkenliğe sahip kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının (BK, K<sub>Ca1.1</sub>) aktivasyonunu etkileyebilen önemli mediatörlerden biri bradikininidir. Bradikinin, solunum yolu düz kas hücrelerinde hücre içi Ca<sup>2+</sup> seviyesini artırarak kalsiyum bağımlı K<sup>+</sup> akışını uyarabilmektedir. Bu etki, BK kanallarının aktivasyonunu tetikleyerek membran hiperpolarizasyonu ve bronkodilatasyona katkı sağlar; dolayısıyla astımda potansiyel olarak dengeleyici bir rol oynamaktadır.

Ancak inflamasyon ve kronik bradikinin maruziyeti, BK kanal ekspresyonunu ve fonksiyonunu azaltarak bu koruyucu etkinin bozulmasına ve bronkokonstriksiyonun artmasına neden olabilir<sup>64</sup>.

Potasyum kanal ailesinin bir diğer önemli üyesi olan  $K_{ATP}$  kanalları, hücre içi enerji durumuna duyarlı kanallardır. Solunum yolu düz kas hücrelerinde, bu kanalların aktivasyonu hücre membranı hiperpolarizasyonu ve dolayısıyla voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunun engellenmesine neden olarak bronkodilatasyon oluşumuna aracılık eder. Bu özellikleri sayesinde, özellikle hücresel enerji durumu bozulduğunda oldukça önemli bir role sahiptirler<sup>65</sup>. Astımda  $K_{ATP}$  kanal fonksiyonu temelde solunum yolu düz kas hücrelerinde ATP/ADP oranındaki değişikliklere bağlı olarak bozulmakta, bu kanal aktivitesinin azalması, yalnızca bronkokonstriksiyona değil, aynı zamanda bronşiyal düz kas hücrelerinin aşırı proliferasyonuna ve solunum yolu remodelingi süreçlerine katkı sağlayabilmektedir<sup>66</sup>.

İki gözenekli ( $K2P$ )  $K^+$  kanalı, özellikle TASK-1 ve TREK-1 gibi bronşiyal düz kas hücrelerinde tanımlanan alt tipleri, solunum yolu düz kas hücrelerinin dinlenim zar potansiyelinin sürdürülmesinden sorumlu olan ve bu sayede bronş tonusunu düzenleyen bir başka potasyum kanalıdır<sup>67</sup>. İnflamasyonda rol alan mediatörler, bu kanalın ekspresyonunu baskılayarak membran depolarizasyonuna yol açabilmekte; bu durum astımda bronkokonstriksiyon ve hava yolu hiperreaktivitesi ile sonuçlanabilmektedir. Örneğin astımda lokal hipoksi veya inflamasyon sonucu oluşan asidoz, TASK-1 kanalını inhibe ederek membran potansiyelinin depolarizasyonuna, dolayısıyla bronkokonstriksiyona neden olabilmektedir<sup>68</sup>.

Kir Kanalları hücre zarında bulunan ve potasyum iyonlarının hücre içine geçişine aracılık eden, hücrelerin dinlenim zar potansiyelinin sürdürülmesi ve uyarılabilirliğin azaltılması gibi işlevlerden sorumlu olan iyon kanallarıdır<sup>24</sup>. Astımda inflamasyonla birlikte,  $K2P$  kanallarında olduğu gibi Kir kanal ekspresyonu azalmakta ve solunum yolu düz kas hücrelerinde depolarizasyon nedeniyle bronkokonstriksiyon oluşmaktadır. Bu kanallar ayrıca solunum yolu hücrelerinin elektriksel uyarılabilirliğinin artmasıyla hiperreaktiviteye katkıda bulunmaktadır<sup>69</sup>.

### 2.3. Klor Kanalları

$Cl^-$  kanalları hücre içi iyon dengesini sağlamaları

ve hücre zarı potansiyelinin düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle astım başta olmak üzere çeşitli solunum sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde oldukça önemlidir. Bu kanallardan CFTR, başta akciğer epiteli olmak üzere pankreas, ince bağırsak ve çeşitli dokularda bulunmakta, solunum yolunda epitel hücrelerin apikal membranında lokalize olarak klor iyonlarının hücre dışına, lümene, doğru taşınmasını sağlamaktadır. Böylece suyun osmotik geçişiyle birlikte mukusun viskozitesinin modülasyonunda, solunum yolu epitel yüzeylerinin nemli kalmasında önemli fizyolojik roller üstlenmektedir<sup>70</sup>. Astımda CFTR kanal ekspresyonu veya fonksiyonu bozularak epitel yüzey sıvısı azalmakta ve mukus viskozitesi artmakta, mukosiliyer klirensin bozulması kronik inflamasyonun ilerlemesine neden olmaktadır<sup>11</sup>. CFTR fonksiyonunun bozulması epitel hücrelerinin inflamatuvar yanıtlarını da artırabilir. CFTR'nin normal işlevinin, inflamasyonun sınırlandırılmasında rol oynayan çeşitli hücresel yollarla bağlantılı olması, bu kanalın fonksiyon bozukluğunda, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artışına ve epitel bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır<sup>71,72</sup>.

Astım patofizyolojisinde etkili olabilecek mekanizmalarla ilişkilendirilen bir başka kanal kalsiyumla aktive olan klorür kanallarıdır ( $CaCC$ ). En iyi bilinen  $CaCC$  tipi TMEM16A (ANO1)'dir.  $CaCC$ 'ler, hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun artışıyla aktive olarak ve  $Cl^-$  iyonlarının hücre dışına taşınmasını sağlamakta solunum yolunda mukus hidrasyonu, iyon dengesi ve epitel membran potansiyelinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır<sup>73</sup>. Bunun yanı sıra,  $Ca^{2+}$  bağımlı  $Cl^-$  akımı bronkokonstriksiyon gelişimine katkıda bulunabilir<sup>74</sup>.  $CaCC$  aktivitesi, çeşitli klor kanallarının işlevini düzenleyen bir aksesuar protein olan CLCA1 tarafından modüle edilmekte; CLCA1, mukus glikoproteinlerini kodlayan çeşitli genlerin ekspresyonunu artırarak mukus üretimini yükseltmektedir<sup>75</sup>. Astımda TMEM16A ekspresyonunun arttığı, bunun da mukus sekresyonunun artışına ve mukus viskozitesinin yükselmesine yol açtığı gösterilmiştir. CLCA1 aracılı mukus hipersekresyonu, solunum yolu obstrüksiyonuna ve mukosiliyer klirensin bozulmasına neden olarak astımın ilerleyici karakterine katkı sağlamaktadır.

VRAC,  $Cl^-$  iyonlarının geçişini sağlayan bir başka kanal tipi olup yapısal olarak en iyi tanımlanmış formu LRRC8 protein ailesinin alt birimlerinden oluşan LRRC8 kompleksidir. LRRC8/VRAC, hücre hacmindeki değişimlere duyarlı olup hipotonik stres altında aktive olarak hücreden  $Cl^-$  ve beraberinde su çıkışına neden olmaktadır. Bu

etkinin, hücre hacmi düzenlemesi üzerinden TGF- $\beta$ 1 ile indüklenen epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşme sürecinde rol aldığı ve astıma bağlı solunum yolu fibrozisinde potansiyel olarak etkili olabileceği gösterilmiştir<sup>76,77</sup>.

Tüm  $\text{Cl}^-$  kanallarının işlevleri beraber göz önüne alındığında hem mukus üretimi hem bronkokonstriksiyon hemde inflamatuvar yanıt oluşumundan sorumlu oldukları bu nedenle astımın ilerleyici karakterinde önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir.

#### 2.4. Sodyum ( $\text{Na}^+$ ) Kanalları

Astım patogeneğinde rol alan iyon kanallarından biri de  $\text{Na}^+$  kanallarıdır. Bu kanallar arasında yer alan epitelyal sodyum kanalları (ENaC), epitel hücrelerinin apikal membranında bulunmakta ve  $\text{Na}^+$  iyonlarının hücre içine geçişini sağlamaktadır. Hücre içi su ve elektrolit homeostazının sürdürülmesinde, solunum yolunda bulunan yüzey sıvısı (ASL) hacminin ayarlanmasında rol almaktadır.  $\text{Na}^+$  ve suyun hücre içine alınması ASL'nin sıvı miktarının azalmasına ve mukus viskozitesinin artışına neden olmaktadır. Astım ve kistik fibrozis gibi solunum yolunu etkileyen hastalıklarda bu kanal aktivitesinin artışına bağlı olarak solunum yollarının mukus ve partikül uzaklaştırılması bozulmakta, solunum yollarında partikül ve patojen birikmekte, kronik inflamasyon artmakta ve solunum yolu tıkanıklığı oluşmaktadır<sup>78,79</sup>. Ayrıca IL-13 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler, Th2 yanıtıyla ilişkili hipersekresyon ve epitel yeniden şekillenme mekanizmalarını artırarak ENaC'i de indükleyebilmektedir<sup>80</sup>.

Bir diğer  $\text{Na}^+$  kanalı hücre zarındaki elektriksel değişikliklere yanıt olarak açılan, aksiyon potansiyelinin başlatılmasında önemli rol oynayan voltaj duyarlı  $\text{Na}^+$  ( $\text{NaV}$ ) kanallarıdır. Bu kanallardan NaV1.5, NaV1.7 ve NaV1.8 tipleri duysal sinir lifleri, nörojenik inflamasyon ve solunum yolu hiperaktivitesi açısından astım patogeneğinde önemlidir<sup>81,82</sup>. Astımda bu kanalların aktivitesindeki artış, IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$  ve bradikinin gibi sitokin ve mediatörlerin özellikle bu kanalların ekspresyonunu ve duyarlılığını artırıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır<sup>83</sup>. Bununla birlikte kronik inflamasyonun devam ettirilmesinde rol alan bu kanallar epitel hasarından sonra aşırı duyarlılığı sürdürmektedir<sup>84</sup>. Astımda düzeyleri artabilen bradikinin, prostaglandinler ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar mediyatörler çeşitli NaV alt tiplerinin aktivitesini artırabilmekte, sinir

terminallerindeki NaV kanallarının aşırı aktivasyonu, solunum yolu refleksleri ve kas kasılma yoğunluğunu artırarak astım ataklarını şiddetlendirmektedir. Bu nedenle NaV kanalları sadece elektriksel uyarıların iletilmesinde değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi ile nörolojik sistem arasındaki bağlantıda da astımda çok önemlidir.

#### 3. İyon Kanolopatileri

İyon kanalları, hastalıklarda rol alan bağışıklık hücrelerinin birçok fonksiyonunu kontrol etmektedir. Özellikle  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  iyonlarının akışını düzenleyerek lenfositlerin, makrofajların, mast hücrelerinin ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu modüle etmektedir. Örneğin, depo kontrollü kalsiyum kanal kompleksi, T hücre aktivasyonu için kritik bir  $\text{Ca}^{2+}$  giriş yoluyken iyon kanalları, NF- $\kappa\text{B}$  ve AP-1 başta olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu başlatan kalsiyum sinyalleme tetiklemekte; bu sinyaller, sitokin üretimini ve inflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. TRPM2 ve TRPV1 gibi TRP kanalları, inflamatuvar hücrelerde kalsiyum girişini düzenleyerek IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını kontrol etmekte;  $\text{K}_{\text{Ca}}$  ve TRPM7 kanalları, hücre polaritesini ve aktin iskelet yeniden yapılanmasını düzenleyerek bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgelerine göçünü kolaylaştırmaktadır. İyon kanallarının bağışıklık hücreleri üzerindeki bu düzenleyici etkisi, inflamatuvar yanıtın derecesini, süresini ve doku hasarının boyutunu belirlemektedir. Bu nedenle kanolopatiler, astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun çözümlenememesi ve bağışıklık yanıtının aşırı uyarılmasıyla ilişkilidir<sup>9,42</sup>. Bağışıklık hücrelerindeki iyon kanal işlev bozuklukları, immün hücrelerin aktivasyonunda, sitokin üretiminde ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde değişimlere neden olarak astım gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğine doğrudan katkıda bulunabilir.

#### 4. İyon Kanalları ve Astım Tedavisinde Potansiyel Hedefler

İyon kanalları, astımda inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde temel bir rol oynamaktadır. Yeni ilaçların keşfi için farmakolojik hedefler hâline gelmeleri ve hastalığın özgül mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaları nedeniyle bu kanalların astımın patolojik sürecine katkılarının

anlaşılması önemlidir. İyon kanallarının hedeflenmesi astımın farmakoterapötik takibinde etkili olabilecek farmakolojik araçların geliştirilmesine olanak tanımaktadır.<sup>10</sup>

BK<sub>Ca</sub>, K<sub>ATP</sub>, ENaC ve CFTR gibi kanalları doğrudan hedefleyen modülatörler, bronşiyal düz kas tonusunu ve epitel sıvı dengesini düzenleyerek astım kontrolünde önemli etkiler gösterebilirken TRP kanallarının çoğu hücre yüzeyinde yer aldığından, genellikle ilaç hedefi olarak erişilebilir durumdadır<sup>85,86</sup>. Örneğin, astım patogenezinde hem immün hem nörojenik inflamasyonda rol aldığı bilinen TRPV1 kanallarını hedef alan potansiyel tedavilerde TRPV1 antagonistleri kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada capsazepine isimli TRPV1 antagonisti uygulamasının, TRPV1 aktivasyonunu, proinflamatuvar nöropeptit salınımını, sitokin üretimini, oksidatif stres göstergelerini ve solunum yolu doku hasarını azaltarak astımda iyileştirici etkiler gösterebileceği bildirilmiştir<sup>87</sup>. Benzer şekilde TRPA1 ve TRPV4 kanalları da oksidatif strese ve irritan maddelere yanıt vererek solunum yolu inflamasyonuna katkıda bulunmakta bu nedenle terapötik olarak hedeflenebilmektedir<sup>88,89</sup>.

K<sub>Ca</sub> kanalları, vücutta yaygın olarak eksprese edilir ve hücre membran potansiyelini ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını düzenleyerek hücrel fizyoloji ve sinyal iletiminde kilit roller üstlenir. Dolayısıyla, K<sub>Ca</sub> kanalları çeşitli hastalıklarda potansiyel hedefler oluşturmaktadır. Örneğin, BK kanal aktivasyonu hücre membranını hiperpolarize ederek düz kas gevşemesi ve bronkodilatasyon açısından önem taşımakta, bu nedenle astım gibi aşırı düz kas kasılması görülen durumlarda BK kanal aktivatörleri potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir. Seçicilik ve yan etki profilleri nedeniyle BK kanal aktivatörleri astım tedavisinde klinik olarak onaylanmış bir ilaç sınıfı haline gelmemiş olsa da klinik geliştirme açısından değerlendirilmektedir<sup>90</sup>.

Solunum yolu aşırı duyarlılığının oluşumuna TMEM16A'nın (kalsiyumla aktive olan klor kanalı) katkısı olması nedeniyle niflumik asit gibi TMEM16A inhibitörleriyle bu kanal hedeflenerek astımda görülen solunum yolu aşırı duyarlılığı ve kas aşırı kasılması önlenmekte, TMEM16A potansiyel bir terapötik hedef olarak belirlenebilmektedir<sup>91</sup>.

CFTR'nın mukosiliyer klirensin düzenlenmesi ve mukus viskozitesinin kontrolünde kritik roller üstlenmesi nedeniyle, astım tedavisinde, CFTR modülatörleri, özellikle mukus birikiminin baskın

olduğu astım alt tiplerinde etkilidir. CFTR modülatörlerinden elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor üçlü tedavisi, CFTR fonksiyonunu düzenleyerek mukus temizliğini artırmakta, IgE düzeylerini düşürmektedir<sup>92</sup>.

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri Orai1/STIM1 aracılı Ca<sup>2+</sup> akımı üzerinden çeşitli iyon kanallarını aktive ederek Ca<sup>2+</sup> akışını artırarak hücre çoğalmasını ve göçünü tetiklemektedir. Bu nedenle STIM1 veya Orai1'i hedef alarak bu mekanizmaların bloke edilmesi PDGF kaynaklı Ca<sup>2+</sup> girişini, CRAC akımlarını, hücre proliferasyonunu ve göçünü anlamlı şekilde azaltmakta, bu proteinlere yönelik inhibitörlerin ya da modülatörlerin, astım tedavisinde yeni bir strateji olarak değerlendirilebilmektedir<sup>93</sup>.

İyon kanal hedefli tedavilere yönelik bazı moleküller, erken faz klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Klinik çalışmalar, özellikle iyon kanalı modülasyonunun steroid direnci olan astımlı hastalarda etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>42</sup>. Ancak bu tedavilerin uzun dönem güvenlik profilleri ve spesifik hedefleme kapasiteleri halen araştırma aşamasındadır<sup>85</sup>. Gelecekte iyon kanallarını hedefleyen kombine terapötik yaklaşımlar, klasik tedavilere yanıt vermeyen astım fenotiplerinde kişiselleştirilmiş tedavi imkânı sunabilir<sup>94</sup>.

## SONUÇ

Astım patogenezinde solunum yolu işlevlerinin ve immün yanıtın düzenlenmesi süreçlerinde iyon kanalları önemli roller üstlenmektedir. Bu kanalların işlev bozukluğu, bronşiyal hiperreaktivite, mukus sekresyonu ve kalıcı solunum yolu daralmasına neden olarak hastalığın ilerleyen seyrine katkı sağlamaktadır. İyon kanalları üzerinden etki gösteren mevcut tedavi seçeneklerinin yanı sıra bu yapıların seçici ve doğrudan hedeflenmesi hastalığın tedavisine yönelik etkili ve güvenli bir yöntem olarak düşünülmektedir. Mevcut tedavi yöntemlerinin etkisiz kaldığı, özellikle steroid direnci olan veya kontrol altına alınamayan astım fenotiplerinde, iyon kanal modülatörleri yeni tedavi alternatifleri olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak bu kanalları hedefleyen tedavilerin klinik kullanımı için daha fazla klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, iyon kanallarının astım tedavisinde biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak kullanımı, hastalık yönetiminde yeni bir potansiyele sahiptir.

**Etik Onay:** -

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

**Finansal Destek:** -

**Ethical Approval:** Not applicable



**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financial Support:** None

## KAYNAKLAR

- Pavord, I.D., Beasley, R., Agusti, A., Anderson, G.P., Bel, E., Brusselle, G., Bush, A. After asthma: redefining airways diseases, 2018;350–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6)
- Bateman, E.D., Hurd, S.S., Barnes, P.J., Bousquet, J., Drazen, J.M., FitzGerald, M., et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary, 2008;143–178. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138707>
- Gautier, C., Charpin, D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma, 2017;47–56. <https://doi.org/10.2147/JAA.S121276>
- Mukherjee, A.B., Zhang, Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors, 2011;32883–32889. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.197046>
- Klain, A., Dinardo, G., Salvatori, A., Indolfi, C., Contieri, M., Brindisi, G., et al. M. An overview on the primary factors that contribute to non-allergic asthma in children, 2022;6567. <https://doi.org/10.3390/jcm11216567>
- Peters, S.P. Asthma phenotypes: Nonallergic (intrinsic) asthma, 2014;650–652. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.006>
- Panettieri, R.A. Neutrophilic and Pauci-immune Phenotypes in Severe Asthma, 2016;569–579. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.03.007>
- Hsieh, A., Assadina, N., Hackett, T.L. Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes, 2023;1113100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1113100>
- Yan, L., Zhang, L., Oggunyi, K., Hong, L. Ion Channels in the Immune Response of Asthma, 2024;10019. <https://doi.org/10.70322/jrbtm.2024.10019>
- Figueiredo, I.A.D., Ferreira, S.R.D., Fernandes, J.M., Silva, B.A.D., Vasconcelos, L.H.C., Cavalcante, F.A. A review of the pathophysiology and the role of ion channels on bronchial asthma, 2023;1236550. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1236550>
- Button, B., Cai, L.H., Ehre, C., Kesimer, M., Hill, D.B., Sheehan, J.K., et al. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia, 2012;937–941. <https://doi.org/10.1126/science.1223012>
- Grace, M.S., Baxter, M., Dubuis, E., Birrell, M.A., Belvisi, M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease, 2014;2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
- Boucher, R.C. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease, 2007;5–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01744.x>
- Nilius, B., Droogmans, G.U.Y. Ion channels and their functional role in vascular endothelium, 2001;1415–1459. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1415>
- Taujale, R., Park, S.J., Gravel, N., Soleymani, S., Carter, R., Boyd, K., et al. Identification and classification of ion-channels across the tree of life: Insights into understudied CALHM channels, 2025;2025–02. <https://doi.org/10.1101/2025.02.10.637530>
- Catterall, W.A., Lenaeus, M.J., Gamal El-Din, T.M. Structure and pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels, 2020;133–154. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021757>
- Nicoll, R.A., Malenka, R.C., Kauer, J.A. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in the mammalian central nervous system, 1990;513–565. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.2.513>
- Berridge, M.J., Lipp, P., Bootman, M.D. The versatility and universality of calcium signalling, 2000;11–21. <https://doi.org/10.1038/35036035>
- Stautz, J., Hellmich, Y., Fuss, M.F., Silberberg, J.M., Devlin, J.R., Stockbridge, R.B., et al. Molecular mechanisms for bacterial potassium homeostasis, 2021;166968. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.166968>
- Jentsch, T.J., Maritzen, T., Zdebik, A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function, 2005;2039–2046. <https://doi.org/10.1172/JCI25470>
- Garty, H., Palmer, L.G. Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation, 1997;359–396. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.2.359>
- Derler, I., Jardin, I., Romanin, C. Molecular mechanisms of STIM/Orai communication, 2016;C643–C662. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00007.2016>
- Kshatri, A.S., Gonzalez-Hernandez, A., Giraldez, T. Physiological roles and therapeutic potential of Ca<sup>2+</sup> activated potassium channels in the nervous system, 2018;258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00258>
- Hibino, H., Inanobe, A., Furutani, K., Murakami, S., Findlay, I.A., Kurachi, Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles, 2010;291–366. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2009>
- Braun, A.P. Two-pore domain potassium channels: variation on a structural theme, 2012;139–140. <https://doi.org/10.4161/chan.20973>
- Rodríguez-Rivera, N.S., Barrera-Oviedo, D. Exploring the pathophysiology of ATP-dependent potassium channels in insulin resistance, 2024;4079. <https://doi.org/10.3390/ijms25074079>
- Vergani, P., Gadsby, D., Csanády, P., CFTR, an ion channel evolved from an ABC transporter, 2012;364. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-16712-6\\_364](https://doi.org/10.1007/978-3-642-16712-6_364)
- Singh, H. Two decades with dimorphic chloridic intracellular channel proteins (CLICs), 2010;2112–2121. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.03.013>
- Manori, B., Vaknin, A., Vaňková, P., Nitzan, A., Zaidel-Bar, R., Man, P., et al. Chloride intracellular channel (CLIC) proteins function as fusogens, 2024;2085. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46301-z>
- Hartzell, C., Putzier, I., Arreola, J. Calcium-activated chloride channels, 2005;719–758. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.032003.154341>

31. Glogowska, E., Arhatte, M., Chatelain, F.C., Lesage, F., Xu, A. Piezo1 and Piezo2 foster mechanical gating of K2P channels, 2021;109181. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110070>
32. Shahidullah, M., Donaldson, P.J. Transient Receptor Potential Channels in Physiology and Pathophysiology, 2025;4960. <https://doi.org/10.3390/ijms26104960>
33. Brown, B.M., Nguyen, H.M., Wulff, H. Recent advances in our understanding of the structure and function of more unusual cation channels, 2019;F1000-Faculty. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17163.1>
34. Reyes-García, J., Flores-Soto, E., Carbajal-García, A., Sommer, B., Montaña, L.M. Maintenance of intracellular  $Ca^{2+}$  basal concentration in airway smooth muscle (Review), 2018;2998–3008. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3910>
35. Zheng, M., Borkar, N.A., Yao, Y., Ye, X., Vogel, E.R., Pabelick, C.M., et al. Mechanosensitive channels in lung disease, 2023;1302631. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1302631>
36. Camoretti-Mercado, B., Lockey, R.F. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma, 2021;1983–1995. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.035>
37. Kume, H., Yamada, R., Sato, Y., Togawa, R. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD, 2023;142. <https://doi.org/10.3390/antiox12010142>
38. Sathish, V., Thompson, M.A., Bailey, J.P., Pabelick, C.M., Prakash, Y.S., Sieck, G.C. Effect of proinflammatory cytokines on regulation of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  reuptake in human airway smooth muscle, 2009;L26–L34. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00026.2009>
39. Chung, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease, 2001;50s–59s. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00229701>
40. Zhang, Y.L., Zhang, R.G., Chen, F.Y., Qiu, Z.E., Chen, L., Huang, Z.X., et al. Cellular mechanism underlying the facilitation of contractile response induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in mouse tracheal smooth muscle, 2022;104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.10.007>
41. Feske, S., Wulff, H., Skolnik, E.Y. Ion channels in innate and adaptive immunity, 2015;291–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112212>
42. Parekh, A.B., Putney, J.W. Store-operated calcium channels, 2005;757–810. <https://doi.org/10.1152/physrev.00057.2003>
43. Prakriya, M., Lewis, R.S. Store-operated calcium channels, 2015;1–47. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2014>
44. Emrich, S.M., Yoast, R.E., Trebak, M. Physiological functions of CRAC channels, 2022;355–379. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-052521-013426>
45. Preti, D., Szallasi, A., Patacchini, R. TRP channels as therapeutic targets in airway disorders: a patent review, 2012;663–695. <https://doi.org/10.1517/13543776.2012.696099>
46. Carr, M.J., Kollarik, M., Meeker, S.N., Undem, B.J. A role for TRPV1 in bradykinin-induced excitation of vagal airway afferent nerve terminals, 2003;1275–1279. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.043422>
47. Zhou, Y., Sun, B., Li, Q., Luo, P., Dong, L., Rong, W. Sensitivity of bronchopulmonary receptors to cold and heat mediated by transient receptor potential cation channel subtypes in an ex vivo rat lung preparation, 2011;327–332. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.05.011>
48. Liedtke, W., Choe, Y., Martí-Renom, M.A., Bell, A.M., Denis, C.S., Sali, A., et al. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor, 2000;525–535. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00143-4)
49. McKemy, D.D., Neuhauser, W.M., Julius, D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation, 2002;52–58. <https://doi.org/10.1038/nature719>
50. Peier, A.M., Moqrich, A., Hergarden, A.C., Reeve, A.J., Andersson, D.A., Story, G.M., et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol, 2002;705–715. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00652-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00652-9)
51. Hollenhorst, M.I., Richter, K., Fronius, M. Ion transport by pulmonary epithelia, 2011;174306. <https://doi.org/10.1155/2011/174306>
52. Orfali, R., AlFaiz, A., Rahman, M.A., Lau, L., Nam, Y.W., Zhang, M. K $Ca_2$  and K $Ca_3.1$  channels in the airways: a new therapeutic target, 2023;1780. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071780>
53. Valverde, M.A., Cantero-Recasens, G., Garcia-Elias, A., Jung, C., Carreras-Sureda, A., Vicente, R. Ion channels in asthma, 2011;32877–32882. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.215491>
54. Jeong, H.J., Kim, M.S., Park, J.S., Park, M.K. Modulation of Kv channels by cytokines in airway smooth muscle cells, 2013;135–142.
55. Evseev, A.I., Semenov, I., Archer, C.R., Medina, J.L., Dube, P.H., Shapiro, M.S., et al. Functional effects of KCNQ K $^+$  channels in airway smooth muscle, 2013;277. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00277>
56. Gao, Y.D., Zou, J.J., Zheng, J.W., Shang, M., Chen, X., Geng, S., et al. Promoting effects of IL-13 on  $Ca^{2+}$  release and store-operated  $Ca^{2+}$  entry in airway smooth muscle cells, 2010;182–189. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.12.005>
57. Brueggemann, L.I., Haick, J.M., Neuburg, S., Tate, S., Randhawa, D., Cribbs, L.L., et al. KCNQ (Kv7) potassium channel activators as bronchodilators: combination with a  $\beta_2$ -adrenergic agonist enhances relaxation of rat airways, 2014;L476–L486. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00253.2013>
58. Wulff, H., Calabresi, P.A., Allie, R., Yun, S., Pennington, M., Beeton, C., The voltage-gated Kv1.3 K $^+$  channel in effector memory T cells as new target for immunomodulation, 2003;1703–1713. <https://doi.org/10.1172/JCI16921>
59. Zühlke, R.D., Pitt, G.S., Deisseroth, K., Tsien, R.W., Reuter, H. Calmodulin supports both inactivation and facilitation of L-type calcium channels, 1999;159–162. <https://doi.org/10.1038/20200>
60. Shepherd, M.C., Duffy, S.M., Harris, T., Cruse, G., Schuliga, M., Brightling, C.E., et al. K $Ca_3.1$   $Ca^{2+}$ -activated K $^+$  channels regulate human airway smooth muscle proliferation, 2006;661–668. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0358OC>
61. Yu, Z.H., Xu, J.R., Wang, Y.X., Xu, G.N., Xu, Z.P., Yang, K., et al. Targeted inhibition of K $Ca_3.1$  channel attenuates airway inflammation and remodeling in allergic asthma, 2013;685–693. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0236OC>

62. Kis, A., Krick, S., Baumlín, N., Salathe, M. Airway hydration, apical K<sup>+</sup> secretion, and the large-conductance, Ca<sup>2+</sup>-activated and voltage-dependent potassium (BK) channel, 2016;S163–S168. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-405KV>
63. Liu, B., Freyer, A.M., Hall, I.P. Bradykinin activates calcium-dependent potassium channels in cultured human airway smooth muscle cells, 2007;L898–L907. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00461.2005>
64. Flagg, T.P., Enkvetchakul, D., Koster, J.C., Nichols, C.G. Muscle KATP channels: recent insights to energy sensing and myoprotection, 2010;799–829. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2009>
65. Gao, M., Sun, Q., Liu, Q. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opening increased the airway smooth muscle cell proliferation by activating the PI3K/AKT signaling pathway in a rat model of asthma, 2021;8899878. <https://doi.org/10.1155/2021/8899878>
66. Cunningham, K.P., Veale, E.L., Abu-Hanna, J., Clapp, L., Mathie, A. The role of the K2P channels TASK-1, TREK-1 and TREK-2 in the use of treprostinil therapy in pulmonary arterial hypertension, 2018;567–6. [https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1\\_supplement.567.6](https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.567.6)
67. Cotten, J.F. TASK-1 (KCNK3) and TASK-3 (KCNK9) tandem pore potassium channel antagonists stimulate breathing in isoflurane-anesthetized rats, 2013;810–816. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318284469d>
68. Liu, X.S., Xu, Y.J. Potassium channels in airway smooth muscle and airway hyperreactivity in asthma, 2005;574–580.
69. □ Mall, M.A., Galietta, L.J. Targeting ion channels in cystic fibrosis, 2015;561–570. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.06.002>
70. □ Crites, K.S.M., Morin, G., Orlando, V., Patey, N., Cantin, C., Martel, J., et al. CFTR knockdown induces proinflammatory changes in intestinal epithelial cells, 2015;1–15. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0107-y>
71. Varelle, M., Kieninger, E., Edwards, M.R., Regamey, N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses, 2011;210–229. <https://doi.org/10.1128/cmr.00014-10>
72. Huang, F., Zhang, H., Wu, M., Yang, H., Kudo, M., Peters, C.J., et al. Calcium-activated chloride channel TMEM16A modulates mucin secretion and airway smooth muscle contraction, 2012;16354–16359. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214596109>
73. Wray, S., Prendergast, C., Arrowsmith, S. Calcium-activated chloride channels in myometrial and vascular smooth muscle, 2021;751008. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.751008>
74. Brett, T.J. CLCA1 and TMEM16A: the link towards a potential cure for airway diseases, 2015;503–506. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1081064>
75. Friard, J., Corinus, A., Cougnon, M., Tauc, M., Pisani, D.F., Duranton, C., et al. LRRC8/VRAC channels exhibit a noncanonical permeability to glutathione, which modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), 2019;925. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2167-z>
76. Yoshie, S., Muroño, S., Hazama, A. Approach for elucidating the molecular mechanism of epithelial to mesenchymal transition in fibrosis of asthmatic airway remodeling focusing on Cl<sup>−</sup> channels, 2023;289. <https://doi.org/10.3390/ijms25010289>
77. Wang, W., Ji, H.L. Epithelial sodium and chloride channels and asthma, 2015;2242–2249. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.162494>
78. Shei, R.J., Peabody, J.E., Kaza, N., Rowe, S.M. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis, 2018;152–165. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.09.007>
79. Neubert, P., Schröder, A., Müller, D.N., Jantsch, J., et al. Interplay of Na<sup>+</sup> balance and immunobiology of dendritic cells, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00599>
80. Kocmalova, M., Joskova, M., Franova, S., Banovcin, P., Sutovska, M. Airway defense control mediated via voltage-gated sodium channels, 2016;71–80. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_244](https://doi.org/10.1007/5584_2016_244)
81. Svajdova, S., Brozmanova, M. Regulation of cough by voltage-gated sodium channels in airway sensory nerves, 2018;5–16. <https://doi.org/10.2478/acm-2018-0012>
82. Bradley, E., Webb, T.I., Hollywood, M.A., Sergeant, G.P., McHale, N.G., Thornbury, K.D. The cardiac sodium current NaV1.5 is functionally expressed in rabbit bronchial smooth muscle cells, 2013;C427–C435. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00034.2013>
83. Ali, H., Ahmed, T., Panettieri, R.A. Emerging roles of ion channels in inflammation and allergic diseases, 2020;70–76. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202127103032>
84. Koivisto, A.P., Belvisi, M.G., Gaudet, R., Szallasi, A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies, 2022;41–59.
85. Song, J., Kang, J., Lin, B., Li, J., Zhu, Y., Du, J., et al. Mediating role of TRPV1 ion channels in the co-exposure to PM2.5 and formaldehyde of Balb/c mice asthma model, 2017;11926.
86. Gerhold, K.A., Bautista, D.M. TRPA1: irritant detector of the airways, 2008;3303. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158030>
87. Mažerik, J., Gondáš, E., Smieško, L., Fraňová, S., Šutovská, M. Effects of TRPV4 channel blocker on airway inflammation and airway defense reflexes in experimentally induced model of allergic asthma, 2023;104123. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2023.104123>
88. Bentzen, B.H., Olesen, S.P., Rønn, L.C., Grunnet, M. BK channel activators and their therapeutic perspectives, 2014;389. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2023.104123>
89. Zhang, C.H., Li, Y., Zhao, W., Lifshitz, L.M., Li, H., Harfe, B.D., et al. The transmembrane protein 16A Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>−</sup> channel in airway smooth muscle contributes to airway hyperresponsiveness, 2013;374–381. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1303OC>
90. Mehta, A.M., Lee, I., Li, G., Jones, M.K., Hanson, L., Lonabaugh, K., et al. The impact of CFTR modulator triple therapy on type 2 inflammatory response in patients with cystic fibrosis, 2023;66. <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00822-2>

91. Spinelli, A.M., González-Cobos, J.C., Zhang, X., Motiani, R.K., Rowan, S., Zhang, W., et al. Airway smooth muscle STIM1 and Orai1 are upregulated in asthmatic mice and mediate PDGF-activated SOCE, CRAC currents, proliferation, and migration, 2012;481–492. <https://doi.org/10.1007/s00424-012-1160-5>
92. Lambrecht, B.N., Hammad, H. The airway epithelium in asthma, 2012;684–692. <https://doi.org/10.1038/nm.2737>
93. Landsberg, J.W., Yuan, J.X.J. Calcium and TRP channels in pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation, 2004;44–50. <https://doi.org/10.1152/nips.01457.2003>